



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**FONKSİYONEL KARIN AĞRISI OLAN HASTALARDA PANKREAS
YETERSİZLİĞİ/ KISMİ PANKREAS ENZİM EKSİKLİĞİ SIKLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş.Gör.Dr.Nuriye Burçin TURAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER

VAN -2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerini bizlerle paylaşan, bilgi vedeneyimlerinden çok şey öğrendiğim saygıdeğerhocam Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e,

Tezçalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde heraşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerlihocam Sayın Prof. Dr. Ahmet Faik ÖNER'e,

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Burcu GÜVEN'e

Olguların kan ve dışkı örneklerinin analiz edilmesinde değerli vaktini ayırarak yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU'na

Yine asistanlık sürem boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Doç.Dr. Mecnun ÇETİN'E, Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN'A, Dr. Öğr. Üyesi Murat BAŞARANOĞLU'na, Uzm. Dr. Akkız ŞAHİN YAŞAR'a, Uzm. Dr. Hadi GEYLAN'a, Uzm. Dr. İbrahim DEĞER'e,

Bu zorlu ve yorucu süreç boyunca her türlü yardım ve desteklerini benden esirgemeyen dönem arkadaşlarım Uzm. Dr. Orhan ARGİŞ'a, Uzm. Dr. Mevsim DEMİR MİS'e, Arş.Gör. Dr. Elif YÜCEL ÇEÇEN'e, Arş. Gör. Dr. Aysun Atay GÜNEŞ'e ve değerli çömezim Arş.Gör. Dr. Bilal ARSLAN'a

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi, en yakın destekçilerim annem, babam ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler...

Dr.Nuriye Burçin TURAN

ÖZET

TURAN N. B, Fonksiyonel Karın Ağrısı Olan Hastalarda Pankreas Yetersizliği/ Kısmi Pankreas Enzim Eksikliği Sıklığının Değerlendirilmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Van, 2019.

Amaç: Bu çalışmada, kronik karın ağrısı olan çocuklarda pankreas yetersizliği/ pankreas kısmi enzim eksikliği sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Genel Çocuk Polikliniğine, 1 Nisan 2019 – 1 Eylül 2019 tarihleri arasında fonksiyonel karın ağrısı ile başvuran 110 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da gastrointestinal herhangi bir şikayeti olmayan 80 hasta seçildi. Hastalardan etyolojiye yönelik tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, amilaz, lipaz, pankreatik amilaz, immun reaktif tripsinojen (IRT), tam idrar tahlili, gaita mikroskopisi, gaitada H.pylori antijeni ve fekal elastaz (FE-1) çalışıldı. Gaitada parazit tespit edilen, biyokimya parametrelerinde anormallik olan, aktif enfeksiyonu veya ek kronik hastalığı olan çocuklar çalışmadan çıkarıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hasta grubuna %51,9'u kız, yaş ortalaması 8.7±3.13 yıl olan 108 hasta alındı. Kontrol grubuna ise %55,8'i erkek, yaş ortalaması 9.23±3.55 yıl olan 77 hasta alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, ağırlık SDS, lipaz, pankreatik amilaz, IRT ve glukoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,347, p=0,302, p=0,064, p=0,672, p=0,432, p=0,110, p=0,801). Hasta grubunda amilaz değeri belirgin olarak yüksek ve fekal elastaz değeri ise düşük tespit edildi (p=0,007, p=<0.001). Fekal elastaz değerlerinin fonksiyonel karın ağrısını öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri ROC analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değeri 140,107 (µg/g) olarak tespit edildi. Bu sınır değerine göre fekal elastazın duyarlılığı %82.1, özgüllüğü %66.2, pozitif prediktif değeri %77 ve negatif prediktif değeri %73 olarak bulundu.

Sonuç: Çocuklarda fonksiyonel karın ağrılarının altında yatan nedenler halen net olarak bilinmemektedir. Etyopatogeneze bakıldığında mukozal proinflatuar sitokinlerde artma, mikrobiyatadaki değişiklikler disbiyozis, bağırsak geçirgenliğinde artma ve motilitede bozulma gibi faktörler suçlanmaktadır. Biz fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarla ekzokrin pankreas yetmezliği arasında bir ilişkinin olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Klinikte pankreas ekzokrin yetmezliği tanısı atanabilmekte bu da hastaların erken teşhisi ve tedaviye yanıtını engellemektedir. Bu amaçla pankreas ekzokrin yetmezlik tanısında kullanılan amilaz, lipaz, pankreatik amilaz, fekal elastaz-1 ve IRT seviyelerini ölçerek fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda pankreas ekzokrin fonksiyonları değerlendirdik. Çalışmaya alınan vaka gruplarının fekal elastaz-1 düzeylerini düşük olarak tespit ettik. Fekal elastazdaki bu düşüklüğün sebebinin de disbiyozise sekonder gelişen malabsorbsiyon tablosunun bir sonucu olabileceğini düşünmekteyiz.

Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda pankreas ekzokrin yetmezliğini değerlendiren çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle bu çalışma ile literatüre katkı sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel karın ağrısı, pankreas yetmezliği, fekal elastaz-1

ABSTRACT

**TURAN N. B, Evaluation of Pancreatic Insufficiency / Partial Pancreatic Enzyme Deficiency Prevalence in Patients with Functional Abdominal Pain
Van Yüzüncü Yıl University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,
Specialty Thesis, Van, 2019.**

Aim: The aim of this study was to evaluate the frequency of pancreatic insufficiency / pancreatic partial enzyme deficiency in children with chronic abdominal pain.

Material and Methods: A total of 110 patients who presented with functional abdominal pain between April 1/ 2019- September 1/2019) in the Pediatric Clinic of Dursun Odabaş Medical Center, Yüzüncü Yıl University, were included in the study. Eighty patients without any gastrointestinal complaints were selected as the control group. Complete blood count, renal and liver function tests, amylase, lipase, pancreatic amylase, immune reactive trypsinogen (IRT), complete urine analysis, stool microscopy, stool H. pylori antigen and fecal elastase (FE-1) were studied. Children with fecal parasites, abnormal biochemical parameters, active infection or additional chronic diseases were excluded from the study. Patient and control groups were compared in demographic and laboratory settings.

Results: A total of 108 patients, 51.9% of whom were girls and the mean age was 8.7 ± 3.13 years were included in the study group. The control group consisted of 77 patients (55.8% male) with a mean age of 9.23 ± 3.55 years. There was no statistically significant difference between patient and control groups in terms of age, sex, weight SDS, lipase, pancreatic amylase, IRT and glucose ($p=0,347$, $p=0,302$, $p=0,064$, $p=0,672$, $p=0,432$, $p=0,110$, $p=0,801$). Amylase levels were significantly higher and fecal elastase values were lower in the patient group ($p=0,007$, $p<0.001$). The diagnostic decision-making properties of faecal elastase values for predicting functional abdominal pain were examined by ROC analysis. The significant cut-off value was 140.107 ($\mu\text{g} / \text{g}$). According to this limit value, the sensitivity of fecal elastase was 82.1%, specificity was 66.2%, positive predictive value was 77% and negative predictive value was 73%.

Conclusion: The underlying causes of functional abdominal pain in children are still unclear. When the etiopathogenesis is examined, factors such as increased mucosal proinflammatory cytokines, changes in microbiology, dysbiosis, increased intestinal permeability and impaired motility are blamed. We planned this study considering that there may be a relationship between patients with functional abdominal pain and exocrine pancreatic insufficiency. The diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency may be missed in the clinic, which prevents early diagnosis and response to treatment. For this purpose, we evaluated pancreatic exocrine functions in children with functional abdominal pain by measuring amylase, lipase, pancreatic amylase, fecal elastase-1 and IRT levels used in the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency. We found low fecal elastase-1 levels in the case groups included in the study. We think that the reason of this decrease in faecal elastase may be the result of malabsorption secondary to dysbiosis. We think that this study may contribute to the literature because of the lack of studies evaluating pancreatic exocrine insufficiency in children with functional abdominal pain.

Keywords: Functional abdominal pain, pancreatic insufficiency, fecal elastase.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar.....	3
2.1.1. Tanım ve patofizyoloji.....	3
2.1.2. Tarihçe	8
2.1.3. Sınıflandırma.....	10
2.1.3.1. Fonksiyonel dispepsi.....	11
2.1.3.2. İrritabl bağırsak sendromu	12
2.1.3.3. Abdominal migren	14
2.1.3.4. Başka türlü sınıflandırılmayan fonksiyonel karın ağrısı	15
2.2. Pankreas Yetersizliği ve Enzim Eksikliği.....	17
2.2.1. Tanım	18
2.2.1.1. Kistik fibrozis.....	19
2.2.1.2. Shwachman-diamond sendromu	19
2.2.1.3. Pearson sendromu	20
2.2.1.4. İzole enzim eksiklikleri.....	20
2.2.2. Tanı yöntemleri	21
2.2.3. Klinik ve yönetim.....	22
2.3. Fekal Elastaz	24
2.4. İmmünreaktif Tripsinojen	25
2.5. Amilaz.....	26
2.6. Pankreatik Amilaz.....	28
2.7. Lipaz	29
3. MATERYAL VE METHOD	31
3.1. İstatistiksel Yöntem	32

3.2. Etik Kurul Kararı ve Aile Onamı.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	54



KISALTMALAR/ SİMGELER DİZİNİ

IRT	: Immune reactive trypsinogen
FE-1	: Fecal elastase
TKA	: Tekrarlayan karın ağrısı
İBS	: İrritable Barsak Sendromu
FGİB	: Fonksiyonel gastro- intestinal bozukluklar
Gİ	: Gastrointestinal
ESS	: Enterik sinir sistemi
FKA-STO	: Spesifik tanısı olmayan fonksiyonel karın ağrısı
FD	: Fonksiyonel dispepsi
PDS	: Postprandial distres sendromu
EAS	: Epigastrik ağrı sendromu
FKAB	: Fonksiyonel karın ağrısı bozukluklarının
SKS	: Siklik kusma sendromu
FKA	: Fonksiyonel Karın Ağrısı
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
TGF-1β	: Transforming Growth Factor-1 β
PEY	: Pankreas enzim yetersizliği
KF	: Kistik fibrozis
SDS	: Shwachman-Diamond Sendromu
SBDS	: Shwachman-Bodian-Diamond Sendromu
PERT	: Pankreatik enzim replasman tedavisi
DNA	: Deoxyribonucleic acid
PY	: Pankreas yetersizliği
CCK	: Kolesistokinin
IU	: International unit
EPY	: Ekzokrin pankreas yetersizliği
AUC	: Area Under Curve (Eğri altında kalan alan)
ROC	: Reciever Operator Characteristics Curve
LR	: Likelihood ratio
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Çocuklarda fonksiyonel karın ağrısının coğrafik dağılımı	4
Şekil 2.	Vaka ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı	33
Şekil 3.	Vaka ve kontrol gruplarında amilaz değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Şekil 4.	Vaka ve kontrol grupları fekal elastaz değerleri karşılaştırması.....	35
Şekil 5.	Fekal elastazın fonksiyonel karın ağrısını öngörmeye tanısallığı	36



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Çocuklarda Uzun Süren Aralıklı ya da Sürekli Karın Ağrısı İçin Önerilen Klinik Tanımlamalar	3
Tablo 2.	Kronik Karın Ağrılı Çocuklarda Potansiyel Alarm Özellikleri	7
Tablo 3.	Roma kriterlerinin tarihçesi	8
Tablo 4.	Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar: Çocuklar ve Adölesanlar	10
Tablo 5.	Roma IV - “Fonksiyonel dispepsi” için tanı kriterleri	12
Tablo 6.	Roma IV - “İrritabl bağırsak sendromu” için tanı kriterleri	12
Tablo 7.	Roma IV - “Abdominal Migren” için tanı kriterleri	15
Tablo 8.	Roma IV - “Başka Türlü Sınıflandırılmayan Fonksiyonel Karın Ağrısı” için tanı kriterleri	17
Tablo 9.	Pankreas Yetersizliğine Neden Olan Pankreatik Bozukluklar	19
Tablo 10.	Vaka ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri	34
Tablo 11.	Fekal elastaz tanı güvenilirliği	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fonksiyonel karın ağrısı; yakınmasını açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik, neoplastik hastalığı olmayan ve en az 2 aydır devam eden karın ağrısı olarak tanımlanmaktadır.

Kronik karın ağrılarının %30'nun nedeni hala bilinmemektedir. Bu hastalıkların arasında siklik kusma sendromu, fonksiyonel dispepsi, irritable barsak sendromu, abdominal migren, fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel kabızlık gibi hastalıklar yer almaktadır. Günümüzde pratikte sık karşılaştığımız, altta yatan organik ve anatomik bir nedeni olmayan ve tanı konmasında oldukça zorlanan bu hastalık grubuna yıllardır belirli tanı ölçütleri getirilmeye çalışılmaktadır. Son olarak 2016 yılında Roma IV kriterleri olarak yenilenmiştir.

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları ve pankreatik enzim eksikliği kaynaklı kronik pankreatit semptomları benzerlik gösterir. Klinikten önce malabsorbsiyon tablosunun olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda fekal elastaz ile ilgili araştırma sayısı oldukça azdır. Özellikle ekzokrin pankreas yetmezliği olan (Kistik fibrozis, Schwachman-Diamond sendromu, Pearson sendromu, kronik pankreatit...) hasta grubunda çalışılmıştır. Ancak kronik karın ağrısı olan çocuklarda daha önce bakılmamıştır. Hafif pankreas yetmezliğinin kronik karın ağrısının altta yatan nedeni olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır (1-4).

Fekal elastaz-1, intestinal geçişte stabil kalabilen ve ekzokrin fonksiyon kapasitesini gösteren ucuz, non invaziv ve oda ısısında 5 gün stabilize kalabilen, human pankreatik elastaza spesifik monoklonal bir antikordur. 200 µg/ g altında pankreas yetmezliği, 100 µg/ g altında ise ciddi pankreas yetmezliği olarak kabul edilmektedir. Ciddi ekzokrin pankreas yetmezliğinde sensitivitesi % 82-100 iken hafif pankreas yetmezliğinde ise % 16.7- 65 olarak tespit edilmiştir (1-4).

Serum immunreaktif tripsinojen ise özellikle kistik fibrozis taraması amaçlı yenidoğanlarda sık kullanılan bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda kistik fibrozisli hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğini tespit etmede sensitivitesini %93, spesifitesi %92 olarak tespit edilmiştir (3-5).

Bu çalışmada kronik karın ağrısı olan hastalarda pankreas yetersizliği/ kısmi pankreas enzim eksikliği sıklığını değerlendirilmesi ve immunreaktif tripsinojen ile fekal elastaz-1 arasındaki korelasyonun saptanması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

2.1.1. Tanım ve patofizyoloji

Çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı (TKA) “en az iki ay süreyle, günlük aktiviteyi etkileyeniki ya da daha fazla karın ağrısı atağı” olarak tanımlanmaktadır. Birçok durumda tekrarlayan karın ağrısı terimi fonksiyonel karın ağrısı ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Kronik karın ağrısı, organik olmayan karınağrısı ve psikojenik karın ağrısı gibi çocuklarda karın ağrısını tarif etmek için kullanılan diğer terimler klinik karışıklığa sebep olmaktadır (6,7). Amerikan Pediatri Akademisi Kronik Karın Ağrısı Alt Komitesi ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu Karın Ağrısı Komitesi TKA'nın artık kullanılmaması gerektiğini öne sürmüştür. Güncel, uzun süreli, aralıklı ya da sürekli karın ağrısı için klinik tanımlamalar Tablo 1’de özetlenmiştir (6,7).

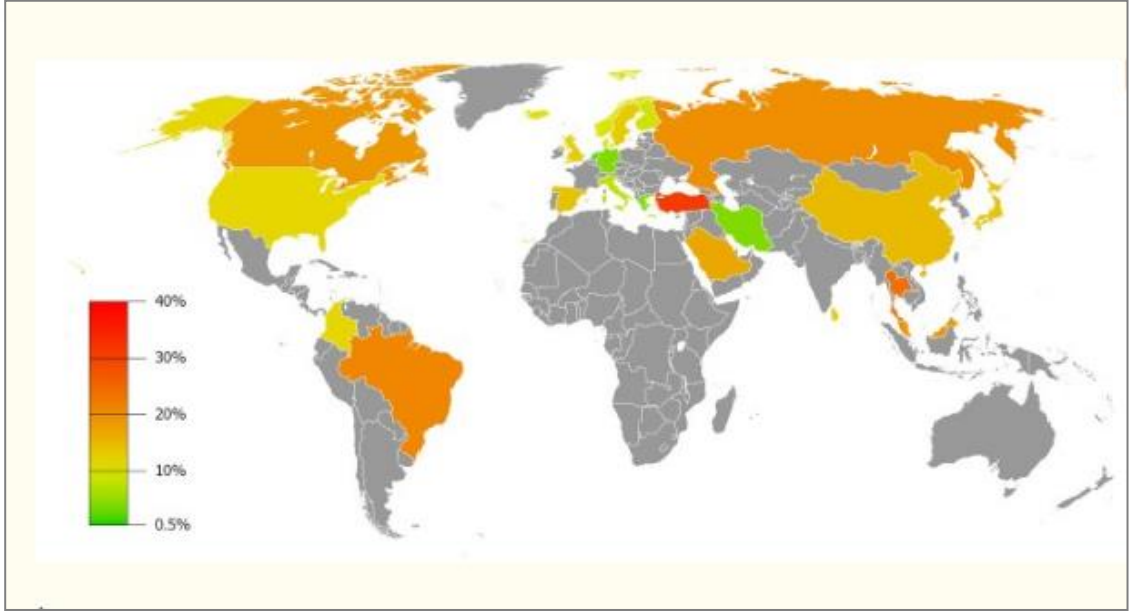
Tablo 1.Çocuklarda Uzun Süren Aralıklı ya da Sürekli Karın Ağrısı İçin Önerilen Klinik Tanımlamalar

BOZUKLUK	TANIM
Kronik karın ağrısı	Fonksiyonel ya da organik uzun süreli aralıklı ya da sürekli karın ağrısı (hastalık temelli)
Fonksiyonel karın ağrısı	Uygun tıbbi değerlendirmeden sonra, semptomların başka bir tıbbi durumla açıklanamadığı karın ağrısı
Fonksiyonel Dispepsi	Fonksiyonel karın ağrısı ya da karının üst bölgesinde rahatsızlık
İrritable Barsak Sendromu (İBS)	Barğırsak hareketlerinde değişiklik ile ilişkili fonksiyonel karın ağrısı
Abdominal Migren	Migren özellikleri ile birlikte olan fonksiyonel karın ağrısı (iştahsızlık, mide bulantısı, kusma ya da solukluk yanında annedemigren baş ağrıları ile birlikte olan tekrarlayan karın ağrısı
Fonksiyonel Karın Ağrısı-Spesifik Tanısı Olmayan	Dispepsi, İBS ya da abdominal migren olmadan fonksiyonel karın ağrısı

Kronik karın ağrısı spesifik bir etiyoloji belirlenip belirlenmediğine bağlı olarak organik olabilir ya da olmayabilir. Organik olmayan karın ağrısı ya da fonksiyonel karın ağrısı uygun tıbbi değerlendirmeden sonra, semptomların başka bir tıbbi durumla

açıklanamadığı karın ağrısına karşılık gelir. Fonksiyonel gastro- intestinal bozukluklar (FGİB), yapısal ya da biyokimyasal anormalliklerle açıklanamayan, çeşitli kombinasyonlarda kronik ya da tekrarlayan bir grup gastrointestinal (Gİ) bozukluklardır. Roma Komitesi, FGİB'nin kriterlerini klinik ve araştırma amaçları için güncellemekte ve değiştirmektedir (6,8).

Kronik karın ağrısının gerçek insidans ve prevalansı bilinmemektedir. Kronik karın ağrısının çocukların % 9-15'ini etkilediğine dair kanıtlar vardır. Ortaokul öğrencilerinin % 13 ve lise çocuklarının % 17'sinin haftalık karın ağrısı yakınmaları olduğu da bildirilmiştir (6,9).



Şekil 1.Çocuklarda fonksiyonel karın ağrısının coğrafik dağılımı (10)

FGİB' nin belirtileri intestinal, duyuşal ve motor sistemlerdeki disfonksiyonların sonucu olabilir. Fonksiyonel karın ağrısının patofizyolojisi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Viseral aşırı duyarlılık ve motilite bozukluklarının fonksiyonel karın ağrısının etiyolojisinde yer aldığı düşünölmektedir (11).

Motilite bozukluklarının fonksiyonel ağrıda önemli bir rolü olduğuna dair geleneksel düşünce doğrulanmamıştır. Viseral aşırı duyarlılığın, uyarınlarla (fizyolojik, psikolojik ya da ağrılı) anormal barsak duyarlılığına sebep olmasının fonksiyonel karın ağrısında daha baskın bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Viseral aşırı duyarlılık normal sinyallerin beyin tarafından anormal yorumlanmasına, beyne anormal sinyaller

gitmesine ya da her ikisine birden bağılı olabilir. İntestinal ağrıreseptörleri mekanik ve/veya kimyasal uyarılara yanıt verirken, visseral reseptörler hem mekanik hem de kimyasal uyarılara yanıt verebilmektedir. Ancak mukozal reseptörler asıl olarak kimyasal uyarılarla uyarılmaktadır (7,8,12).

Anatomik olarak iç organlar iki sinir ağı tarafından inerve edilir (vagal ve splanknik spinal sinirler ya da pelvik ve splanknik spinal sinirler). Spinal afferentler spinal korda impuls taşır. Spinal kordun arka boynuzu, spinal korda ve beyne periferik nosiseptif reseptörlerin iletilmesini düzenler. Böylece ağrı deneyimi bilişsel ve duyuşsal merkezler tarafından daha ileri düzeyde etkilenir. Kronik periferik sinir sistemi ağrısı daha üst santral sinir sistemi merkezlerinde nöral aktivitede artış oluşturarak ağrının artmasına sebep olmaktadır. Psikososyal stres, ağrı yoğunluğunu ve niteliğini bu yollarla etkileyebilir. Çocuğun stres, kişilik tipi ve ailenin hastalık davranışını pekiştirme çocuğun ağrıya verdiği yanıtı etkileyebilir (13). Ayrıca otonomik ve enterik sinir sistemleri ağrının başlatılması, algılanması ve yayılmasının üzerini örtebilmektedir (6–8,13).

Normal çalışan bir enterik sinir sistemi (ESS) intestinal motilite, salgı ve kan akışının koordinasyonunda önemlidir. Enterik sinir sistemindeki anormallikler fonksiyonel karın ağrısı için altta yatan bir faktör olabilir. Bağırsaktaki enflamasyon ve bunun fonksiyonel karın ağrısındaki rolü enflamatuvar araçlar ve sitokinlerin ESS üzerindeki etkilerine bağılı olabilir (14).

Beyin-barsak disregülasyonundaki etkileşimler de fonksiyonel karın ağrısına yol açabilir. Laktoz, sorbitol, fruktoz, safra asitleri ya da yağ asitleri gibi bazı ağrı tetikleyiciler, duyarlılık ya da motor fonksiyonda değişmeye neden olabilir. Bazı hastalar bunları diyetten çıkardığında fayda görmektedirler. İntestinal geçirgenlikte değişme sonucunda besin antijenlerinin mukozaya geçmesi, mukoza immün sisteminin daha uzun süre uyarılmasına neden olur bu da fonksiyonel karın ağrısının bir sebebi olabilir. (6,8,14,15).

Kronik karın ağrısı olan bir hastayı değerlendirirken organik ağrı ile fonksiyonel ağrıyı ayırt etmek zor olabilir. Fonksiyonel karın ağrısı tanısı konulmadan önce geniş bir aralıktaki potansiyel organik sebepler akla getirilmelidir. Kronik karın ağrısının sık

görülen sebepleri arasında kabızlık, özofajit, gastrit, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve giardiyazis yer almaktadır. Ağrıya bağlı geceyanmalarının organik bozuklukların lehine mi olduğu, yoksa fonksiyonel ağrı sendromlarında da mı görüldüğü net değildir (6-8).

Kronik ağrı sendromları olan çocuklarda eşlik eden baş ağrıları, anoreksi, mide bulantısı, kusma, aşırı gaz, ishal ya da kabızlık ve eklem ağrıları gibi semptomlar olabilir. Ancak bunlar fonksiyonel ve organik bozukluk arasında ayırım yapmaya yardımcı olmaz (6-8).

Kronik karın ağrısı olan çocuklarda yaşamsal stresin yüksek düzeylerde olduğuna dair çalışmalar vardır. Günlük stres faktörleri ağrıataklarının sıklığını artırır, ancak organik ve fonksiyonel karın ağrıları arasında ayırım yaptırdığına dair kanıtlar yoktur. Bununla birlikte psikolojik faktörleri araştırmak ve tedavi etmek önemlidir. Kronik karın ağrısı olan çocuklarda daha fazla anksiyete ve depresyon belirtileri olduğuna dair kanıtlar vardır. Bunun ağrının sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu net değildir (6-8).

Yapılan çalışmalarda fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda karşı olma- karşı gelme bozukluğu ya da davranış bozukluğu, kontrol gruplarından daha fazla değildir. Ancak yaşamın sonraki yıllarında duygusal belirtilere ya da psikiyatrik bozukluklara daha yatkın olabildikleri rapor edilmiştir. Fonksiyonel karın ağrısı olan hastaların ebeveynlerinde somatizasyon bozukluğu, anksiyete ve depresyon belirtileri daha sıktır (16,17). Bu durumlardan etkilenen çocuklarda daha yüksek sıklıkta iritabl bağırsak sendromu (İBS) görülmektedir (6-8,17).

Kapsamlı bir öykü ve fizik muayene alarm verici belirti ve bulguları belirleyebilir. Alarm verici belirti ve bulguların olması daha ileri araştırma gerektirir (Tablo 2). Alarm verici belirti ve bulgular olmaması, normal bir fizik muayene ve dışkıda gizli kan testinin normal olması gibi durumlar fonksiyonel karın ağrısının başlangıç tanısı için yeterlidir (17).

Tablo 2. Kronik Karın Ağrılı Çocuklarda Potansiyel Alarm Özellikleri

Ailede inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı veya Peptik ülser hastalığı Kalıcı sağ üst veya sağ alt kadran ağrısı Disfaji Odinofaji Kalıcı kusma Gastrointestinal kan kaybı Nokturnal diyare Artrit Perirektal hastalık İstemsiz kilo kaybı Doğrusal büyümenin yavaşlaması Gecikmeli ergenlik Açıklanamayan ateş

Kronik karın ağrısı olan çocuklarda; laboratuvar, radyolojik ya da endoskopik değerlendirme, detaylı bir öykü ve fizik muayenenin desteklediği bulgulara dayanılarak bireyselleştirilmelidir (6–8,17).

Öykü ve fizik muayene fonksiyonel karın ağrısı tanısını destekliyorsa laboratuvar tetkikleri gereksiz olabilir. Ancak yine de önemli derecede fonksiyonel yeti kaybı ve kötü yaşam kalitesi olan hastalarda, hastaya ve ailesine, bazen hekime güvence verebilir. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, temel biyokimya paneli, çölyak paneli, dışkı kültürü, yumurta ve parazitler için dışkı testi ve idrar tahlili yeterli tarama tetkikleridir. Örneğin; dışkıda kalprotektindüzeylerinin artmış olması genellikle enflamatuvar bir nedeni akla getirir (18).

Lüzum halinde batın ultrasonografisi böbrekler, safra kesesi ve pankreas hakkında bilgi verebilir. Karnın alt tarafında ağrı olduğunda pelvik ultrasonografi gerekli olabilir. Mide ya da ince bağırsakta bir bozukluktan şüphe edildiğinde ise üst gastrointestinal (Gİ) direk radyografi endike olabilir (6,18).

Helicobacter pylori enfeksiyonu kronik karın ağrısı ile ilişkili gibi görünmemektedir ancak gastrit ya da ülseri düşündüren belirtileri olan hastalarda fekalH. pylori antijeni bakılmalıdır. Nefes hidrojen testi, laktoz ya da sükröz malabsorpsiyonunu dışlamak amacıyla yapılabilir. Ancak laktoz intoleransı çok sık görüldüğünden bu bulgu tesadüfi olabilir. Klinisyen kronik karın ağrısını, bu durumla ilişkilendirirken dikkatli olmalıdır (6,19).

Tekrarlayan üst gastrointestinal sistem patolojilerini akla getiren durumlarda özofagogastroduodenoskopi endikedir. Bu şüphe yoksaözofagogastroduodenoskopinin bir anormallik belirlemesi olasılığı düşüktür ve genellikle gerekli değildir (6–8).

Fonksiyonel karın ağrısının pozitif tanısının konulması önemlidir. Kronik karın ağrısı olan 4-18 yaş arası çocukların çoğunda alarm verici semptom ya da bulgular yoksa, fizik muayene normale ve dışkıda gizli kan testi negatif ise birinci basamak hekimi tarafından tanı konulabilir (6-8).

Pratikte birçok durumda çocuklara fonksiyonel karın ağrısı için ikna edici bir tanı konulamamakta, bu da hastada ve ailede gereksiz kaygıya sebep olabilmektedir. İlk başvuruda tanısız bir değerlendirmeye başlanmış olsa bile, fonksiyonel karın ağrısının en muhtemel tanı olduğu aile ve hastaya anlatılırsa bu kaygı azaltılmış olur (6–8).

2.1.2. Tarihçe

Fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların (FGİB) sınıflandırılması ve tanı kriterleri 1980'lerin sonunda, İtalya'da Uluslararası Roma Gastroenteroloji toplantısında bir grup uluslararası uzmanın çalışması ile başlatılmıştır. Ancak, yapılan bilimsel araştırmalar ve yeni kanıtlar, yayınlarda revizyona yol açmış ve güncelleme gerektiren dinamik bir süreç haline gelmiştir. Bu nedenle, FGİB için oluşturulan ilk çalışma ekibinden 28 yıl sonra Roma III, son çalıştıydan 10 yıl sonra da yenilenmiş Roma IV sınıflandırması ve kriterleri bir kitap koleksiyonu halinde hem baskı olarak hem de internet ortamında yayınlanmıştır. Roma kriterlerinin tarihçesi Tablo 3'de özetlenmiştir (18,20–22).

Tablo 3. Roma kriterlerinin tarihçesi

1987	:İlk konsensusun oluşması
1990	:Roma I kriterlerinin yayınlanması (FGİB'ler için ilk tanı kriterleri)
1999	:Roma II kriterlerinin yayınlanması (Çocuklarda FGİB'ler için standartlaştırılmış semptom tabanlı kriterler)
2006	:Roma III kriterlerinin yayınlaması
2016	:Roma IV kriterlerinin yayınlaması

Roma komitesi, 1990 yılında tüm FGİB'ler için ilk kapsamlı tanı kriterlerini oluşturmuştur. Önceki versiyon olan Roma III kriterleri, 2006'dan beri FGİB'leri teşhis etmek için kabul edilen altın standart olarak kabul edilmekteydi (23).

Bu kriterler, klinik çalışmalarda homojen hasta gruplarını değerlendirmek ve bu bozuklukların patofizyolojisini incelemek için kullanılmıştır. Ancak oldukça karmaşık olduğundan rutin klinik uygulamalarda kullanımı faydalı olmamıştır. Organik gastrointestinal hastalıklardan, fonksiyonel hastalıkları ayırmada sınırlı yarar sağlamıştır (24).

Geleneksel olarak, Roma yaklaşımları, diğer ülke ve kültürlerin sınırlamaları olan hastaların semptomlarını anlamak için batı bilgisine dayanıyordu (22,25). Dolayısıyla, Roma IV'teki büyük değişikliklerden biri, Batı'nın etnik merkezîyetçi odak noktasından, çok kültürlü bir yönelime geçilmesidir.

Roma IV'te belirtilen spesifik tanısı olmayan fonksiyonel karın ağrısı (FKA-STO), Roma III'te belirtilen fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel karın ağrısı sendromu yerine kullanılmış. Yine Roma IV'te fonksiyonel dispepsi (FD) postprandial stres sendromu ve epigastrik ağrı sendromu olarak iki sınıfa ayrılmıştır (26). Dispepsi alt tiplerinin tanınmasıyla, FD kriterlerini yerine getirmek için ağrı gereksinimi ortadan kaldırılmıştır. Gastroduodenal bozukluklardan fonksiyonel dispepsi, postprandial distres sendromu (PDS) ve epigastrik ağrı sendromu (EAS) olan hastalara atıfta bulunan bir ana terim olarak kalmıştır (21).

Roma IV, irritable bağırsak sendromu (İBS) için mevcut kanıtlara ve normatif araştırmaya dayanarak tanı kriterlerinde değişiklikler yapmıştır. İlk olarak, Roma III kriterlerinde yer alan rahatsızlık terimi, yeni Roma IV ölçütlerinden çıkarılmıştır.

Çünkü önceki çalışmalar, rahatsızlık hakkında soru sormanın özgül olmadığını ve hastaların bildirdiği sonuçlardan kaçınılmasının gerektiğini göstermiştir. Ayrıca, rahatsızlığın farklı dillerde farklı anlamları vardır ve hastalar için belirleyici bir terim değildir. Böylece kriterlere sadece karın ağrısı dâhil edilmiştir. İBS ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da gösterildiği üzere bu durum desteklenmiştir. Buna ek olarak, Roma III'te, ağrı veya rahatsızlık, çoğu hastada ağrı, defekasyonla artsa veya değişmeden kalsa da, defekasyonla geçmek zorundaydı. Ayrıca, Roma III'te, ağrı veya rahatsızlık başlangıcı diğer 2 kriterle ilişkili olmalıydı (dışkı sıklığının ve görünümünün değişmesi ile ilişkili başlangıç). Her hastada karın ağrısı dışındaki bu değişimlere denk gelmediğinden, beraber başlama gerekliliği Roma IV'te kaldırılmıştır. Roma IV'te,

dışkılama alışkanlıkları, dışkı formuna bakılmaksızın sadece anormal bağırsak hareketleri olan günlere dayanmaktadır. Roma III'te bağırsak hareketlerinin normal olup olmadığına bakılmaksızın toplam bağırsak hareketlerinin sayısına göre değerlendirilmiştir (27–29).

2.1.3. Sınıflandırma

Roma kriterleri, çocuk ve adolesanlarda fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların (FGİB) teşhis edilebileceği semptom bazlı rehberleri içermektedir.

Roma III kriterleri, çocuk/adolesan FGİB'lerle ilgili araştırmaların hala büyük ölçüde eksik olmasına bağlı olarak çoğunlukla fikir birliğine dayanıyordu. Son 10 yılda ilgili alanda yapılan araştırmalardan elde edilen bilimsel kanıtlar, Roma IV için çocuk/adolesan komitesinin tavsiyelerinin çoğuna temel oluşturmaktadır. Bununla birlikte halen bilimsel verilerden yoksun bazı bozuklukların tanımlanması için, komite üyelerinin klinik tecrübelerinden ve fikir birliğinden yararlanılmıştır. Roma IV fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİB), çocuklar ve adolesanlar için Tablo 4'te verilmiştir (8).

Tablo 4. Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar: Çocuklar ve Adolesanlar

H1. Fonksiyonel bulantı ve kusma bozuklukları

- H1a. Siklik kusma sendromu
- H1b. Fonksiyonel bulantı ve fonksiyonel kusma
- H1c. Ruminasyon sendromu
- H1d. Aerofaji

H2. Fonksiyonel karın ağrısı bozuklukları

- H2a. Fonksiyonel dispepsi
- H2b. İrritabl barsak sendromu
- H2c. Abdominal migren
- H2d. Fonksiyonel karın ağrısı- başka türlü sınıflandırılmayan

H3. Fonksiyonel dışkılama bozuklukları

- H3a. Fonksiyonel kabızlık
- H3b. Kalıcı olmayan fekal inkontinans

Roma III kriterlerinde, organik hastalıklar için klinik test odaklı “kanıt bulunmaması” gereği vurgulanmıştır. Roma IV'de ise, “kişinin semptomlarını açıklayan inflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir sürecin kanıtı yok” ifadesi tanı

ölçütlerinden çıkarılarak bunun yerine, “uygun tıbbi değerlendirmeden sonra, semptomlar başka bir tıbbi durumla açıklanamaz” ibaresi eklenmiştir.

Önceki kriterlerde FGİB’lerin diğer tıbbi koşullarla bir arada bulunabileceği vurgulanmakla birlikte benzer şekilde, farklı FGİB’lerin sıklıkla aynı hastada birlikte bulunabileceğine de Roma IV’de işaret edilmiştir (30,31). Roma IV’te, “fonksiyonel bulantı” ve “fonksiyonel kusma” şeklinde iki yeni hastalık tanımlanmıştır. Roma III’te “Karın ağrısı ilişkili fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar” sınıflaması, Roma IV’te “Fonksiyonel karın ağrısı bozuklukları” olarak değiştirilmiştir. Belirli bir hastalığa uymayan çocukları tanımlamak için “spesifik tanısı olmayan- fonksiyonel karın ağrısı” isimli bir karın ağrısı kategorisi türetilmiştir. Diğer FGİB’de de birçok küçük değişiklik yapılmıştır (8).

2.1.3.1. Fonksiyonel dispepsi

ABD’de 949 annenin katılımıyla yapılan bir çalışmada, çocuklarının %1,4’ünün haftada en az bir kez üst karın bölgesinde ağrı veya rahatsızlık yaşadığını, ancak bunun sadece %0,2’sinin Roma III fonksiyonel dispepsi (FD) kriterlerini karşıladığı ortaya konulmuştur (32). Amerika Birleşik Devletleri’nin kuzeydoğusunda yapılan toplum temelli bir çalışmada ise, sağlıklı ergenlerin %5 ila %10’undadispeptik semptomlar rapor edilmiştir (33).

Dispepsinin alt tiplerinin tanınması ile birlikte Roma IV’te, FD kriterlerini sağlamak için ağrı gereksinimi ortadan kaldırılmıştır. Artık çocuklarda dispepsi alt tipleri için bilimsel kanıtlar oluşmuştur. Roma II kriterlerine göre FD saptanan 100 çocukta yapılan bir çalışmada katılımcılar, Roma III FD özelliklerine göre değerlendirilmiş. %29’unda postprandiyal stres sendromu, %24’ünde epigastrik ağrı sendromu, %26’sında her ikisi birlikte ve %21’inde isehiçbirisinin uygun olmadığı kanıtlanmıştır (26). Roma III kriterleri, Roma II’ye göre (ülser benzeri, dismotilite benzeri) kıyaslandığında, mast hücre yoğunluklarındaki farklılıklar ve psikolojik alt ölçekskorları ile daha fazla ilişkili olduğu bulunmuştur (26). Bireyi uykudan uyandıran gece ağrısı, yüksek duodenal mast hücre yoğunluğu ile ilişkiliyken; şişkinlik, düşük antral enflamasyon seviyeleri ve anksiyete ve somatizasyonbozuklukları ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu çalışmada erken doygunluk ve postprandial dolgunluğun, yüksek

depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (26). Postprandiyal distres sendromu fenotipi, fonksiyonel bulantıdan farklıdır, çünkü ikincisinde bulantı herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve genellikle yemeklerle ilgili değildir.

Tablo 5. Roma IV - “Fonksiyonel dispepsi” için tanı kriterleri

Ayda en az 4 kez olan aşağıdaki şikayetlerden 1 veya daha fazlasının olması
1. Yemek sonrası doyunluk
2. Erken doyma
3. Epigastrik ağrı yada yanma defekasyonla ilişkisiz
4. Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısı başka bir tıbbi durum tarafından tam olarak açıklanamaması.
Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı

2.1.3.2. İrritabl bağırsak sendromu

Kolombiya ve Sri Lanka’da yapılan okul temelli çalışmalarda irritabl bağırsak sendromu (IBS) prevalansının sırasıyla %4,9 ila %5,4 düzeylerinde bulunduğu saptanmıştır (34,35). Amerika Birleşik Devletleri’nde gerçekleştirilen bir araştırmada ise çocuklarda ebeveyn raporuna göre IBS prevalansının %1,2 ile %2,9 arasında değiştiği saptanmıştır (32,36).

Pediyatrik IBS, baskın dışkı düzenini yansıtan yetişkinlerdekine benzer alt tiplere ayrılabilir (Kabızlıklı IBS, ishallerli IBS, kabızlık ve ishallerli IBS ve tanımlanmamış IBS).“Rahatsızlık” terimi Roma IV kriterlerinde, ağrı ve rahatsızlık arasındaki ayrımın nicel mi yoksa niteliksel mi olduğu açık olmadığı için Roma III kriterlerinden çıkarılmıştır.Ayrıca Roma IV’te “fonksiyonel kabızlık” ve “kabızlıkla birlikte IBS” arasındaki fark açıklığa kavuşturulmuştur.

Tablo 6. Roma IV - “İrritabl bağırsak sendromu” için tanı kriterleri

Aşağıdakilerden hepsini içermeli
1. Ayda en az 4 gün süren aşağıdakilerden bir yada daha fazlası ile ilişkili karın ağrısı
a. Defekasyonla rahatlama
b. Dışkı sıklığının değişmesi
c. Dışkı görünümünde değişiklik olması
2. Kabızlığı olan çocuklarda kabızlık çözülmesine rağmen karın ağrısının devam etmesi (fonksiyonel karın ağrısında ağrı rahatlatırken irritabl bağırsak sendromunda devam eder)
3.Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısı başka bir tıbbi durum tarafından tam olarak açıklanamaması
Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı

Kabızlığı olan çocukların %75 kadarında ağrı bildirildiği gibi (37), yapılan araştırmalarda IBS hastalarının sıklıkla fonksiyonel kabızlık tanısı aldığı gösterilmiştir (38). Komite kabızlık ve karın ağrısı olan hastaların başlangıçta sadece kabızlık için tedavi edilmelerini önermektedir. Karın ağrısı, kabızlık tedavisi ile giderilirse, hastada fonksiyonel kabızlık vardır. Ağrı yalnızca uygun kabızlık tedavisi ile çözülmezse, hastanın muhtemelen kabızlığı olan IBS'si vardır. Yetişkinlerde tarif edilenlere benzer olan IBS alt tipleri şimdi Roma IV'e dahil edilmiştir. Çocuklarda IBS alt tipleri için tanı sınırlı olmakla birlikte, komite çocuklarda alt tipler kavramının oluşturulmasının araştırma amaçları için yararlı olabileceğini düşünmektedir.

İrritabl bağırsak sendromu, beyin-bağırsak ekseninin bir bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Bireysel bir hastadaki semptomlar (örneğin, diyare, kabızlık, ağrı şiddeti, psikososyal stres vb), İBS'li çocukların hangi bileşenlerinin rektal olduğunu, ancak gastrik hiperaljezi olmadığını yansıtır. Bu durumun tersi FKA-STO'lu bazı çocuklarda görülmektedir (12,39). Viseral aşırı duyarlılık, çocuğun psikolojik stresiyle (anksiyete, depresyon, dürtüsellik, öfke) ilgili olabilir (40). İBS'de artmış mukozal proinflatuar sitokinler ve IBS'nin akut bulaşıcı bir gastroenterit (enfeksiyon sonrası IBS) sonrası indüklenebildiği gösterilmiştir (41). Bu değişikliklerin IBS ve semptomlarının nedeni veya sonucu olup olmadığı açıklanmasa da, bağırsak mikrobiyatasındaki değişiklikler gösterilmiştir (42,43). İBS'li çocuklarda artan stres, endişe, depresyon ve duygusal problemler görülebilir (44,45).

Cerrahi patolojiler gibi yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan sorunlar, IBS de dahil olmak üzere, çocukluk döneminde FGİB gelişimi için daha yüksek bir risk ile ilişkilendirilmiştir (46). Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, IBS yerine fonksiyonel kabızlığa işaret edebilir. Benzer şekilde, ishal, enfeksiyon, Çölyak hastalığı, karbonhidrat emilim bozukluğu ve daha az yaygın olarak enflamatuvar bağırsak hastalığı olan IBS durumları, özel odaklanma gerektirir. Çölyak hastalığı nadir olarak kabızlıkla birlikte ortaya çıkabilir ve kabızlığı olan IBS'li çocuklarda değerlendirme yapılması mutlaka önerilmektedir. Mevcut alarm semptomlarının sayısı arttıkça, organik hastalık olma olasılığı da artmaktadır (Tablo 2). Fekal kalprotektinin tespiti giderek artan şekilde intestinal mukozal inflamasyonlar için invaziv olmayan bir marker olarak

kullanılmaktadır ve C-reaktif protein gibi standart testlerden daha üstün görülmektedir (47).

2.1.3.3. Abdominal migren

Abdominal migren sıklığı tanı için kullanılan kriterlere bağlı olarak %1 ile %23 arasında değişmektedir (32,36). Roma II kriterlerinin, Roma III ile değiştirilmesinden sonra, çocuklarda tanı sıklığı büyük ölçüde artmıştır. Roma III tanı kriterleri, Roma II tanı kriterlerinden daha kapsayıcı ama daha az spesifik kabul edilmektedir. Roma III kriterlerinin yüksek pozitif prediktif değeri (%100) birlikte düşük negatif prediktif değere (%7,7) sahip olması, diğer fonksiyonel karın ağrısı bozukluklarının (FKAB) abdominal migren olarak yanlış teşhis edilmesine yol açabilmektedir (48). Komite, Roma II kriterlerine dayanan prevalans verilerinin abdominal migrenin gerçek prevalansını daha iyi temsil ettiğinden düşünmektedir (18).

Komite, ana kriterlerin bileşenlerinden “periumbilikal ağrı”yı, çeşitli yayınlarda açıklandığı gibi “orta hat ağrısı, periumbilikal veya yaygın karın ağrısı” ile değiştirmiştir. Yine “başlangıç sağlık değerlerine dönmek” cümlesinin yerine “ataklar arasında haftalar ila aylar olması” cümlesi ile kullanılmıştır. Çünkü ilk cümle başlangıçtaki gastrointestinal semptomları hesaba katmayabilir ve ebeveynler için kafa karıştırıcı olabilmektedir (49,50). Teşhisin özgüllüğünü artırmak için, komite “bireysel hastada kalıplaşmış patern ve semptomlar” eklemeye karar verdi. Tanı, ataklar dışındaki semptomlar için diğer FKAB’ların varlığını dışlamamaktadır. Komite ayrıca, birincil semptomun karın ağrısı olması gerektiğini de vurgulamıştır.

Abdominal migren, siklik kusma sendromu (SKS) ve migren tipi baş ağrısı muhtemelen epizodik, kendi kendini sınırlayan, basmakalıp ve ataklar arasında semptomsuz dönemler ile seyreden benzer patofizyolojik mekanizmaları içermektedir. Abdominal migreni ve klasik migreni olan çocuklarda, benzer tetikleyiciler (örn; stres, yorgunluk ve yolculuk), ilişkili semptomlar (örn; anoreksi, bulantı ve kusma) ve hafifletici faktörler (örn; dinlenme ve uyku) bildirilmektedir (51). Hem abdominal migren hem de SKS erişkinlikte migren tipi baş ağrısına dönüşebilir. Klasik migren hastalarında uyarıcı amino asitlerin artan aktivitesi bulunmuştur, bu da muhtemelen g-aminobütirik asidi artıran bazı ilaçların etkinliğini açıklamaktadır (52). Davranış veya

ruh hali değişiklikleri, fotofobi ve vazomotor semptomlar gibi migren tipi baş ağrılı çocukların yaşadıklarına benzer prodromal semptomlar tanımı destekler (50).

Tablo 7. Roma IV - “Abdominal Migren” için tanı kriterleri

Ayda en az iki kez aşağıdakilerin tümünü içermeli: 1. 1 saat veya daha uzun süren yoğun, akut periumblikal, orta hat veya yaygın karın ağrısı, paroksizmal ataklar şeklinde (şiddetli ve rahatsız edici semptom olmalıdır) 2. Ataklar arasında haftalar ila aylar olmalı. 3. Normal aktiviteleri engelleyen ağrı olması 4. Hastada kişisel stereotipik model ve semptomlar olmalı 5. Ağrı, aşağıdaki 2 semptom veya daha fazlası ile ilişkilidir: a. İştahsızlık b. Mide bulantısı c. Kusma d. Baş ağrısı e. Fotofobi f. Solgunluk 6. Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısının başka bir tıbbi durum tarafından tam olarak açıklanamaması.
Kriterler tanıdan en az 6 ay öncesinden başlamalı ve ayda en az iki kez olmalı

Hastalığın değerlendirilmesinde, ince bağırsak obstrüksiyonu, ürolojik obstrüksiyon, tekrarlayan pankreatit, safra yolları hastalığı, porfiriler gibi metabolik bozukluklar, ailevi akdeniz ateşi ve psikiyatrik bozukluklar gibi ciddi epizodik semptomlarla ilişkili süreçler de dikkate alınmalı ve tanıları atlanmamalıdır.

2.1.3.4. Başka türlü sınıflandırmayan fonksiyonel karın ağrısı

1) Tanım

Roma IV Komitesi “Fonksiyonel karın ağrısı (FKA)” teriminin, sıklıkla karın ağrısı ile ilişkili FGİB’lerin (örneğin; irritabl bağırsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi) herhangi birini açıklamak için kullanıldığını gözlemlediklerini belirtmişlerdir (17). Fonksiyonel Karın Ağrısı (FKA) teriminin bu tutarsız kullanımı Roma IV Komitesi tarafından büyük bir sorun olarak kabul edilmiştir. Komite, klinikve araştırma amaçlı farklı “Fonksiyonel Karın Ağrısı Bozuklukları (FKAB)” tipleri arasında ayırım yapmanın önemli olduğunu vurgulamıştır. Bu nedenle Roma IV’te IBS, FD veya abdominal migren için kriterleri karşılamayan çocuklarda, “spesifik tanısı olmayan-

fonksiyonel karın ağrısı (FKA-STO)” terimi türetilmiştir ve tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 8).

Araştırmalar, tek bir hastada birden fazla FKAB olabileceğini göstermektedir (32). Bu nedenle Komite klinikte, FKA’nın tutarsız kullanımının devam edeceğini düşünmekle birlikte, spesifik tanısı olmayan FKA tanımlanmasının da özgülüğünün, artarak kullanımının yaygınlaşacağını öngörmektedirler.

2) Epidemiyoloji

İlkokul çocuklarının ortalama %35 ila %38’inde haftada bir karın ağrısı rapor edilmektedir (35,53). Bu çocukların sadece üçte biri, herhangi bir FKAB’nun tanısı için Roma kriterlerine uygundur. Roma III kriterlerine göre FKA-STO prevalansı Kolombiyalılarda %2,7 ve Sri Lankalı okul çağındaki çocuklarda ise %4,4 olarak rapor edilmiştir (35). Ebeveyn raporlarının kullanıldığı araştırmalarda ise ABD toplumunda FKA-STO prevalansının %1,2, Alman okul çocuklarında ise %2 olduğu bildirilmiştir (36,44).

3) Patofizyoloji

FKA-STO’ yu IBS’den ayıran çalışmalarda, FKA-STO’lu çocukların genel olarak, IBS’ li çocukların aksine, rektal aşırı duyarlılığa sahip olmadığı bildirilmektedir. FKA-STO’ lu çocuklarda, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük antral kasılmalar ve mide boşalma oranları olduğu bildirilmiştir. Ancak bu bulgunun klinik önemi belirsizdir (54). Literatürde çocuk ve adolesanlarda psikolojik sorunlar ile kronik karın ağrısı arasındaki ilişkiye dair kanıtlar rapor edilmiştir (55,56). Kronik karın ağrısı, ebeveyn boşanması, hastaneye yatış, zorbalık ve çocuk istismarı gibi stresli yaşam olaylarıyla ilişkilendirilmiştir (57,58). Bir çocuğun ve ailesinin ağrı ile nasıl başa çıktığı FKAB’ların sonuçlarını etkilemektedir.

FKA-STO’ lu çocuklarda sıklıkla laboratuvar veya radyolojik inceleme gerektirmeyen spesifik olmayan ve ekstraintestinal somatik semptomlar rapor edilmektedir. Ek tanı testi yapılmasını öneren alarm özellikleri Tablo 2’de verilmiştir.

FKAB' lar için yapılan çoğu tedavi araştırmaları, bütün bozuklukların birlikte değerlendirilmeleri açısından sınırlıdır. Yetişkin denemeleri antispazmodiklerin etkinliğini göstermiş olsa da, mebeverin etken maddeli ilaçların çocuklardaki etkinliği, plaseboya göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Küçük bir amitriptilin çalışmasında fayda rapor edilmekle birlikte, çok merkezli bir çalışma henüz mevcut değildir (59). Son zamanlarda yapılan büyük bir sitalopram çalışmasında, FKA'lı çocukların tedavisinde plaseboya kıyasla sitalopramın etkinliği yönünde bir eğilim kaydedilmiştir (60). Hipnoterapi ve bilişsel davranışçı terapi bu hastalarda kısa ve uzun süreli fayda sağlamıştır (61,62).

4) Tanı kriterleri

Roma IV kriterlerinde teşhis için gerekli olan karın ağrısı sıklığı, diğer FKAB kriterlerine uymak için "haftada 1 kezden", "ayda 4 kez"le değiştirildi. FKAB'ye uygun olmayan, ancak uzun vadeli olumsuz sonuçlara maruz kalma riski taşıyan çocukların da dahil edilmesine izin verildi (36). Yetişkin kriterleri ile uyum sağlamak için "sadece fizyolojik olaylar sırasında oluşmayan (rneğin yeme, menstruasyon)" ifadesi eklenmiştir.

Tablo 8. Roma IV - "Başka Türlü Sınıflandırılmayan Fonksiyonel Karın Ağrısı" için tanı kriterleri

Ayda en az 4 kez aşağıdakilerin tümünü içermelidir: <ol style="list-style-type: none">1. Sadece fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkmayan aralıklı veya sürekli karın ağrısı (Yemek yeme, menstruasyon gibi)2. İrritabl bağırsak sendromu, fonksiyonel dispepsi veya abdominal migren tanısı için kriterlerin yetersiz olması3. Uygun değerlendirmeden sonra, karın ağrısının başka bir tıbbi durumla tam olarak açıklanamaması
Kriterler tanıdan en az 2 ay öncesinden mevcut olmalı

2.2. Pankreas Yetersizliği ve Enzim Eksikliği

İnsan pankreası, gestasyonun yaklaşık 5. haftasında başlayarak primitif duodenal endodermin ventral ve dorsal bölgelerinden gelişir. Daha büyük olan dorsal bölge (kuyruk, gövde ve pankreas başını oluşturacak şekilde gelişir) doğrudan duodenumdan gelişir. Daha küçük olan ventral bölge, primitif karaciğerden 1 ya da 2 tomurcuk şeklinde gelişir ve sonunda pankreas başının büyük kısmını oluşturur.Yaklaşık 17.

gestasyon haftasında, tomurcuklar gelişip barsak rotasyon yaptıkça dorsal ve ventral bölge birleşir. Ventral duktus, ampulla vaterin içine açılan majör pankreatik kanal olan Wirsung'un proksimal kısmını oluşturur. Dorsal duktus, Wirsung kanalının distal kısmını ve popülasyonun yaklaşık %5'inde bağımsız olarak boşalan aksesuar Santorini kanalını oluşturur. Füzyondaki değişkenlikler pankreatik gelişim anomalilerinden sorumlu olabilir. Pankreas agenezileri *ipfl HOX* gen, *PDX1* ve muhtemelen *PTF1A* ve *FS123TER* genlerindeki baz çifti delesyonları ile ilişkilidir. Pankreatik organogenezdeki diğer resesif genler: *IHH*, *SHH* ya da sonic hedgehog geni, *SMAD2* ve transferine edici büyüme faktörü (TGF)-1 β genleridir (6,7).

Tam ya da kısmi pankreas agenezisi nadir durumlardandır. Tam agenezi ağır neonatal diyabetle ilişkili olabilir ve genellikle erken yaşlarda ölüm ile sonuçlanabilir (6,7).

Asinüs, ekzokrin pankreasın fonksiyonel birimidir. Asiner hücreler, lümen etrafında yarım çember şeklinde dizilmişlerdir. Asinusları drene eden kanallar, sentroasiner ve duktular hücreler tarafından kaplanmıştır. Bu dizilim çeşitli hücre tiplerinin karışık olarak sekresyonlarına izin verir (6,7).

2.2.1. Tanım

Pankreas enzim yetersizliği (PEY) ekzokrin pankreasın bağırsaklardaki besinlerin parçalanması ve emilimini sağlamak için yeterli miktarda sindirim enzimi üretememesi ve/veya taşıyamaması halidir. PEY tanısı klinik açıdan büyük önem taşır ve ideal olarak malabsorpsiyon, steatore, malnutrisyon, kilo kaybı gibidurumların gelişmesinden önce tanısı konulmalıdır.

Kistik fibrozis haricinde pankreatik yetersizliğe neden olan durumlar çocuklardan nadirdir. En sık görülenler, Shwachman-Diamond sendromu, izole enzim eksiklikleri, enterokinaz eksikliği, kronik pankreatit ve protein-enerji malnutrisyonudur. Pankreatik agenezi, Johanson-Blizzard sendromu (pankreatik yetersizlik, sağırılık, düşük doğum ağırlığı, mikrosefali, orta hat ektodermal saçlı deri defektleri, psikomotor retardasyon, hipotiroidizm, cücelik, kalıcı dişlerin yokluğu ve ala nazilerin aplazisi), konjenital pankreatik hipoplazi ve konjenital rubella pankreatik yetersizliğin nadir

nedenlerindedir. Hem sendromik (Alagille) hem de sendromik olmayan intrahepatik safra kanalları azlığında karaciğer hastalığına ek olarak pankreatik yetersizlik eşlik edebilir. Pankreatik yetersizlik ayrıca duodenal atrezi ve stenozunda da bildirilmiştir. (6,7).

Tablo 9. Pankreas Yetersizliğine Neden Olan Pankreatik Bozukluklar (63)

<ol style="list-style-type: none">1. Kronik Pankreatit2. Akut Pankreatit3. Otoimmün Pankreatit4. Rezekte edilemeyen pankreas kanseri5. Kistik Fibrozis6. Shwachman-Diamond sendromu7. Benign pankreas tümörleri8. Cerrahi sonrası pankreatik neoplazmlar

2.2.1.1. Kistik fibrozis

Kistik fibrozis Amerikalı veya Avrupalı çocuklar arasında en sık görülen ölümcül seyredabilen, genetik bir hastalıktır. Malabsorbsiyonun en sık nedenidir. Hayatın 1. yılının sonunda, kistik fibrozlu (KF) çocukların % 85-90'ında pankreatik yetersizlik gelişir; eğer tedavi edilmezse malnutrisyona yol açabilir. Hastalıklı ilgili pankreatik yetersizliğin tedavisi absorpsiyonda düzelme, daha iyi büyüme ve dışkıının normalleşmesini sağlar. KF' lu çocuklarda seri fekal elastaz ölçümü ile pankreatik fonksiyon takip edilebilir. Kistik fibroz genindeki mutasyonlar idiyopatik kronik pankreatit ile ilişkilidir. Ülkemizde ve ABD' de her eyalette yenidoğan tarama programının bir parçası olarak KF da taranmaktadır (6,7).

2.2.1.2. Shwachman-diamond sendromu

Shwachman-Diamond Sendromu (SDS), 7. kromozom üzerindeki Shwachman-Bodian-Diamond (SBDS) genindeki ribozomal disfonksiyona neden olan mutasyona bağlı olarak (hastaların %90-95'inde) ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1/20.000 doğum). SDS'nin belirti ve bulguları pankreatik yetersizlik, siklik nötropeni, metafizyal dizostoz, gelişme geriliği ve boy kısalığıdır. SDS'li bazı hastalarda karaciğer veya böbrek tutulumu, diş hastalığı veya öğrenme güçlüğü olabilir. Ayrıca SDS konjenital nötropenin en sık nedenlerinden birisidir (6,7,56).

Hastalar tipik olarak süt çocukluğu döneminde malabsorbsiyonun göstergesi olarak büyüme geriliği, yağlı ve kötü kokulu dışkılama ile kendilerini belli ederler. Bu hastalar; normal ter klor seviyeleri, kistik fibroz gen mutasyonunun olmaması, karakteristik metafizyalizyonları ve radyolojik görüntü taramalarında hipodens olarak görünen yağlı pankreas ile kistik fibrozisten kolaylıkla ayırt edilebilirler (6,7,18).

Yeterli pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) ve malabsorbsiyonun düzeltilmesine rağmen, yetersiz büyüme sıklıkla devam eder. Pankreatik yetersizlik çoğunlukla geçicidir ve steatore yaş ilerledikçe kendiliğinden düzelebilir. Rekürrenpiyojenik enfeksiyonlar (otitismedia, pnömoni, osteomyelit, dermatit, sepsis) yaygındır. Trombositopeni hastaların %70'inde, anemi %50'sinde gözlenir. Miyelodisplastik Sendrom (~%3) gelişebilir ve akut miyeloid lösemiye dönüşüm (%24) bildirilmiştir. Patolojik olarak, pankreatik asininin yerini fibrozis ile birlikte yağ dokusu almıştır. Adacık hücreleri ve kanalları normaldir (6,7).

2.2.1.3. Pearson sendromu

Pearson Sendromu, ağır makrositikanemili ve değişken trombositopenili bebeklerde kendini gösteren oksidatif fosforilasyonu etkileyen bir mitokondriyal DNA mutasyonu sonucu gelişir. Kemik iliğinde eritroid seride vakuoller ve miyeloid öncülleri, bunun yanı sıra halkalı sideroblastlar görülebilir. Ağır kemik iliği yetersizliğindeki rolüne ek olarak, pankreatik yetersizlik de büyüme geriliğine neden olur. Mitokondriyal DNA mutasyonları maternal kalıtımla her iki cinsiyete aktarılır veya sporadiktir (6,7).

2.2.1.4. İzole enzim eksiklikleri

Tripsinojen, enterokinaz, lipaz ve kolipazın izole eksiklikleri bildirilmiştir. Her ne kadar enterokinaz fırçamsı kenar enzimi ise de, pankreatik proteazlar inaktif kaldığından, eksikliği pankreas yetersizliğine neden olur. Tripsinojen ya da enterokinaz eksiklikleri büyüme geriliği, hipoproteinemi ve ödeme neden olur. İzole amilaz eksikliği tipik olarak gelişimseldir ve 2-3 yaşlarında düzelir (6,7).

2.2.2. Tanı yöntemleri

Pankreas fonksiyon testleri direkt ya da indirekt yöntemlerle ölçülebilir. Pankreas fonksiyonunun ideal testi spesifik ve noninvaziv olmalıdır. Tedavi sırasında bile uygun maliyetli ve yaygın olarak kullanılabilen, yerine ikame enzimlerin ihtiyacını ve uygun dozunu gösteren testler olmalıdır. Bu tür bir test mevcut değildir (64). Fekal elastaz-1 pankreas tarafından salgılanır ve bağırsakta bozulmayacağıdır. KF'de pankreas yetersizliğinin saptanması için yüksek duyarlılık ve özgüllüğü olan ucuz bir tanı ve tarama testidir.

Fekal elastaz-1, pankreas yetersizliği (PY) başlangıcını tanımlamak için pankreas yetersizliği olmayan KF hastalarının yıllık izleminde kullanılabilir. Monoklonal fekal elastaz-1 testi sadece enzimin insan formunu tanımlar; bu nedenle, hasta pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) alırken bile kullanılabilir (65). Ancak herhangi bir diyare veya enteropatinin varlığında dışkıının seyreltilmesine bağlı olarak yanlış düşük değerler elde edilebilir.

Fekal kimotripsin, fekal elastaz-1'den daha az hassas ve spesifik bir pankreas fonksiyonu belirteçidir. Bununla birlikte, domuz enzimlerini tanımlayan bu test, pankreas yetersizliği olduğu bilinen hastalarda PERT ile uyumu izlemek için de kullanılabilir. KF'li hastalarda, düşük fekal elastaz-1 (FE-1) varlığı, FE-1'in fekal yağ atılımı testi ile zayıf korelasyon göstermesine rağmen genellikle PY tanısı olarak kabul edilir (4). Diğer durumlarda, özellikle gelişme geriliği veya malabsorpsiyonu olan çocuklarda, düşük FE-1 seviyesinin elde edilmesinden sonraki adımlar net olarak bilinmemektedir.

Pankreas fonksiyon testlerini değerlendirmek için direkt ve indirekt testler kullanılmaktadır. Direkt testler, standart öğün veya hormonal uyarıcılar verilerek pankreasın uyarılmasından sonra duodenal sıvının biriktirilmesi ve bu sıvı örneğinde enzimler, bikarbonat gibi normal pankreatik içeriğin ölçülmesine dayanır. Bu testler sekretin- CCK ve Lundha testleridir. İndirekt testler ise pankreas yetmezliğinin sonuçlarını ölçen ve daha yaygın kullanılan testlerdir. Serum amilaz, lipaz, immunreaktif tripsinojen düzeyi, dışkıda yağ ölçümü, fekal kimotripsin aktivitesi ve fekal elastaz-1 konsantrasyonu kullanılan indirekt testlerdendir (1-4).

Pankreas yetmezliği tanısında sekretin-pankrezimin testi altın standart olarak kabul edilir. Ancak, bu test invaziv ve zaman alıcıdır ve klinik pratikte nadiren kullanılabilir. Geleneksel olarak, yağ emilimi, 72 saatlik fekal yağ atılım testi kullanılarak ölçülür. Bu süre zarfında dışkı toplanırken, ayrıntılı bir gıda günlüğü kullanılarak diyetle alınan yağ tahmini yapılır (66). Yağ emilim yüzdesi, diyetle alınan yağ ve dışkıda yağ atılımı kullanılarak hesaplanır. Anormal değerler, alımın% 7'sinden büyük olan fekal yağ atılımı olarak tanımlanır. Bazı merkezlerde, üst GİS endoskopisi uygulanan hastalarda sekretin ve kolesistokinin (CCK) stimülasyon testi kullanılmaktadır (67). Hastalara intravenöz sekretin (2 U/kg) ve kolesistokinin (0.02 µg/kg) verilmektedir. Duodenal sıvı, başlangıçta ve stimülasyondan 5, 10 ve 15 dakika sonra toplanır ve kuru buza konur. Numunelerde, tripsin, amilaz, lipaz ve kimotripsin ölçülmektedir. Ne yazık ki, bu testin kesin hassasiyeti ve özgüllüğü bilinmemektedir. 13C etiketli karma trigliserit testi, lipaz aktivitesini değerlendirmek için invaziv olmayan bir yöntemdir (68,69). Bununla birlikte, şu anda yaygın olarak temin edilememektedir.

2.2.3. Klinik ve yönetim

Kistik Fibrozis'de (KF) en iyi tarif edilen yağ emilim bozukluğu semptomları karın ağrısı, kabızlık, şişkinlik ve ishaldir (70). Pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) dozu ile karın ağrısı, kabızlık ve şişkinlik belirtileri arasında korelasyon yoktur (70). KF'de pankreas yetersizliği olan ve olmayan hastalarda diyare semptomları farklı değildir (70). Bu nedenle, bu belirtiler ekzokrin pankreas yetersizliğinin iyi belirtileri değildir ve kesinlikle PERT yeterliliği ölçütleri olarak değerlendirilemez. Pankreas yetersizliği, önemli derecede beslenme yetersizliği ve malnutrisyon ile sonuçlanabilir. Tüm pankreas yetersizliklerinde potansiyel olarak görülebilen beslenme yetersizlikleri, yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K) ve suda çözünen B12 vitamininin eksikliklerini içerir (71). Çinko, demir ve selenyum eksiklikleri de KF'de tanımlanmıştır (71). KF'de karaciğer hastalığı ve enteropatik değişikliklerin varlığı daha fazla beslenme sorunu oluşturabilir.

Pankreas yetersizliğinin yönetimi ile ilgili verilerin çoğu çocuklarda KF tecrübesiyle tahmin edilmektedir. KF'li bebekler PERT'e genellikle

beslenme başına 2000–5000 lipaz ünitesinde başlar.Pankreas yetmezliği olan tüm hastalarda PERT, yemek başına kilogram başına maksimum 2500 lipaz ünitesine ayarlanır (günde kilogram başına 10.000 lipaz ünitesini veya günde gram diyet yağı başına 4000 ünite lipazı geçmemelidir) (72). Daha yüksek dozlar fibrozan kolonopatiye neden olabileceğinden önerilmemektedir (73). PERT'in diğer yan etkileri ağızda ağrı ve perianal tahriştir (74). Enzim preparatlarının domuz orijini nedeniyle alerjiler ortaya çıkabilir (74). Eski preparatlarla görülen hiperürisemi ise artık nadiren görülmektedir (75).

KontROLSÜZ YAĞ EMİLİM BOZUKLUĞU OLAN HASTALARA ANİ PERT UYGULAMASI, KARIN AĞRISINA VE CİDDİ KABIZLIĞA YOL AÇABİLİR (74). Bebeklerde, enzim mikroküreleri az miktarda anne sütü, bebek maması veya elma püresi ile karıştırılır ve yemekten hemen önce verilir. Doz, kilo alımı ve emilime bağlı olarak kademeli olarak ayarlanır. Ancak lipaz dozu çoğu çocukta günde 10,000 İÜ / kg vücut ağırlığı altında tutulur. Bebeklerde daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Daha büyük çocuklarda, kapsüller olabildiğince erken yaşta kullanılmalıdır. Çocuk ezmeden veya çiğnmeden yutmaya teşvik edilmelidir. Enzimler ya yemeğin başında ya da öğünün başı-ortası arasında verilmelidir (7).

Yeterli büyüme göstermeyen bazı çocuklar, özellikle de KF, yüksek kalorili yiyeceklere ve içeceklere cevap vermeyebilir. Bu çocuklar, tamamlayıcı gece gastrostomi tüpü ile beslenme için aday olabilir. Bu hastalarda, pankreas enzimleri tüp besleme öncesi ve sonrasında verilmelidir. Rutin uygulama da polimerik tipenteral ürünler kullanılırken, düzelmeyen malabsorpsiyonu veya yeterli ek kaloriye rağmen kilo alımı yetersiz olan çocuklarda orta zincirli yağ asidinden zengin enteral ürünler tercih edilebilir. Maksimum PERT dozu alan çocuklarda, gerektiğinde bir proton pompası inhibitörünün eklenmesiyle ek faydalar sağlanabilir(7).

Genel olarak, pankreas yetersizliği semptomları, KF dışında diğer durumlarda daha kolay kontrol edilebilir. KF'li çocuklarda KF'ye özgü vitamin preparatları ve yağda çözünen vitamin durumunun yıllık olarak değerlendirilmesi önerilir. Bu vitamin preparatlarının kullanımı ve düzenli olarak değerlendirilmeleri, pankreas yetersizliği olan tüm çocuklarda düşünülmelidir. Bu vitaminlerin PERT ile birlikte yağ içeren yemeklerle alınması önerilir (7).

2.3. Fekal Elastaz

İnsan Pankreatik Elastaz-1 enzimi pankreasın asiner hücrelerinden sentez edilir. Pankreasta zimojen granüller içerisinde bulunur. Pankreas ekzokrin salgısı içerisinde duodenuma geçen elastaz, duodenumda tripsin tarafından aktive edilir (76). İntestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmadan dışkı ile atılır. FE-1'in safra tuzlarına bağlı olması nedeniyle, intestinal geçişleri sırasında proteolitik veya katalitik yıkımdan korunarak, parçalanmadan kalabildiği gösterilmiştir (77).

Pankreatik elastaz-1'in non-invaziv bir yöntem olarak pankreas ekzokrin yetmezliğinin tanısında büyük öneme sahip olduğu bildirilmiştir (77). FE-1, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, dışkıda pankreatik sıvıdan 5-6 kat daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalması, ilaçlardan, mide cerrahisinden, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalıklarından etkilenmemesi sebebiyle kronik pankreatit tanısında da önemli yere sahiptir(78).

Fekal elastaz duodenumda 170-360 µg/g aralığında bulunur (toplam pankreatik enzimlerin % 6'sı). Bağırsak boyunca safra tuzlarına bağlanarak taşınır ve dışkıyla bol miktarda atılır. Fekal elastazın tanısız olarak kullanımını sağlayan bir avantajı da kişide düzey olarak günden güne çok değişkenlik göstermemesidir (79).

Yapılan bir çalışmada çölyak hastalarında fekal elastaz düzeyinin düşük olduğu bildirilmiş; bu sebeple, ekzokrin pankreas yetmezliğinin çölyak hastalığıyla ilişkili olabileceği ve glutensiz diyet uygulayan ilgili hastalarda kronik ishalin sebebi olabileceği düşünülmüştür (80). Tam tersi şekilde, ishalin dilüsyonel etkiyle enzim seviyesini düşürmüş olabileceği de bildirilmiştir (81).

Sekretin-kolesistokinin testleri normal olan crohn hastalığı, kısa barsak sendromu, enfeksiyon ve otoimmün reaksiyonlar gibi duodenal mukoza inflamasyonu gelişen çocuk vakalarda mukozal inflamasyonla korele bir şekilde fekal elastaz düzeyleri düşük saptanmıştır (82).

2.4. İmmünreaktif Tripsinojen (IRT)

Pankreatik tripsinin temel fonksiyonu diyetteki proteinleri parçalamak ve ince bağırsakta kimotripsin, proteaz, prokarboksipeptidaz ve profosfolipaz gibi diğer sindirim enzimlerini aktive ederek gıdaların sindirimine katkı sağlamaktır. Pankreatik tripsinojen ekzokrin pankreasın asiner hücreleri tarafından üretilir ve salgı veziküllerinde depolanır. Hormonal ve nöral uyarılma ile pankreatik kanaldan ince bağırsağa salınır.

KF yenidoğan taraması olarak immünreaktif tripsinojen (IRT), pankreatit ilişkili protein (PAP) ölçümü ya damutasyon taraması gibi yöntemler mevcut olup bu yöntemlerin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir. Kendi içlerinde ülkeden ülkeye değişen avantaj ve dezavantajlara sahiptirler. Ülkemizde tarama yöntemi olarak topuk kanında İRT bakılmaktadır. 90 mmol ve üzeri bulunduğu hasta tekrar çağrılarak yeniden İRT bakılmaktadır. Bu değer 70 mmol ve üzeri gelirse tarama testi pozitif kabul edilip hasta ter testine yönlendirilmektedir. Mekonyum ileusu olan KF'li bebekler düşük İRT düzeylerine sahip olabileceklerinden KF yeni doğan taramalarında yakalanmayabilirler. Bu nedenle mekonyum ileusu olan tüm bebeklere tarama testi sonuçlarından bağımsız olarak ter testi yapılması gerekmektedir (83,84). Perinatal stresi ve düşük APGAR skorları olan bebeklerde ise İRT düzeyleri yükseklik gösterebilir. Bu durum yenidoğan tarama testlerinde yanlış pozitifliğe yol açabileceğinden, bu hastaların klinikleri düzeldiğinde ter testlerinin tekrarlanması gerekebilir (85).

Serum immünreaktif tripsinojen ve pankreas izoamilaz konsantrasyonları, Shwachman-Diamond Sendromu'nda (SDS) pankreas fenotipinin yararlı belirteçleri olabilir (7). Ancak ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğunun saptanması zor olabilir. Çünkü pankreas enzimlerinin üretimi çocukluk döneminde değişkenlik gösterir ve teşhis kriterlerini karşılamak için enzim düzeylerinin şiddetli bozulmaları gerekmektedir. Örneğin; sağlıklı çocuklarda, serum IRT konsantrasyonları doğumda yetişkin seviyesindeyken, pankreas izoamilaz konsantrasyonları 3 yaşına kadar erişkinlerinkinden düşüktür. SDS'de, serum pankreas izoamilaz aktiviteleri her yaşta düşük olduğundan, üç yaşından küçük çocuklarda güvenilir değildir. Serum IRT

konsantrasyonları ise yaşla birlikte artmaktadır ve SDS'li çocukların yaklaşık% 50'sinde erken çocukluk döneminde yeterli seviyelere ulaşır (7).

2.5. Amilaz

Serum lipaz, amilaz, tripsin ve kimotripsin ölçümleri hemen hemen tamamıyla pankreatik hastalıkların araştırılmasında kullanılır. Hidrolazlar sınıfında yer alan amilaz, polisakkaritlerdeki 1,4-alfa-glukoz bağlarının parçalanmasını katalizler. Düz zincir şeklindeki (lineer) poliglukanlar (amiloz) ve dallanmış poliglukanlar (amilopektin ve glikojen) farklı hızlarda olmak üzere hidroliz edilirler. Amiloz parçalandığında maltoz ve glukoz kalıntıları oluşur. Dallı zincirli poliglukanlar parçalandığında ise; limit dekstrinleri, maltoz ve glukoz elde edilir. İnsan dokularında bulunan amilaz başta olmak üzere hayvan dokularında alfa-amilaz bulunur (endoamilaz). Beta-amilaz ise ekzoamilazdır, bitki ve bakterilerde bulunur (86).

Amilaz enzimi; pankreas ve tükürük bezlerinde sentezlenen, nişastayı disakkarit olan maltoza hidroliz eden enzimdir. α -amilaz insanda pankreas ve tükürük bezlerinden salgılanır, bir kısmı kana geçer ve idrarla atılır (87).

İnsan serumunda bulunan amilazın 6,9-7,0 değerinde ılımlı derecede dik bir pH optimumu bulunur. 50°C'de aktif olmasına ve bazı otomatize edilmiş sistemlerde bu sıcaklık kullanılmasına karşın, enzim alışıldığı gibi 37°C'de çalışılır. Kalsiyumlu bir metalloenzim olan amilazın fonksiyonel bütünlüğü için kalsiyum mutlaka gerekir. Böbrek glomerüllerinden geçebilecek büyüklükte olduğu için normal idrarda bulunan tek plazma enzimi amilazdır (86,87).

Amilaz birçok doku ve organda bulunur. Pankreasın asiner hücrelerinde sentez edildikten sonra, pankreas kanalı ile ince bağırsağa salgılandığı için en yüksek konsantrasyonda pankreasta (P-tipi) bulunur. Besinler ağız ve özefagusta buldukları sırada nişasta hidrolizini başlatan amilaz (S-tipi) tükürük bezinden salgılanır (86,87).

Pankreatik amilaz, bağırsak kanalında duodenumun alkali ortamında etkili olur. Dışkıda bir miktar amilaz aktivitesi bulunmasına rağmen, pankreatik amilazın büyük bir kısmı, sindirim sisteminin son kısımlarında tripsin etkisi ile parçalanır. Amilaz tayininin

pankreas dokusuna özgünlüğü zayıftır. Pankreas dışında tükürük bezi, meme, akciğer, karaciğer, ince barsak ve over gibi organlarda da amilaz bulunmaktadır.

Akut pankreatit dışında, pankreas kanserinde, tükürük bezi hastalıkları (enfeksiyon, alkolizm, radyasyon, kanser), kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, sindirim sistemi hastalıklarında (akut kolesistit, koledok taşı, intestinal obstruksiyon, akut apandisit...), diyabetik ketoasidoz, akciğer hastalıklarında (pnömoni, pulmoner emboli, kanser), jinekolojik hastalıklar (over tümörleri, ektopik gebelik) ve makroamilazemi gibi durumlarda serum amilaz enzim aktivitesi yükselebilir. Asidik ve plevral sıvılarda bulunan amilazın kaynağı tümör veya pankreatittir. Ancak normalde, serumda bulunan enzim başlıca pankreas ve tükürük bezi kaynaklıdır (86–88).

Serum ve idrarda amilaz aktivitesinin ölçümü, pankreas hastalıklarının tanısı ile pankreatik fonksiyonların araştırılmasında kullanılır. Akut pankreatitin başlamasından 2-12 saat sonra serum amilaz aktivitesinde görülen geçici artış; 3-4 günde normal sınırlarına döner. Referans aralığının dört ile altı katına kadar olağan olan artışlar, 12-72 saatte maksimum değerlere ulaşır. Pankreasın etkilenmesinin şiddeti ile serum enzim aktivitesindeki artışın büyüklüğü ilişkili olmamasına rağmen, artışın büyüklüğü akut pankreatit olasılığını artırır.

Akut pankreatit olgularının %20 kadarının normoamilazemik olduğu kanıtlanmasına rağmen, lipaz ölçümünün birlikte yapılması tanıyı güçlendirir. Hiperlipidemi ile birlikte görülen akut pankreatitte serum amilaz aktivitesi normal olabilir ve amilaz aktivitesinin gerçek olmayan bu normal değerleri, serum dilüsyonu veya ultrasentrifüj işlemi ile düzeltilir.

Serum amilazı, önemli miktarda idrara geçtiği için serum aktivitesindeki artış idrar amilaz aktivitesinin artmasına neden olur. Serum amilazı ile karşılaştırıldığında idrar amilazı daha yüksek sıklıkta artar, daha yüksek değerlere ulaşır ve daha uzun süre yüksek kalır. Akut pankreatit olgularında amilazın üriner klirensi belirgin artar. Diğer akut abdominal bozukluklardan ayırt edilmesi zor olduğu için, akut pankreatit tanısının konması güçtür. Ayrıca serum amilaz aktivitesinin artışı her zaman pankreatite bağlı olarak görülmez (86–88).

Sağlıklı bireylerde serum amilazının başlıca kaynağı, tükürük bezidir (% 50-60). Artmış serum amilaz aktivitesinin başlıca kaynağı ise pankreastır. Serum amilaz aktivitesi, normal üst değerin 10 katından fazla artmışsa bu akut pankreatit için diagnostiktir.

Akut pankreatitte serum amilaz aktivitesi, 2-12 saatte artar. 12-72 saatte normalin 5-10 katına ulaşarak maksimum olur. 3-4 günde normal değerlere iner. Akut pankreatit için sensitivitesi yaklaşık % 75-92, spesifisitesi ise yaklaşık % 20-60'dır. Akut pankreatit atağından 10 gün sonra bile hala serumda yüksek düzeyde amilaz aktivitesi saptanıyorsa pankreas absesi veya pankreatik psödokist oluşumu gibi komplikasyonlar akla gelmelidir (86-88).

2.6.Pankreatik Amilaz

Pankreatik amilaz sıklıkla pankreasın asiner hücrelerinden salgılanmaktadır. Serum total amilazının %40'ını oluşturmaktadır ve yarı ömrü 2-3 saattir (89). Teorik olarak pankreatik amilazın kan dolaşımına;

1. Pankreatik asiner dokulardan ve kanallardan pankreası perfüze eden kan yoluyla
2. Pankreastan lenfatik doku aracılığıyla
3. İntestinal lümenenden mukozayı perfüze eden kan yoluyla ulaştığı düşünülmektedir (89).

Torasik lenf kanalında amilaz konsantrasyonu serum amilazından hafif yüksektir. Bu nedenle normal insanlarda amilazın seruma geçmesindeki predominant yol lenfatik yol değildir (89). Pankreatik venöz-arteriyel amilaz farkını hesaplayan çalışmalar gösterdi ki pankreas kandan amilaz ekstrakte etmiyor, kana amilaz veriyor. Böylece lenfatik yol ve intestinal absorpsiyon teorileri dışlanmıştır.

Sağlıklı insanlarda pankreatik amilazın kan dolaşımına geçmesi,pankreatik keseciklerden veya kanallardan sızma yoluyla gerçekleşmektedir. Egdahl ve ark.'larının köpeklerde yaptığı deneysel pankreatit çalışmasında, erken dönemde pankreatik arterio-

venöz amilaz konsantrasyonundaki büyük farklılığa dayanarak amilazın kana absorpsiyon yoluyla geçtiği saptanmıştır (90).

İzoenzimlerden p3 akut pankreatit tanısında en çok dikkati çekendir. Leclerc ve ark.'larının yaptığı çalışmada akut pankreatitli hastalarda total p-tip amilaz düzeyi normale geldikten sonra dahi p3 düzeyi yüksek kalmaktadır (91). Aynı zamanda kolelitiazisi olan, akut pankreatit saptanan hastalarda p3 izoamilaz düzeyi total amilaz düzeyine göre daha iyi bir indikatördür (92).

2.7. Lipaz

Trigliseritleri digliseritlere ve yağ asitlerine parçalayan enzimdir. Pankreatik lipaz ekzokrin asiner hücreler tarafından salgılanır, salgılandığı anda aktiflenir. Sadece pankreastan değil, aynı zamanda karaciğer ve mideden de salgılanır. Moleküler ağırlığı amilazinkine yakındır. Glomerüler filtrasyondan sonra tamamen emilir ve idrardadagörülmez. Akut pankreatitli olgularda serum lipaz düzeyi %87 oranında yüksek bulunur. Amilazdan daha spesifiktir. Ancak akut kolesistit, peptik ülser perforasyonu ve mezenter emboli gibi hastalıklarda da yükselebilir. Serum lipaz yüksekliği amilaz yüksekliğinden daha uzun süre devam ettiği için klinik tanısı geç konan hastalarda daha yararlı bir parametredir. Lipaz/amilaz oranının yüksek olması alkolik pankreatit tanısında kullanılabilir. Lipaz, alkolik pankreatitte biliyer pankreatite oranla, amilazdan daha fazla artış göstermektedir (7,18,64).

Lipaz, fonksiyonu ekstrapankreatik mekanizmalarla dengelenen ana pankreas enzimidir. Aside ve proteolize karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle, kararlılığı çok düşüktür (93).

Ekzokrin pankreas yetersizliği (EPY), pankreas sıvısının ve sindirim enzimlerinin (özellikle pankreas lipazının) azalması veya uygun olmayan sekresyon veya aktivitesinden kaynaklanan bir durumdur. EPY, steatore, kilo kaybı, lipidler ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonu ile ilgili biyokimyasal değişiklikler gibi klinik belirtilere neden olabilir (94). Aşırı malabsorsiyonda kolayca tespit edilebilir semptomlar; yaşam kalitesinin bozulması ve kemik yoğunluğundaki değişiklikler gibi yetersiz beslenmeden kaynaklanan semptomlardır. EPY, kanser, enfeksiyonlar ve

kardiyovasküler olaylar nedeniyle kronik pankreatitli hastalarda artmış mortalite riski ile de ilişkilidir (95). Kronik pankreatit, EPY ile ilişkili en sık görülen pankreas hastalığıdır. Asiner hücrelerin nekrozu ve fibrozise bağlı olarak lipaz sekresyonu azalır (96).

Duodenum sıvısında enzim aktivite ölçümleri pankreasın asiner fonksiyonunu yansıtır. Pankreatik lipaz, pankreasın duktal hücreleri tarafından salgılanan, trigliserit moleküllerini hidroliz eder(97). Duodenum sıvısındaki düşük pankreatik lipaz aktivitesi, kronik pankreatitin ilk aşamalarında asiner ve duktal yetmezlik gelişimi arasında uyumsuzluğa neden olur. Bu da erken pankreas ekzokrin yetmezliği gelişimini yansıtabilir. Ayrıca, duodenumun lipolitik aktivitesinin kaybı, EPY hastalarında steatoreye neden olan başlıca etmendir (97,98).

Yüksek serum lipaz düzeyi pankreatit için patognomonik kabul edilmektedir. Lipaz/amilaz oranı ise alkolik pankreatitin ayırıcı tanısında işe yarar. Alkolik pankreatitte amilaz hafifçe, lipaz ise çok fazla yükselir. Alkolik hastalarda pankreasın kronik olarak hasta olduğu ve amilaz rezervinin az olduğu düşünülmektedir (7,18,64).

3. MATERYAL VE METHOD

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Genel Çocuk Polikliniğine, 1 Nisan 2019 – 1 Eylül 2019 tarihleri arasında ,ayaktan başvuran 4-17 yaş arası olgulardan, ROMA IV tanı kriterlerine uygun olarak;yakınmasını açıklayacak enflamatuvar, anatomik, metabolik, neoplastik hastalığı olmayan ve en az 2 aydır aralıklı veya sürekli karın ağrısı olan 110 vaka (56 kız, 54 erkek) ve başvuru anında herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması olmayan 80 kontrol grubu (36 kız,44 erkek) çalışmaya alındı.

Hastalardan karın ağrısı etiyolojisine yönelik tam kan, biyokimya paneli, amilaz, lipaz, pankreatik amilaz, tam idrar tahlili, gaita mikroskopisi, gaitada H.pylori antijeni çalışıldı. İdrar yolu enfeksiyonu ve/ veya gaitada parazitozu olan hastaların tedavileri düzenlendi. Vaka grubundagaitada parazit tespit edilen, biyokimya parametrelerinde anormallik olan, aktif enfeksiyonu veya ek kronik hastalığı olan çocuklarçalışmadan çıkarıldı.

Tüm olgulardan immün reaktif tripsinojen (IRT) düzeyleri için 3cc kan örneği alındı. Kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınıp ilk 1 saat içinde +4 derecede 3000 rpm'de 20 dakika santrifüje edildi ve elde edilen örnekler ependorflara konularak -80 derecede saklandı.

Tüm olgulardan dışkı örnekleri alındı, alınan dışkı örnekleri -20 °C'de saklandı. Toplanan örnekler toplu bir şekilde çalışılacağı laboratuvara taşınarak işlem öncesi 2-8 derecede tutularak çözülmeleri beklendi. Daha sonra oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. Oda sıcaklığına geldikten sonra çalışmaya alındı.

Tüm olguların serum örneklerinden serum amilaz, lipaz ve pankreatik amilaz testleri belirlenen tarih aralığındahastanemiz laboratuvarındaki Beckman Coulter AU5800 analizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Fekal elastaz düzeyleri Ylbiont Elisa Kit kullanılarak ölçülmüş olup ölçüm aralığı 20 - 6000 ng/L ve hassasiyeti 10.15 ng/L'dir.

IRT düzeyleri Ylbiont Elisa Kit kullanılarak ölçülmüş olup ölçüm aralığı 2 – 600 ng/L ve hassasiyeti 1.01 ng/L'dir.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için parametrik test varsayımları sağlanıyorsa ortalama \pm standart sapma; sağlanmıyorsa medyan (minimum-maksimum); kategorik veriler için sayı (n) ve yüzde (%) verilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Student's t test (bağımsız gruplarda t testi), sağlanmıyorsa parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Hastalığın tanısında fekaelastaz parametresi ROC analizi ile tanı performansı değerlendirilmiş ve eğri altında kalan alanın (AUC) önemliliğinin test edilmiştir. Cut-off değeri Youden İndeksi ile hesaplanmıştır. Cut-off değerine göre duyarlılık, seçicilik, yanlış negatif oran, yanlış pozitif oran, pozitif tahmin edici, negatif tahmin edici, olabilirlik oranı (likelihood ratio) pozitif (LR (+)), olabilirlik oranı (likelihood ratio) negatif (LR (-)) ve odds değerleri hesaplanmıştır. Analizlerin tümünde I. Tip hata olasılığı 0,05 olarak belirlenmiştir. Çalışma IBM SPSS V22 programı kullanılarak yapılmıştır.

3.2. Etik Kurul Kararı ve Aile Onamı

Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.03.2019 tarih ve 2019/07 sayılı etik kurul onayı alındı.

Ebeveynler ve 15 yaş üstü hastaların kendileri, çalışma hakkında hem sözlü hem yazılı olarak bilgilendirildi. Herhangi bir araştırma prosedürü gerçekleştirilmeden önce yazılı onay alındı. Rıza ebeveyn veya vasi tarafından bir imza ile onaylandı.

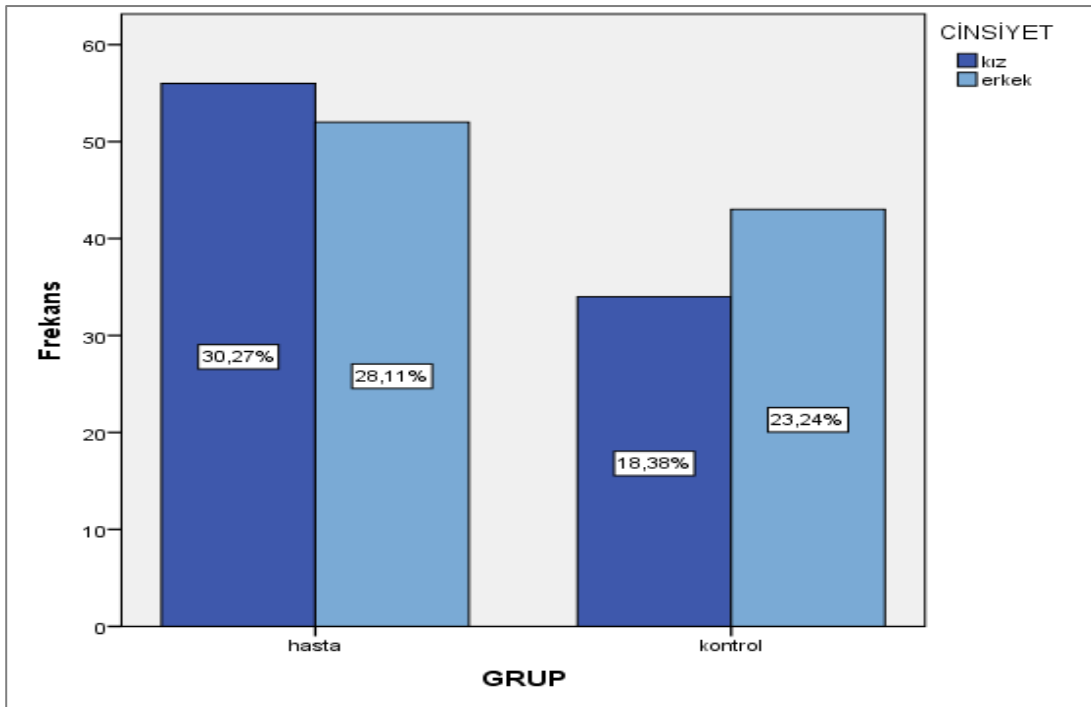
Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Genel Çocuk Polikliniğine ayaktan başvuran yaşları 4-17 yaş arasında toplam 190 çocuk dahil edildi. Bunların 110'u vaka grubu, 80'i kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubundaki çocukların hiçbirinde gastrointestinal sistemi ilgilendiren semptom ve bulgular yoktu. Vaka grubundaki çocuklardan biri çölyak hastalığı, diğeri ise dışkıda H.pylori antijen tayini pozitif geldiğinden çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubundaki 3 hasta ise teknik nedenlerle çalışmaya alınamadı. Çalışmaya 108'i vaka, 77'si kontrol grubu olmak üzere toplam 185 hasta katıldı.

Vaka grubunun yaş ortalaması 8.7 ± 3.13 yaş (ortanca 8 yaş), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 9.23 ± 3.55 yaş (ortanca 9 yaş) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.524$) (Tablo 10).

Vaka grubundaki çocukların 56 (%51,9)'sı kız, 52 (%48,1)'si erkekti. Kontrol grubundakilerin ise 34 (%44,2)'ü kız, 43 (%55,8)'ü erkekti. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,302$) (Şekil 2).



Şekil 2. Vakave kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı

Yaşa göre ağırlık SDS' leri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,064) (Tablo 10).

Vaka ve kontrol grupları arasında lipaz, pankreatik amilaz, IRT ve glukoz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,672, p=0,432, p=0,110, p=0,801) (Tablo10).

Tablo 10. Vaka ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

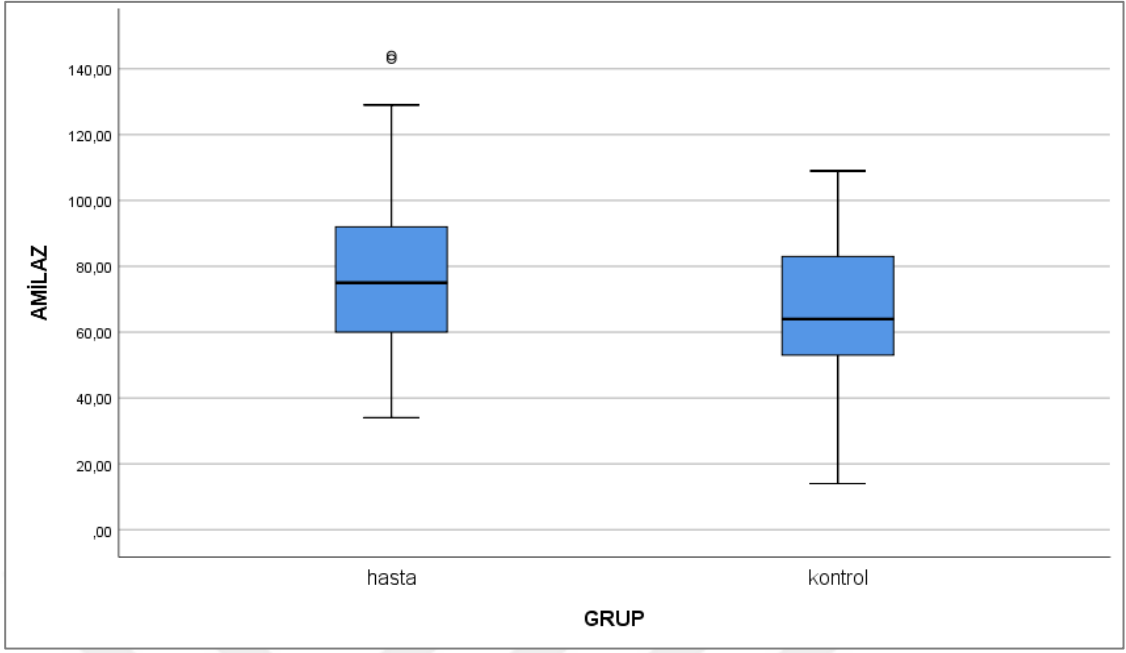
	Hasta n=108	Kontrol n=77	p
Yaş	8 (4 - 17)	9 (4 - 17)	0,347 ¹
Cinsiyet Kız/Erkek	56 (%51,9)/52 (%48,1)	34 (%44,2)/43 (%55,8)	0,302 ²
Yaşa Göre Ağırlık SDS	0,205 (-0,6 - 1,8)	0,36 (-0,4 - 2,1)	0,064 ¹
Lipaz (U/L)	17 (5 - 77)	16 (7 - 36)	0,672 ¹
Amilaz (U/L)	75 (34 - 144)	64 (14 - 109)	0,007¹
Pankreatik amilaz (U/L)	20 (3 - 50)	20 (10 - 41)	0,432 ¹
IRT (µg/L)	73,42 (20,2 - 338)	56,4 (12,05 - 338,52)	0,110 ¹
Fekalelastaz (µg/g)	122,1 (22,49 - 216,59)	147,85 (24,75 - 240,25)	<0,001¹
Glukoz (mg/dl)	88,2 ± 8,447	87,9 ± 9,725	0,801 ³

1: Mann-Whitney U testi, ortanca (minimum- maksimum)

2: Pearson Ki-kare testi

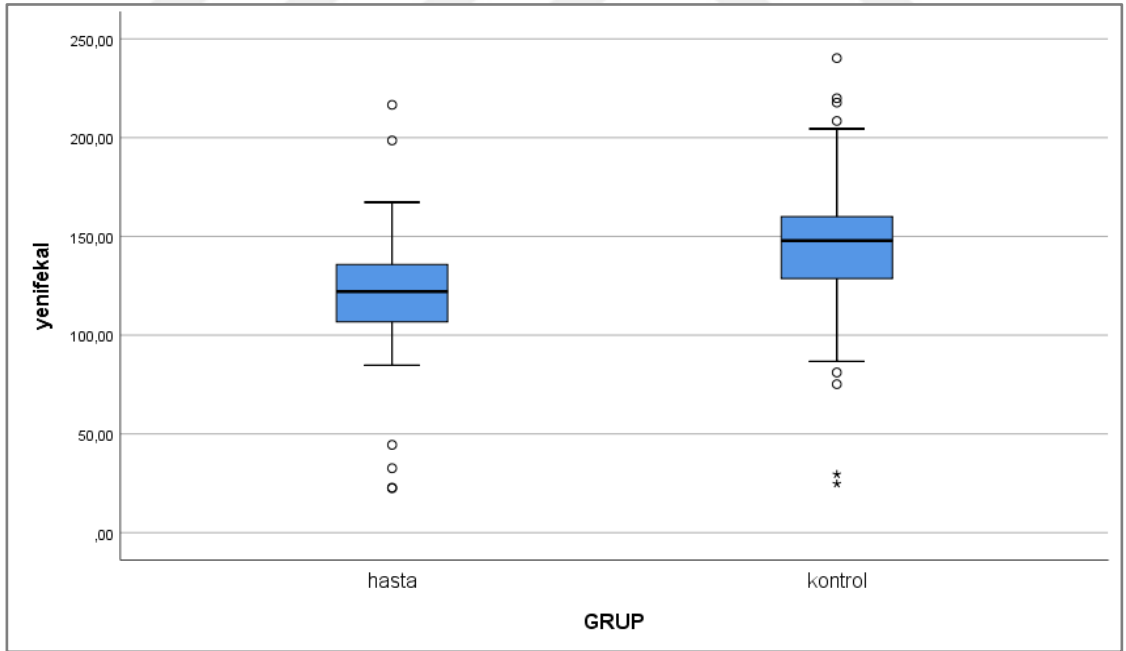
3: Student's t testi

İki grup amilaz değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (p=0,007) (Tablo 10- Şekil 3).



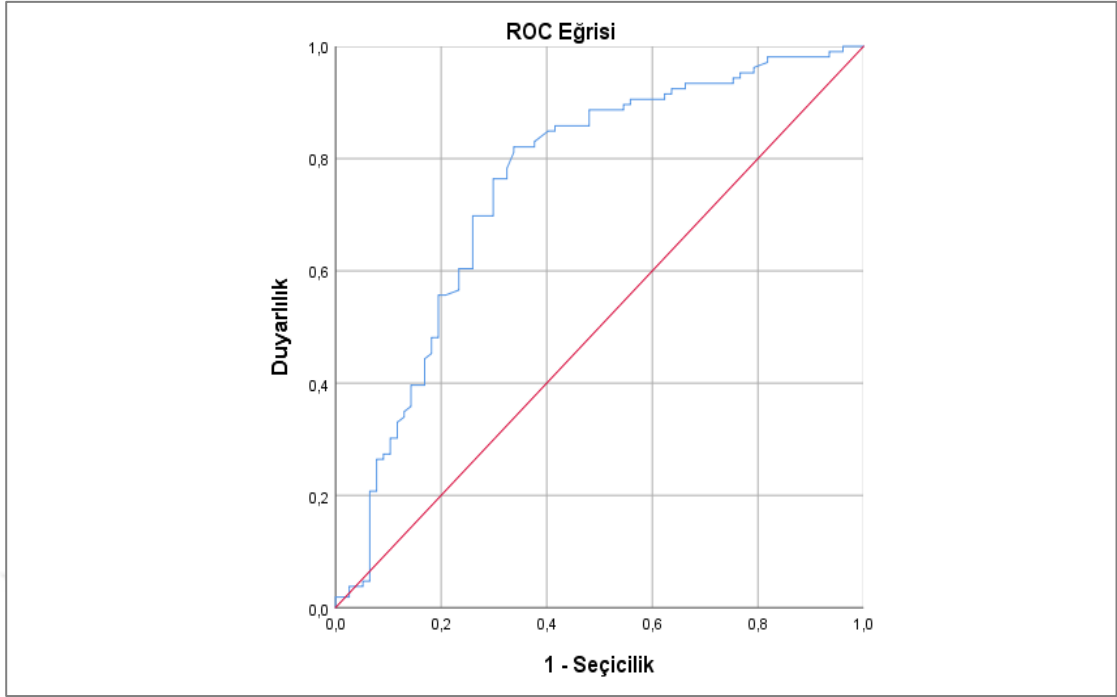
Şekil 3. Vaka ve kontrol gruplarında amilaz değerlerinin karşılaştırılması

Vaka ve kontrol grupları arasında fekal elastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,001$) (Tablo 10-Şekil 4).



Şekil 4. Vaka ve kontrol grupları fekal elastaz değerleri karşılaştırması

Fekal elastaz değerlerinin fonksiyonel karın ağrısını öngörmeye tanısız karar verdirici özellikleri ROC analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değeri 140,107 ($\mu\text{g/g}$) olarak tespit edildi (Şekil 5).



Şekil 5.Fekal elastazın fonksiyonel karın ağrısını öngörmeye tanısal değeri (AUC: 0,753, 95% CI: 0,678-0,827, p: <0.001)

Bu sınır değerine göre fekal elastazın duyarlılığı %82.1, özgüllüğü %66.2, pozitif prediktif değeri %77 ve negatif prediktif değeri %73 olarak bulundu. Yanlış pozitif oranı 0,179, olabilirlik oranı (likelihood ratio) pozitif (LR (+)) 2,43 ve olabilirlik oranı negatif (LR (-)) 0,278 olarak tespit edildi (Tablo 11).

Testin hastalarda pozitif sonuç verme şansı sağlıklılara göre yaklaşık 9 kat daha fazla bulundu. Testin hastalığı ayırt etmedeki odds oranı istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (%95 GA: 4,52-17,82) (Tablo 11).

Tablo 11.Fekal elastaz tanı güvenilirliği

Index	Yanlış Negatif Oran	Yanlış Pozitif Oran	Pozitif Tahmin Edici (PPV)	Negatif Tahmin Edici (NPV)	LR (+)	LR (-)	Odds
Fekal elastaz	0,179	0,338	77 (%)	73 (%)	2,43	0,270	8,98

Çalışma grubunda, fekal elastaz ile amilaz, lipaz, pankreatik amilaz ve IRT arasında korelasyonsaptanmadı (r=0.49, r=0.147, r=0.044, r=0.036, p>0.05).

5. TARTIŞMA

Çocuklarda ve ergenlerde tekrarlayan karın ağrısı (TKA), pediatri poliklinik başvurularının yaklaşık %2-4 oluşturan sık görülen bir durumdur. Amerika'da ve Avrupa'da yapılan toplum kökenli epidemiyolojik çalışmalarda sıklığı %0,3-19 olarak bulunmuştur (99-100). Apley TKA'nın %10'undan daha az bir bölümünün organik nedenlerden kaynaklandığını bildirmiştir (101). Yapılan çalışmalarda, TKA'ların %73-89'unda fonksiyonel gastrointestinal bozukluk (FGİB) olduğu gösterilmiştir (102-103).

Fonksiyonel gastroisntestinal bozukluklar; motilite bozukluğu, viseral hipersensitivite, bozulmuş mukoza ve immün sistem aktivasyonu, bozulmuş bağırsak mikrobiyatası ve anormal merkezi sinir sistemi etkileşimi dahil bir bütün halinde ortaya çıkan morfolojik ve fizyolojik anormallikler ile tanımlanır. Bu tanımlamalar belirli tanı kriterleri kullanılarak yapılmıştır (104).

Bizim çalışmamızın ana grubunu, çocuklar ve ergenlerde görülen FGİB'lerden, başka türlü sınıflandırılmayan fonksiyonel karın ağrısı olan hastalar oluşturmaktadır. Hastalar 2016 yılında yeniden uyarlanmış olan Roma IV kriterlerine göre çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Literatürde yapılan çalışmalarda hasta gruplarını bizim çalışmamızda olduğu gibi yaş aralıkları 4 ila 17 yaş arasında değişen hastalar oluşturmuştur. Olgularımızın yaş ortalamaları 8.7 ± 3.13 yıl idi. Gawronska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11.55 ± 2.85 yıl, Romano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9.9 ± 1.45 yıl, Zablah ve arkadaşlarının El Salvador da yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması $11.8 \pm 1,6$ yıl, Saneian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine bizim çalışmamıza benzer şekilde 8.5 ± 2.1 yıl olarak bulunmuştur (105-108).

Çalışmamızda hastaların 56'sı kız (%51,9), 52'si erkek (%48,1) idi. Gawronska ve arkadaşlarının çalışmasındaki kızların oranı %53,8, Saneian ve arkadaşlarının çalışmasındaki kızların oranı %55,1, Zablah ve arkadaşlarının çalışmasında kızların oranı % 59, Lu PL ve arkadaşlarının Panama'da yaptığı bir çalışmada ise kızların oranı %61,1 olarak bulunmuştur (105,109). Genel olarak tekrarlayan karın ağrısının kızlarda

daha sık görüldüğünü gösteren yayınların yanı sıra her iki cinste eşit olduğunu gösteren yayınlar da vardır (101).

Hastalarımızın yaşa göre ağırlık Z skorları -0,6 ila 1,8 aralığında olup normal aralıkta idi. Hasta grubumuzun organik nedenler dışlanarak alındığı göz önünde bulundurulursa bu beklenen bir sonuçtur.

Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY), birincil olarak fonksiyonel parankim kaybı ve/veya ikincil olarak bozulmuş ekzokrin pankreatik fonksiyon ve pankreatik enzim aktivitesinin yetersizliğinin bir sonucu olarak besinlerin sindirim ve emiliminin bozulması ile oluşan klinik tablodur. Bununla birlikte, PEY tanımına ilişkin literatürde yeterli görüş birliği bulunmamaktadır. Ayrıca, PEY'in klinik bulgusu, altta yatan nedene, hastalık evresine, beslenme ve diğer birçok faktöre bağlı olarak çeşitlilik gösterebilmektedir (110,111). PEY olan hastalar, steatore ve kilo kaybı gibi klasik semptomlar ile gelebilir. Ancak bu bulguların çoğu geç dönemde görülür (112). Başlangıçta ise birçok gastrointestinal hastalıkta görülen şişkinlik ve karın ağrısı gibi özgül olmayan bulgular ile hastalar kliniğe başvurabilmektedir (113). Bu nedenle, risk faktörlerine ve spesifik olmayan semptomlara dayanarak PEY'nin erken değerlendirilmesi hayati öneme sahiptir. Biz de bu bilgilerden yararlanarak, kronik karın ağrısının nedenleri arasında pankreas yetmezliği olabileceği hipotezi ile çalışmamızı sürdürdük.

Bilindiği üzere, pankreasın ekzokrin fonksiyonları amilaz, lipaz, pankreatik amilaz, fekal elastaz ve tripsinojen gibi enzimlerin ölçümleri ile değerlendirilebilir. Bizim çalışmamızda da bu parametrelere bakıldı. Pankreatik amilaz, lipaz ve tripsinojen değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken serum amilaz değeri vaka grubunda belirgin olarak yüksek bulundu.

Nan Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çift balon endoskopi uygulanan hastalarda serum amilaz seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda, hiperamilazemi bağırsak enflamasyonuna bağlı bağırsak geçirgenliğinin bozulması ile korele bulunmuştur (114). Fonksiyonel karın ağrısının etiyopatogenezine bakıldığında mukozal proinflatuvar sitokinlerde artma, mikrobiyatadaki değişiklikler, bağırsak geçirgenliğinde artma ve motilitede bozulma

gibi faktörler suçlanmaktadır. Bu da beraberinde karın içi kronik enflamasyon ile sonuçlanmaktadır (115).

Bizim çalışmamızdaki amilaz yüksekliğinin de pankreas kaynaklı olmadığını, FGİB'nin patofizyolojisinde yer alan bağırsak duvarı enflamasyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Nitekim pankreatik amilaz ve lipaz değerlerinin normal olması da bu hipotezimizi desteklemektedir.

Fekal elastaz-1 (FE-1) testinin yaygın kullanılabilirliği, güvenilirliği, kullanım kolaylığı ve maliyet etkinliği düşünüldüğünde, pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde birinci basamak test olarak iyi bir seçimdir. FE-1 testi karın ağrısı veya ishal gibi pankreas hastalığı düşündürülen semptomları olan hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliğinin (PEY) taranması amacıyla kullanılır. Aynı zamanda kronik pankreatit veya kistik fibrozis (KF) gibi pankreas hastalığı tanısı konmuş hastalarda PEY varlığının belirlenmesinde faydalıdır (116).

Fekal elastaz-1, intestinal geçiş sırasında miktarında herhangi bir değişiklik olmaması, dışkıda pankreatik sıvıdan 5-6 kez daha fazla bulunması, uzun süre stabil kalması, ilaçlardan, mide cerrahisinden, dismotiliteden ve ince bağırsak hastalığından etkilenmemesi sebebiyle kronik pankreatitin tanı ve takibinde de önemlidir (77,78). Biz de bu çalışmada pankreas yetmezliğini değerlendirmek için fekal elastazı tercih ettik.

Löser ve arkadaşlarının çalışmasında ekzokrin pankreas yetmezliği tayini için fekal elastaz yönteminin hafif PEY için %63, orta ve şiddetli PEY için %100 sensitiviteye ve %93 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (117). Siegmund ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise FE-1'in duyarlılığı hafif PEY için % 54, orta PEY için % 75 ve şiddetli PEY için % 79 olarak bulunmuştur (118). Czako ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli ekzokrin pankreas yetersizliğinde duyarlılık %85.7 iken, hafif yetersizliği olan grupta duyarlılık sadece % 42.8 olarak bulunmuştur (119). Fe-1 için cut-off değerinin 200 mikrogram/gr gaita olarak alındığı birçok çalışmada sensitivite %63,77-%89,5, spesifite ise %93-99 olarak bulunmuştur (120-122). Bizim çalışmamızda yapılan ROC analizine göre FE-1 için en iyi cut-off değerini 140,107 µg/g olarak tespit ettik. Fekal elastazın duyarlılığını %82.1, özgüllüğünü ise %66.2 olarak bulduk.

Ayrıca çalışmamızda vaka grubunda FE düzeyini ortalama 122,8 µg/g, kontrol grubunda ortalama 147,85 µg/g olarak bulduk. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik.

Stein ve arkadaşları FE-1 testinin, malabsorpsiyon semptomları (ishal öyküsü, kilo kaybı) veya daha önce belirlenmiş malabsorpsiyon nedenleri (kronik pankreatit veya KF nedeniyle) ile başvuran hastalarda pankreatik sekresyonun bozukluğunun tespiti için kullanımını incelemişlerdir. FE-1 testinin genel pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde, duyarlılığının ve özgüllüğünün sırasıyla% 93 ve% 94 olduğunu bulmuşlardır. Bu da pankreas hastalığını saptamak için malabsorpsiyon belirtileri olan hastaları taramak için iyi bir test olduğunu göstermiştir (123).

Bunların dışında PEY; gastrik cerrahi, çölyak hastalığı, Zollinger-Ellison Sendromu ve HIV enfeksiyonu gibi pankreas dışı nedenlerden de kaynaklanabilmektedir (124-125).

HIV' li hastalarda yapılan bir çalışmada, pankreas enzim replasman tedavisinin (PERT) malabsorpsiyonu azalttığı gösterilmiştir (126). PERT tedavisinin bunu intestinal mikrobiyatayı değiştirerek duodenum ve jejunumda bakteriyel aşırı çoğalmayı (bacterial overgrowth) engelleyerek ve intestinal absorpsiyon kapasitesini artırarak yapabileceği belirtilmiştir (126). Öte yandan kronik pankreas yetmezliği olan, fekal elastazı düşük olan hastalarda disbiyozis olduğu görülmüştür (127).

Salvatore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyöz enteritli hastaların %28 inde FE-1 düzeyi düşük saptanmıştır (128). Bu da bize enfeksiyöz enteropatilerde olduğu gibi mikrobiyatanın bozulduğu durumlarda ekzokrin pankreas yetersizliği ve düşük FE düzeylerinin görülebileceğini göstermiştir.

Pezzilli ve arkadaşlarının pankreas hastalığı olanlarda yaptığı çalışmada, hastaların fekal kalprotektin düzeyi yüksek bulunurken, fekal elastaz-1 düzeyleri düşük saptanmıştır. Pankreas yetersizliğinde bağırsak mikrobiyatasının bozulmasının, bağırsak inflamasyonuna bağlı olabileceği gösterilmiştir (129). FGIB patofizyolojisinde disbiyozis de suçlanmaktadır (130,131). Disbiyozise bağlı malabsorpsiyon ve buna bağlı fekal elastaz düşüklüğü gerçekleşmiş olabilir.

Özellikle bizim hastalarımızda FE-1 ile pankreatik amilaz, lipaz ve IRT değerleri arasında korelasyon olmaması bu hipotezimizi desteklemektedir. Bu durumda FE-1 düşüklüğünün nedeni bağırsak mikrobiyatasındaki değişikliğe bağlı, bağırsak inflamasyonu olabilir.

Serum immunreaktif tripsinojen (IRT) özellikle kistik fibrozis taraması amaçlı yenidoğanlarda sık kullanılan bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda kistik fibrozisli hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliğini tespit etmede sensitivitesini %93, spesifitesi %92 olarak tespit edilmiştir (3–5). Bununla birlikte, testin pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde uygulanabilirliği sınırlıdır. Pankreas yetersizliği olan bebeklerin IRT seviyeleri yaşamın ilk yıllarında keskin bir şekilde düşer, hastaların % 95'inden fazlası 7 yaşına kadar normalin altında değerlere sahiptir. Buna karşılık, pankreas yetersizliği olmayan çocukların serum IRT düzeylerinde yaşa bağlı herhangi bir düşüş yoktur (132). 7 yaşın altındaki hastalarda IRT değeri pankreas yetersizliği olan hastalarla, olmayanları ayırt edememektedir (133). Bu nedenle, PEY'li hastalarda ekzokrin pankreas fonksiyonunun değerlendirilmesinde IRT ölçümünün fekal elastaz-1 testinden daha az yararlı olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, normal fekal elastaz-1 konsantrasyonları olan pankreas yeterli hastalarda, IRT ek bilgi sağlayabilir. Serum enzimlerinin kronik pankreatitte pankreas fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kullanılması düşük hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir.

Bizim çalışmamızda IRT değerlerinin ortalaması vaka grubunda 73,4 µg/L, kontrol grubunda 56,4 µg/L olarak bulunmuştur. Vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,110).

Immunreaktif tripsinojen ile ilgili çalışmalar daha çok KF li hastalarda yapılmış olup, literatürde bizim çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

6.SONUÇLAR

Çocuklarda fonksiyonel karın ağrılarının çoğunun altında yatan nedenler halen net olarak bilinmemektedir. Fonksiyonel karın ağrısının etiyopatogenezine bakıldığında mukozal proinflatuvar sitokinlerde artma, mikrobiyatadaki değişiklikler disbiyozis, bağırsak geçirgenliğinde artma ve motilitede bozulma gibi faktörler suçlanmaktadır. Biz fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarla ekzokrin pankreas yetmezliği arasında bir ilişkinin olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinikte pankreas ekzokrin yetmezliği tanısı atanabilmekte bu da hastaların erken teşhisi ve tedaviye yanıtını engellemektedir. Bu amaçla pankreas ekzokrin yetmezlik tanısında kullanılan amilaz, lipaz, pankreatik amilaz, fekal elastaz-1 ve IRT seviyelerini ölçerek fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda pankreas ekzokrin fonksiyonları değerlendirdik.

Çalışmaya alınan vaka gruplarının fekal elastaz-1 düzeylerini düşük olarak tespit ettik. Fekal elastazdaki bu düşüklüğün sebebinin de disbiyozise sekonder gelişen malabsorbsiyon tablosunun bir sonucu olabileceğini düşündük.

Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda pankreas ekzokrin yetmezliğini değerlendiren çalışmaların yeterli olmaması nedeniyle bu çalışma ile literatüre katkı sağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Oezcueruemez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, vd. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2000;37 (3):105-10.
2. Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54 (2):277-80.
3. Herzig K-H, Purhonen A-K, Räsänen KM, Idziak J, Juvonen P, Phillips R, vd. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr.* 2011;11 (1):4.
4. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, vd. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 (3):306-10.
5. Cleghorn G, Benjamin L, Corey M, Forstner G, Dati F, Durie P. Serum immunoreactive pancreatic lipase and cationic trypsinogen for the assessment of exocrine pancreatic function in older patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1986;77 (3):301-6.
6. Kliegman RM, Stanton BMD, Geme JS, Schor NF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 20th Ed; Elsevier. 2016.
7. Guandalini S, Dhawan A, Branski D. *Textbook of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition.* Compr Guide Pract. 2016;2015939902.
8. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150 (6):1456-1468. e2.
9. Saps M, Seshadri R, Sztainberg M, Schaffer G, Marshall BM, Di Lorenzo C. A prospective school-based study of abdominal pain and other common somatic complaints in children. *J Pediatr.* 2009;154 (3):322-6.
10. Korterink JJ, Diederens K, Benninga MA, Tabbers MM. Epidemiology of pediatric functional abdominal pain disorders: a meta-analysis. *PloS One.* 2015;10 (5):e0126982.
11. Faure C, Wieckowska A. Somatic referral of visceral sensations and rectal sensory threshold for pain in children with functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr.* 2007;150 (1):66-71.
12. Di Lorenzo C, Youssef NN, Sigurdsson L, Scharff L, Griffiths J, Wald A. Visceral hyperalgesia in children with functional abdominal pain. *J Pediatr.* 2001;139 (6):838-43.

13. Merlijn VP, Hunfeld JA, van der Wouden JC, Hazebroek-Kampschreur AA, Koes BW, Passchier J. Psychosocial factors associated with chronic pain in adolescents. *Pain*. 2003;101 (1-2):33-43.
14. Bennett A. Mechanisms of gastrointestinal motility and secretion. C. 80. Springer Science & Business Media; 2013.
15. Sanctuary MR. Host-Diet-Microbiota Interaction Effects on Gastrointestinal Health in Susceptible Populations. University of California, Davis; 2016.
16. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, vd. Chronic abdominal pain in children: a clinical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain and NASPGHAN Committee on Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40 (3):245-8.
17. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, vd. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: AAP Subcommittee and NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40 (3):249-61.
18. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hyams JS, Milla PJ, vd. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 1999;45 (suppl 2):II60-8.
19. Frank F, Stricker T, Stallmach T, Braegger CP. Helicobacter pylori infection in recurrent abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31 (4):424-7.
20. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51 (5):579-83.
21. Stanghellini V. Functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: beyond Rome IV. *Dig Dis*. 2017;35 (S1):14-7.
22. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV—functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150 (6):1257-61.
23. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11 (3):193-201.
24. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, Bolino C, Pintos-Sanchez MI, Moayyedi P. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology*. 2013;145 (6):1262-1270. e1.
25. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2006;130 (5):1519-26.

26. Schurman JV, Singh M, Singh V, Neilan N, Friesen CA. Symptoms and subtypes in pediatric functional dyspepsia: relation to mucosal inflammation and psychological functioning. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51 (3):298-303.
27. Spiegel BMR, Bolus R, Agarwal N, Sayuk G, Harris LA, Lucak S, vd. Measuring symptoms in the irritable bowel syndrome: development of a framework for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32 (10):1275-91.
28. Palsson OS, Whitehead WE, Chang L, Chey W, Crowell MD, Keefer L, vd. Rome IV Diagnostic Questionnaires and Tables for Investigators and Clinicians. *Gastroenterology.* 2016;
29. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, vd. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;
30. Faure C, Giguere L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 (11):1569-74.
31. Zimmerman LA, Srinath AI, Goyal A, Bousvaros A, Ducharme P, Szigethy E, vd. The overlap of functional abdominal pain in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19 (4):826-31.
32. Van Tilburg MA, Walker LS, Palsson OS, Kim SM, Spiegel BM, Spiller RC, vd. 820 Prevalence of Child/Adolescent Functional Gastrointestinal Disorders in a National US Community Sample. *Gastroenterology.* 2014;146 (5):S-143-S-144.
33. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr.* 1996;129 (2):220-6.
34. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. The incidence of cyclic vomiting syndrome in children: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103 (4):991.
35. Devanarayana NM, Mettananda S, Liyanarachchi C, Nanayakkara N, Mendis N, Perera N, vd. Abdominal pain–predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53 (6):659-65.
36. Saps M, Adams P, Bonilla S, Chogle A, Nichols-Vinueza D. Parental report of abdominal pain and abdominal pain–related functional gastrointestinal disorders from a community survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55 (6):707-10.
37. Burgers R, Levin AD, Di Lorenzo C, Dijkgraaf MG, Benninga MA. Functional defecation disorders in children: comparing the Rome II with the Rome III criteria. *J Pediatr.* 2012;161 (4):615-620. e1.

38. Van Tilburg MAL, Squires M, Blois-Martin N, Leiby A, Langseder A. Test of the child/adolescent Rome III criteria: agreement with physician diagnosis and daily symptoms. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25 (4):302-e246.
39. Van Ginkel R, Voskuijl WP, Benninga MA, Taminiu JA, Boeckxstaens GE. Alterations in rectal sensitivity and motility in childhood irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2001;120 (1):31-8.
40. Iovino P, Tremolaterra F, Boccia G, Miele E, Ruju FM, Staiano A. Irritable bowel syndrome in childhood: visceral hypersensitivity and psychosocial aspects. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21 (9):940-e74.
41. Saps M, Pensabene L, Turco R, Staiano A, Cupuro D, Di Lorenzo C. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49 (5):580-3.
42. Saulnier DM, Riehle K, Mistretta T-A, Diaz M-A, Mandal D, Raza S, vd. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141 (5):1782-91.
43. Rajilić–Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, vd. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011;141 (5):1792-801.
44. Gulewitsch MD, Enck P, Schwille-Kiuntke J, Weimer K, Schlarb AA. Rome III criteria in parents' hands: pain-related functional gastrointestinal disorders in community children and associations with somatic complaints and mental health. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25 (10):1223-9.
45. Waters AM, Schilpzand E, Bell C, Walker LS, Baber K. Functional gastrointestinal symptoms in children with anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol.* 2013;41 (1):151-63.
46. Bonilla S, Saps M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol México.* 2013;78 (2):82-91.
47. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, Kennedy NA, Kingstone K, Rogers P, vd. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107 (6):941.
48. Saps M, Sztainberg M, Pusatcioglu C, Chogle A. Accuracy of diagnosis for abdominal migraine in children. *Gastroenterology.* 2014;146 (5):S-897.
49. Carson L, Lewis D, Tsou M, McGuire E, Surran B, Miller C, vd. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache J Head Face Pain.* 2011;51 (5):707-12.
50. Symon DN, Russell G. Abdominal migraine: a childhood syndrome defined. *Cephalalgia.* 1986;6 (4):223-8.

51. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child*. 1995;72 (5):413-7.
52. Tan V, Sahami AR, Peebles R, Shaw RJ. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic acid. *Psychosomatics*. 2006;4 (47):353-5.
53. Saps M, Nichols-Vinueza DX, Rosen JM, Velasco-Benítez CA. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in Colombian school children. *J Pediatr*. 2014;164 (3):542-545. e1.
54. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Rathnamalala N, Samaraweera S, Benninga MA. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24 (5):420-5.
55. Zernikow B, Wager J, Hechler T, Hasan C, Rohr U, Dobe M, vd. Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: a 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. *BMC Pediatr*. 2012;12 (1):54.
56. Yacob D, Di Lorenzo C, Bridge JA, Rosenstein PF, Onorato M, Bravender T, vd. Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders. *J Pediatr*. 2013;163 (3):767-70.
57. Boey CCM, Goh KL. The significance of life-events as contributing factors in childhood recurrent abdominal pain in an urban community in Malaysia. *J Psychosom Res*. 2001;51 (4):559-62.
58. van Tilburg MA, Runyan DK, Zolotor AJ, Graham JC, Dubowitz H, Litrownik AJ, vd. Unexplained gastrointestinal symptoms after abuse in a prospective study of children at risk for abuse and neglect. *Ann Fam Med*. 2010;8 (2):134-40.
59. Saps M, Youssef N, Miranda A, Nurko S, Hyman P, Cocjin J, vd. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2009;137 (4):1261-9.
60. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, Gholamrezaei A. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26 (11):1642-50.
61. Vlieger AM, Rutten JM, Govers AM, Frankenhuis C, Benninga MA. Long-term follow-up of gut-directed hypnotherapy vs. standard care in children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2012;107 (4):627.
62. Levy RL, Langer SL, Walker LS, Romano JM, Christie DL, Youssef N, vd. Cognitive-behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2010;105 (4):946.

63. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129.
64. Laterza L, Scaldaferrì F, Bruno G, Agnes A, Boškoski I, Ianiro G, vd. Pancreatic function assessment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 (Suppl 2):65-71.
65. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5 (2):71-6.
66. Van JH, Kamer H, Huinink B, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem.* 1949;31:347-55.
67. Del Rosario MA, Fitzgerald JF, Gupta SK, Croffie JM. Direct measurement of pancreatic enzymes after stimulation with secretin versus secretin plus cholecystokinin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31 (1):28-32.
68. Swart GR, Baartman EA, Wattimena JLD, Rietveld T, Overbeek SE, Van den Berg JWO. Evaluation studies of the ¹³C-mixed triglyceride breath test in healthy controls and adult cystic fibrosis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Digestion.* 1997;58 (5):415-20.
69. van Dijk-van Aalst K, Van Den Driessche M, van der Schoor S, Schiffelers S, van't Westeinde T, Ghoois Y, vd. ¹³ C Mixed Triglyceride Breath Test: A Noninvasive Method to Assess Lipase Activity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32 (5):579-85.
70. Baker SS, Borowitz D, Baker RD. Pancreatic exocrine function in patients with cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005;7 (3):227-33.
71. Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M. Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. *Pediatr Clin.* 2009;56 (5):1123-41.
72. Borowitz DS, Grand RJ, Durie PR. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr.* 1995;127 (5):681-4.
73. Littlewood JM. Update on intestinal strictures. *J R Soc Med.* 1999;92 (37_suppl):41-9.
74. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41 (1):35-49.
75. Casademont J, Barrientos A, Cardellach F, Rötlg A, Grau J-M, Montoya J, vd. Multiple deletions of mtDNA in two brothers with sideroblastic anemia and mitochondrial myopathy and in their asymptomatic mother. *Hum Mol Genet.* 1994;3 (11):1945-9.
76. Buamah PK, Cornell C, Cassells-Smith AJ, Skillen AW. Serum human pancreatic elastase I levels in pancreatic disease. *Clin Chim Acta.* 1987;166 (1):57-60.

77. Sziegoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1. *Gastroenterology*. 1991;100 (3):768-74.
78. Muench R, Ammann R. Fecal immunoreactive lipase: a new tubeless pancreatic function test. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27 (4):289-94.
79. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44 (1):210-3.
80. Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci*. 2010;55 (10):2999-3004.
81. Fischer LP, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. The first total hip prostheses in man (1890-1960). *Hist Sci Medicales*. 2000;34 (1):57-70.
82. Schäppi MG, Smith VV, Cubitt D, Milla PJ, Lindley KJ. Faecal elastase 1 concentration is a marker of duodenal enteropathy. *Arch Dis Child*. 2002;86 (1):50-3.
83. Üstü Y, Uğurlu M. National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis. *Ank Med J*. 2016;16 (2).
84. Wagener JS, Sontag MK, Accurso FJ. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15 (3):309-15.
85. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, vd. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics*. 2004;113 (6):1573-81.
86. Steinberg WM, GOLDSTEIN SS, DAVIS ND, SHAMMA'A J, ANDERSON K. Diagnostic assays in acute pancreatitis: a study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med*. 1985;102 (5):576-80.
87. Clavien P-A, Burgan S, Moossa AR. Serum enzymes and other laboratory tests in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 1989;76 (12):1234-43.
88. Schwartz SI. *Principles of Surgery: PreTest Self-assessment and Review*. McGraw-Hill, Health Professions Division; 1999.
89. Carrière F, Renou C, Ransac S, Lopez V, De Caro J, Ferrato F, vd. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281 (1):G16-28.
90. Egdahl RH. Mechanism of blood enzyme changes following the production of experimental pancreatitis. *Ann Surg*. 1958; 148:389-400.
91. Leclerc P, Forest JC. Variations in amylase isoenzymes and lipase during acute pancreatitis, and in other disorders causing hyperamylasemia. *Clin. Chem*. 1983; 29:1020-23.

92. Fung W, Murray R, Masarei J, Tan E. P3 amylase isoenzyme in patients with cholelithiasis. *Am J Gastroenterol*. 1981; 76:52-5.
93. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go?. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19:793-810
94. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2018;16 (3):306-15.
95. de la Iglesia-Garcia D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-Garcia J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52 (8):e63-72.
96. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, vd. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5 (2):153-99.
97. Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Dig Dis Sci*. 2007;52 (1):1-17.
98. Stevens T, Dumot JA, Zuccaro Jr G, Vargo JJ, Parsi MA, Lopez R, vd. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7 (1):114-9.
99. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (8):1868-75
100. Bremner AR, Sandhu BK. Recurrent abdominal pain in childhood: the functional element. *Indian Pediatr* 2009;46 (5):375-9.
101. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165-70.
102. Devanarayana NM, de Silva DG, de Silva HJ. Aetiology of recurrent abdominal pain in a cohort of Sri Lankan children. *J Paediatr Child Health* 2008;44 (4):195-200.
103. Helgeland H, Flagstad G, GrTtta J, Vandvik PO, Kristensen H, Markestad T. Diagnosing pediatric functional abdominal pain in children (4-15 years old) according to the Rome III Criteria: results from a Norwegian prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49 (3):309-15.
104. Drossman, DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016.02.032.
105. Gawronska A, Dz_ehc_arz P, Horvath A, et al. A randomized doubleblindplacebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.

106. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, et al. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50:68-71.
107. Zablah R¹, Velasco-Benítez CA², Merlos I¹, Bonilla S³, Saps M⁴. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in school-aged children in El Salvador. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015 Jul-Sep;80 (3):186-91.
108. Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, et al. Synbiotic containing Bacillus coagulans and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol and Hepatol* 2014;8:56-65.
109. Lu PL, Saps M, Chanis RA, Velasco-Benítez CA. The prevalence of functional gastrointestinal disorders in children in Panama: a school-based study. *Acta Paediatr.* 2016 May;105 (5):e232-6. doi: 10.1111/apa.13379. Epub 2016 Mar 28
110. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481– 7.
111. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19:7258-66.)
112. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med.* 1973;288:813–815
113. Othman MO, Harb D, Barkin JA. Introduction and practical approach to exocrine pancreatic insufficiency for the practicing clinician. *Int J Clin Pract.* 2018;72
114. Feng N, Dai J, Lu H, Li X B, Gao Y J, Ge Z Z. Hyperamylasemia is associated with increased intestinal permeability in patients undergoing diagnostic oral double-balloon enteroscopy. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 14;20 (2):539-45.
115. Holtmann G, Shah A, Morrison M. Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders: A Holistic Overview. *Dig Dis.* 2017;35 Suppl 1:5-13
116. Dominguez-Munoz JE, D Hardtp, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017 May;62 (5):1119-1130.
117. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut,* 1996, 39:580
118. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests—a meta-analysis. *Z Gastroenterol* 2004; 42:1117–1128.

119. Czako L, Takacs T, Farkas G, Boda K, Lonovics J., Diagnostic value of fecal elastase test in pancreatic exocrine deficiency. *Orv Hetil.* 1999 Aug 22;140 (34):1887-90.
120. Dominiguez-Munz JE, Hieronymus C, Saurerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test :evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995;90: 1834-7.
121. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44: 210-3.
122. Loser C, Mallgord A, Folsch UR. Faecal elastase -1 : a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39: 580-6.
123. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996 Feb;42 (2):222-6.
124. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:265–271.
125. Chaudhary A¹, Domínguez-Muñoz JE², Layer P³, Lerch MM⁴. Pancreatic Exocrine Insufficiency as a Complication of Gastrointestinal Surgery and the Impact of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy. *Dig Dis.* 2019 Aug 16:1-16.
126. Carroccio A, Guarino A, Zuin G, et al. Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1619-25.
127. Frost F, Kacprowski T, Rühlemann M, Bülow R, Kühn JP, Franke A, Heinsen FA, Pietzner M, Nauck M, Völker U, Völzke H, Aghdassi AA, Sendler M, Mayerle J, Weiss FU, Homuth G, Lerch MM. Impaired Exocrine Pancreatic Function Associates With Changes in Intestinal Microbiota Composition and Diversity. *Gastroenterology.* 2019;156 (4):1010-1015.
128. Salvatore, Silvia; Finazzi, Sergio; Barassi, Alessandra; Verzelletti, Mascia; Tosi, Anna; Melzi d'Eril, Gian Vico; Nespoli, Luigi, Low Fecal Elastase: Potentially Related to Transient Small Bowel Damage Resulting from Enteric Pathogens, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: March 2003 - Volume 36 - Issue 3 - p 392-396.
129. Pezzilli R¹, Barassi A, Morselli-Labate AM, Fantini L, Tomassetti P, Campana D, Casadei R, Finazzi S, d'Eril GM, Corinaldesi R. Fecal calprotectin and elastase 1 determinations in patients with pancreatic diseases: a possible link between pancreatic insufficiency and intestinal inflammation. *J Gastroenterol.* 2007 Sep;42 (9):754-60. Epub 2007 Sep 25.

130. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306–14.
131. Ohman L, Simren M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15:323-30.
132. Couper RT, Corey M, Durie PR, et al. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic-sufficient patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:408-13
133. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res* 1986;20:209-13.



ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı soyadı: Arş.Gör.Dr. Nuriye Burçin TURAN
Doğum tarihi: 13.01.1985 OSMANİYE
Yabancı dil bilgisi: İngilizce
Görev yeri: YYÜ Tıp Fak. Çocuk sağlığı ve hastalıkları A.B.D,
E-posta adresi: burcinturan_80@hotmail.com
Telefon: 05447363112

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Mezun olduğu üniversite/fakülteyi lütfen belirtiniz: Karadeniz Teknik
Üniversitesi Tıp Fakiltesi
Mezuniyet tarihini lütfen yıl olarak belirtiniz: 2011
Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi Doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşları lütfen belirtiniz: : Ağrı Verem Savaş
Dispanseri, Ağrı 5 Nolu Aile Sağlığı Merkezi, Hatay Erzin Toplum Sağlığı Merkezi,
Van YYÜ Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Sağlığı ve Hast. ABD

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

İyi klinik uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında eğitim alınmışsa,
alınan kurum/kuruluşun adı ve tarihi ile lütfen belirtiniz: Yok
Klinik Araştırmalar Derneği İy Klinik Uygulamalar Kursu
Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: Yok

Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:Yok

Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:Yok

Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:Yok

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Adı soyadı:

Tarih (gün/ay/yıl olarak): .../.../.....

İmza: