

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FONKSİYONEL DİSPEPSİDE OBESİTE VE
GHRELİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Halil BAHÇEÇİ ÖZEL

ELAZI –2008

DEKANLIK ONAYI

.....

DEKAN

Prof. Dr. İrfan Orhan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Ç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı: Doç. Dr. Ayhan Doğan

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden

Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

....._____

Danışman: Prof. Dr. Halil Bahçecioğlu

Uzmanlık Jüri Üyeleri

Prof..Dr. Halil.Bahçecioğlu....._____

Prof..Dr.Ahmet.İk....._____

Doç..Dr..Ramis..Çolak....._____

Doç..Dr..Aziz..Karaoğlu....._____

Doç..Dr..Figen..Deveci....._____

Bu tez; Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi
ba kanlı ı tarafından 1596 no' lu proje ile desteklenmi tir.

TE EKKÜR

Uzmanlık e itimim süresince e itimime katkıda bulunan ba ta ç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Ba kanı Doç. Dr. Ayhan Do ukan olmak üzere tüm de erli ç Hastalıkları hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, bu tezi hazırlamamda katkılarından dolayı öncelikle tez hocam Prof. Dr. brahim Halil Bahçecio lu'na ve katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Süleyman Aydın'a, Uzm. Dr Orhan Kür at Poyrazo lu'na Gastroenteroloji klini i ve endoskopi ekip çalı anlarına te ekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık e itiminin ba ından bitimine kadar beni her konuda destekleyen aileme te ekkür ederim.

Ç NDEK LER

TE EK KÜR	iv
Ç NDEK LER	v
TABL OLAR L STES	vii
KISALTMALAR L STES	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. G R	3
3.1. Genel Bilgiler	4
3.1.1 Midenin Anatomisi	4
3.1.2. Midenin Fizyolojisi	4
3.1.3. Dispepsi	5
3.1.3.1. Fonksiyonel Dispepsi	8
3.1.3.1.1. Epidemiyoloji	8
3.1.3.1.2. Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi	9
3.1.3.1.3. Tedavi	13
3.1.3.2. Organik Dispepsi	15
3.1.3.2.1.Gastroözefageal Reflu Hastal ı	15
3.1.3.2.1.1. Epidemiyoloji	16
3.1.3.2.1.2. Klinik	16
3.1.3.2.1.3. Tanı	17
3.1.3.2.1.4. Tedavi	17
3.1.3.2.2. Peptik Ülser	18
3.1.3.2.2.1. Epidemiyoloji	18
3.1.3.2.2.2. Etyopatogenez	18
3.1.3.2.2.7. Klinik	19
3.1.3.2.2.8. Tanı	20
3.1.3.2.2.9. Tedavi	20
3.1.3.2.3. Mide Kanseri	20
3.1.3.2.4. Pankreas ve Biliyer Sistem Hastalıkları	20
3.1.3.2.5. Di er nedenler	21
3.1.3.2.6. Sistemik Nedenler	21
3.1.4. Ghrelin	22

4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1. Hasta Seçimi Ve Takibi	27
4.2. Kan Ve Tükürük Örneklerinin Toplanması	28
4.3 Hormonal Ve Biyokimyasal Ölçümler	28
4.4. statistik	29
5. BULGULAR	30
6. TARTI MA	38
7. KAYNAKLAR	42
8. EK.....	54
9. ÖZGEÇM	55

TABLÖLAR L STES

Tablo 1. Dispepside alarm bulguları	7
Tablo 2. Dispepside üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları	8
Tablo 3. Fonksiyonel dispepside tanı kriterleri	9
Tablo 4. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun demografik özellikleri.	30
Tablo 5. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	30
Tablo 6. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun ghrelin de erleri	31
Tablo 7. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun obestatin de erleri	32
Tablo 8. H. pylori negatif ve pozitif fonksiyonel dispepsi subgrubu obestatin de erleri	32
Tablo 9. H. pylori negatif ve pozitif fonksiyonel dispepsi subgrubu aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin karşılaştırılması	33
Tablo 10. H. pylori negatif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun obestatin de erleri.....	34
Tablo 11. H. pylori negatif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin karşılaştırılması	35
Tablo 12. H. pylori pozitif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 13. H. pylori pozitif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun obestatin de erleri.....	36
Tablo 14. H.pylori negatif ve pozitif kontrol sub grubu ghrelin de erleri	37
Tablo 15. H. pylori negatif ve pozitif kontrol sub grubu obestatin de erleri	37

KISALTMALAR LİSTESİ

aGAH	: Aktif ghrelin i tah hormonu
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
dGAH	: naktif ghrelin i tah hormonu
FD	: Fonksiyonel dispepsi
GAH	: Ghrelin i tah hormonu
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
GHRH	: Growth hormon serbestleştirici hormon
GHS-R	: Growth hormon sekreter reseptör
GPR39	: Gproteine bağımlı reseptör39
HCL	: Hidroklorik asit
5-HT3	: 5-Hidroksi triptamin-3
5-HT4	: 5-Hidroksi triptamin-4
HpSA	: Helikobakter pylori dışı antijeni
IgG	: immünglobulin G
MALT	: Mukozal lenfoid doku
MEN	: Multipl endokrin neoplazi sendromları
NSA	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
PP	: Proton pompa inhibitörleri
ZES	: Zollinger- Ellison sendromu

1. ÖZET

Fonksiyonel dispepsi (FD) herhangi bir organik, sistemik ve metabolik nedene bağlı olmadan üst karın epigastrik bölgede duyulan ağrı ve rahatsızlık hissidir. Biz çalışmamızda, serum ve tükürükte ghrelin ve ghreline ters yönde etkisi bilinen obestatinin FD'li hastalarda rolünü saptamayı amaçladık.

Çalışmaya Roma III kriterlerine göre FD tanısı alan 30 hasta ile yaş, boy, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VK), bel çevresi/kalça çevresi oranı birbirine paralel olan sağlıklı kontrol grubu alındı. Aktif ghrelin, inaktif ghrelin, obestatin düzeyleri saptandı. Ayrıca serum kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ölçülerek istatistiksel analizleri yapıldı.

FD'li hastaların serum ve tükürükteki desaçil (inaktif) ghrelin ve serum obestatin seviyeleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($P<0.05$). Serum açil (aktif) ghrelin ise anlamlı olmamakla birlikte yüksek olmaya ilimindeydi. Helikobakter pylori (*H.pylori*) bakımından subgruplar oluşturuldu. *H. pylori* pozitif FD subgrubu kontrol subgrubuyla karşılaştırıldığında tükürük inaktif ghrelin ve serum obestatin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı ($P<0.05$). FD hastalarında *H.pylori* negatif ve pozitif subgrubu karşılaştırıldığında serum inaktif ghrelin düzeyi *H.pylori* negatif olanlarda anlamlı olarak yüksek saptanırken, *H. pylori* pozitif olanlarda ise serum ve tükürük aktif ghrelin anlamlı olmamakla birlikte yüksek saptandı.

Çalışmamızda FD'li hastalarda serum ve tükürük inaktif ghrelin düzeyleri ile serum obestatin düzeyleri yükselmiştir. Muhtemelen obestatin ve inaktif ghrelin aynı yönde etki ederek FD'nin patogeneğinde rol almaktadır.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel dispepsi, ghrelin, obestatin

2. ABSTRACT

Relation Of Ghrelin And Obestatin With Functional Dyspepsia

Functional dyspepsia (FD) is the sense of pain and discomfort on upper abdominal region which is not due to any organic, systemic and metabolic reason. In this study we aim to determine the effects of serum and salivary ghrelin and obestatin which has inverse effects with ghrelin on patients with FD.

30 FD patients diagnosed according to Roma III criteria and healthy control group which has similar age, height, weight, sex, body mass index (BMI), waist circumference/hip circumference properties are included in this study. Active ghrelin, inactive ghrelin and obestatin levels were determined. In addition; serum cholesterol, triglycerid, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) levels are measured and analysed statistically.

Serum and salivary desacyl (inactive) ghrelin and serum obestatin levels of FD patients were significantly higher than control group ($p < 0.05$). Serum acyl (active) ghrelin levels were tend to be higher, insignificantly. Sub groups performed according to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Salivary inactive ghrelin and serum obestatin levels of *H. pylori* positive FD subgroup were significantly higher than control group ($p < 0.05$). Comparison of *H. pylori* positive and negative subgroups of FD patients; serum inactive ghrelin levels were significantly high in *H. pylori* negative ones; serum and salivary active ghrelin levels were insignificantly high in *H. pylori* positive ones.

In this study, we determined that serum and salivary inactive ghrelin and serum obestatin levels are high in FD patients. Probably obestatin and inactive ghrelin acts in the same way and thus take role in the pathogenesis of FD.

Key Words: Functional dyspepsia, ghrelin, obestatin

3. G R

Dispepsi, karnın üst kesimlerinde, epigastriumda lokalize, kronik ve tekrarlayan a rı, rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır (1). Fonksiyonel dispepsi (FD) ise gastroduodenal bölgeden kaynaklandı ı dü ünülen ve herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Bu semptomlar, postprandial dolgunluk, erken doyunluk, epigastrik a rı ve yanmadır. Bu semptomlardan bir ya da daha fazlasının bulunması FD olarak tanımlanmaktadır (2-4).

Batı toplumlarında FD prevalansı % 20-30 civarındayken, Türkiyede bu oran % 30 civarındadır (4-6).

FD' de patogenez henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, enterik sinir sistemini, afferent duysal nöronları ve santral sinir sistemini ilgilendiren kompleks etkile imlerin, semptomların ortaya çıkmasında etkili oldukları dü ünülmektedir. Motor fonksiyonlarda bozulma, visseral algılama bozukluklarının ve psikolojik durumun tabloya katkıda bulundu u sanılmaktadır (7).

Ghreltin temel olarak mide fundusundan salınan 28 aminoasitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (8, 9). Bu hormon ayrıca hipotalamus, hipofiz, tükürük bezi, tiroid bezi, ince barsak, böbrekler, kalp, santral sinir sistemi, akci er, plasenta, gonadlar, immun sistem, meme ve di lerde de sentezlenmektedir (10-14). Appetite hormon (i tah açıcı hormon) olarak adlandırılır (11). Obestatin anorektik bir peptid olup, ghreltin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve kilo alımını baskılamaktadır. Mide, ince barsak, hipotalamus ve hipofiz gibi birçok dokuda sentezlenmektedir. Obestatin ghreltinle ili kili bir peptid olup ghreltinle zıt etki göstermektedir. Yeme esnasında salınarak doyunluk hissi vermektedir (15). Ghreltin yemeyi ba latırken, obestatinin i tahı baskıladı ı dü ünülmektedir (16).

FD'li hastalarda plazma ghreltin düzeyi ile ili kili olarak yapılan çalı malarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalı malarda hasta seçimi genellikle Roma II kriterlerine göre yapılmıştır. Ghreltin ise yalnızca serumda çalı ılmıştır. Biz bu çalı mamızda FD'li hastalarda hasta seçimini Roma III kriterlerine göre yaparak serum ve tükürükte ghreltin çalı mayı planladık. Ayrıca ghreltin ters yönde etkisi bilinen obestatinin FD'deki rolünü saptamayı amaçladık.

3.1. Genel Bilgiler

3.1.1 Midenin Anatomisi

Sindirim kanalının en geni yeri olan mide, özefagus ve duodenum arasında yer almaktadır. Midenin iç hacmi ya a göre de i kenlik göstermekle birlikte eri kinlerde 1500 cm³ kadardır. Yakla ık 500 cm³'lük bir mühteva mideyi normal dolu pozisyona getirir ve mide bu hacimden sonra geni lemeye ba lar. Mide, özefagusa kardiya ile ba lanır. Mideyi duodenuma ba layan deli e ise ostium pylorikum denir. Midenin paries anterior ve paries posterior olmak üzere iki yüzü, curvatura minor ve major olmak üzere iki kenarı vardır.

Midenin Bölümleri: Be bölümden olu maktadır.

Pars kardiya; özefagus ile midenin bile im yerinin yakınınd adır.

Fundus; midenin insisura kardiya'dan geçen horizontal bir düzlemin yukarısında kalan bölümüdür.

Korpus; midenin en büyük bölümünü olu turmaktadır.

Pylor; midenin duodenuma yakın olan bölümüdür. Bu bölümün etrafında m. sphinkter pylorikus denilen düz kastan yapılmı bir sfinkter bulunur. Bu kas normalde kontrakte olurken, sindirim esnasında gev eyerek sindirilebilir hale getirilmi gıda maddesinin mideden duodenum'a geçmesine izin verir.

Ostium pylorikum; mideyi duodenum'a ba layan bölümdür (17).

3.1.2. Midenin Fiziyojisi

Gastrik motilite üç temel fonksiyon yerine getirir; a) Depolama; yiyecek mideye geldi inde fundus ve korpus reseptif gev eme olarak tanımlanan bir i lemle yiyece i almak için geni letilir. Reseptif gev eme ise; besinin özefagustan mideye geçti inde fundusun kasılma aktivitesinin inhibe olup, besinin midede 1-2 litre kadar birikmesine olanak sa layan durumdur. Peristaltik kasılmalar fundus- korpus sınırına yakın alanda ba latılır ve besini pylora do ru ilerletir. Peristaltik kasılmaların iddeti gastrin ve asetilkolinle düzenlenir. b) Karı tırma; midenin kuyruk kısmında besin bulunması midenin kasılma aktivitesini artırır. Artan kasılmalar sonucu besin, mide

asiti ve enzimleriyle karı arak yapı kan koyu kıvama gelir. c) Bo altma; kimus adı verilen bu karı ım daha küçük parçalara ayrılır, barsak lumenine do ru sevk edilir.

Midenin Bo almasının Düzenlenmesi: Lokal reflekslerin uyarıcı ve baskılayıcı etkileri vardır. Gastrik motilitenin artı ndan sorumlu uyarıcı refleksler antrumun geni lemesi ve besin sindirim ürünleriyle ba latılır. Baskılayıcı refleksler ise enterogastrik refleksleri duodenum üzerinden uyararak barsa ın sindiremeyece i miktarda kimusun barsa a iletilmesini önler. Hormonlardan gastrin, mide kasılmalarını arttırırken kolesistokinin ve sekretin ise kasılmaları inhibe ederler.

Gastrik Sekresyon: Mide salgıları besinlerin küçük parçalara ayrılmasına yardımcı olur. Günde yakla ık 2 litre kadar mide salgısı üretilir. Gastrik sekresyonun fazları; 1) Sefalik faz; besinin dü ünülmesi, kokusu yada tadıyla ba lar. Vagal efferent liflerle uyarılan paryetal hücrelerden hidroklorikasit (HCL), G hücrelerinden gastrin, ana hücrelerden pepsinojen salgınır. 2) Gastrik faz; besinin mideye giri iyle ba lar. Mide korpusunun geni lemesi, lokal ve vagovagal refleksleri uyarır, bunun sonucu HCL salgılamasında artı olur. Antrumun geni lemesi sonucu ise G hücrelerinden gastrin salgılanır. Dü ük pH pepsinojen salgılamasını artıran lokal refleksleri aktive eder. 3) ntestinal faz; kimusun mideden duodenuma geçmesiyle ba lar.

Mide salgı hücreleri: 3 tip salgı hücresi içerirler; a) Paryetal hücreler; HCL salgılar ayrıca B12 vitamin emilimi için gerekli intrinsek faktörün salgılanmasından da sorumludur. b) Peptik (esas) hücreler; pepsinojeni salgılar c) Muköz hücreler; mukus salgılar. Pylorik bezler, midenin antrum ve pylor bölgesinde bulunur (18).

3.1.3. Dispepsi

Karnın üst kesimlerinde, epigastriumda lokalize, kronik ve tekrarlayan a rı, rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır (1). Dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade semptomlar kompleksidir. Yemeklerden ba ımsız olarak, üst epigastrik bölgede duyulan, tekrarlayan ve ısrar eden rahatsızlık hissi, a rı, bulantı, kusma, epigastrik yanma, epigastrik doygunluk-dolgunluk, i kinlik, çabuk doyma, bulantı, kusma, geyirme, gaz semptomlarını içermektedir (19-22). Ara tırılmamı dispepsi dispeptik yakınmaları olup tanı almamı olguları içermektedir. Batı toplumunda üst gastrointestinal semptomları olan hastaların ancak % 25'i doktora ba vurmaktadırlar. Yapılan ara tırmalar sonucu bunların 1/3'ünde peptik ülser, kolelitiazis, reflü

hastalığı gibi hastalıklar saptanmamıştır. Büyük bir kısmında ise neden açıklanamamış olup, var olan semptomları 3 aydan uzun süren hastalar FD olarak kabul edilmiştir (20). Kanıta dayalı yapılan bir çalışmada, ara tırlanmış dispeptik yakınmalarla ilk kez karşılaşan hastayı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken unsurlar; a) üst gastrointestinal traktüsten kaynaklanan semptomların toplanması, b) alarm semptomlarının dışlanması (örneğin; açıklanamayan kilo kaybı, ilerleyen disfaji, gastrointestinal kanama), c) aspirin yada nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİD) kullanımının dışlanması, d) reflü semptomlarının saptanması, e) invaziv olmayan testlerle H. pylori varlığının saptanması ve tedavisinin yapılması, f) alarm semptomları olan hastalarda endoskopi yapılmasını içermektedir. Bu durum dispeptik yakınmaların etyolojisinin belirlenip tedavi edilmesine olanak sağlamaktadır.

Dispepsi üç alt grupta incelenebilir:

1. Fonksiyonel dispepsi: Tanınabilen patolojileri olan, fakat bunun semptomlarıyla ilgili kesin olmayan durumlar (örneğin; H. pylori varlığı, gastrit, histolojik duodenit, idiyopatik gastroparezi, ince barsak dismotilitesi) ve bugünkü teknoloji ile semptomların altında tanınabilen bir sebep bulunamayanlar bu grupta yer almaktadır.
2. Organik dispepsi: Semptomların altında belirlenebilen bir sebep olması ve bu semptomların uygun tedavi ile tamamen kaybolmalarını içermektedir. (örneğin; ilaçlar, peptik ülser, gastroözefageal reflü, kronik barsak iskemisi),
3. Sistemik hastalıklara ilişkili dispepsi: Diabetes mellitus, metabolik bozukluklar (örneğin; hipotiroidi, hiperkalemi), infiltrate eden hastalıklara bağlı dispeptik yakınmalar olur (23).

Dispepsili hastaların değerlendirilmesi ve de erlendirmede izlenecek algoritma önemlidir. İlk yapılması gereken organik nedenli dispepsi ile FD'nin ayrımının yapılmasıdır. Semptom özelliklerine dayanarak organik dispepsiyi FD'den ayırt etmek olanaksızdır. Hikaye sınırlı bir dereceye sahiptir. Klinik de erlendirmede öncelikle ciddi klinik hastalıkları düşündüren semptomlar mutlaka araştırılmalıdır. Bu nedenle iyi bir anamnez ve fizik muayenenin ardından organik nedenleri dışlamak için hastalar tetkik edilmelidir. Genellikle fizik muayenesi normal olan 50 yaşından küçük hastalara, 4-6 haftalık ilaç tedavisinden sonra yakınmaları tekrar eden hastalara rutin testler ve üst gastrointestinal endoskopinin yapılması

önerilmektedir. Laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin elektrolit ölçümleri, kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, dışı kıda parazit ve yumurtası, dışı kıda gizli kan (özellikle 40 yaından büyük hastalar), tiroid fonksiyon testleri, amilaz ve gebelik testleri gerekirse istenmelidir. Ayrıca ultrasonografi, H. pylori testi, özefageal 24 saat pH metre, karın tomografisi, psikometrik testler istenmelidir. Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde organik bir hastalık konusunda bizi uyarın semptom ve fizik muayene bulguları alarm bulguları olarak adlandırılır ve Tablo 1’de gösterilmiştir (24, 25).

Tablo 1. Dispepside alarm bulguları

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

Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde yapılacak en önemli tetkik endoskopidir. Pek çok avantajları vardır. Ülser, özefajit, mide kanseri gibi pek çok patolojinin direkt olarak gözle görülmesini sağlar (26, 27). Biyopsi alınmasına imkân sağlar. H.pylori tanısı için histolojik inceleme üreaz testi gibi testlerin yapılmasına olanak sağlar. İnvaziv bir test olması, küçük de olsa bazı riskler taşıması dezavantajlarını oluşturur (3). Endoskopide aktif ülser saptanmasa bile anamnezde endoskopik olarak tanımlı ülser hikayesi mevcut ise, bulbus deforme ise FD kabul edilmemelidir (27). Dispepside üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları Tablo 2’de özetlenmiştir (28).

Tablo 2. Dispepside üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları

- 45 ya ından büyük tüm hastalarda
 - 45 ya ından küçük alarm semptomları olan tüm hastalarda
 - Kanser korkusunu gidermek amacıyla
 - Semptomların karakter de i tirmesi yada giderek iddetlenmesi
 - Ampirik tedavi sonrası iyile meyen ya da tekrar eden dispepsi varlı ı
-

3.1.3.1. Fonksiyonel Dispepsi

Birçok farklı alandan kaynaklanan semptomlar dispepsi terimi ile e anlamlı olarak kullanıldı ı için karı ıklıklar ortaya çıkmaktadır (23). Bu nedenle Roma III komitesi FD'yi gastroduodenal bölgeden kaynaklandı ı dü ünülen ve herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlamı tır. Bu semptomlar; postprandial dolgunluk, erken doygunluk, epigastrik a rı ve yanmadır. Bu semptomlardan bir ya da daha fazlasının bulunması FD olarak tanımlanmı tır (2-4).

Roma III komitesi tarafından FD iki subgruba ayrıldı ı tır.

1. Yemek sonrası stres sendromu
2. Epigastrik a rı sendromudur

Ayrıca Roma II raporunda belirtilen subgrupların (Ülser benzeri dispepsi, dismotilite benzeri dispepsi, spesifiye olmayan dispepsi) kullanılmaması önerilmi tır. Roma III komite raporu'na göre FD tanı kriterleri Tablo 3'de gösterilmi tır (23).

3.1.3.1.1. Epidemiyoloji

FD organik nedenlere ba lı dispepsiden daha sık görülür. Türkiyede bu oran % 30 civarında iken, batı toplumlarında FD prevalansı % 20-30 civarındadır (4-6).

Tablo 3. Fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri

-
1. A a ıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının olması
 - a. Yemek sonrası rahatsız edici dolgunluk hissi
 - b. Erken doyunluk hissi
 - c. Epigastrik a rı
 - d. Epigastrik yanma
 2. Semptomları açıklayacak organik hastalık bulunmaması (Üst endoskopi dahil)

*Tanıdan en az 6 ay önce ikayeti olup son 3 ay içinde tanı kriterlerini doldurmalıdır

a. Yemek sonrası stres sendromu tanı kriterleri*

A a ıdakilerden bir ya da her ikisinin bulunması

1. Haftada birkaç kez normal miktarda yemek sonrası dolgunluk hissi
2. Haftada bir kaç kez erken doyma nedeni ile normal ö ünün tamamlanamaması

Destekleyici kriterler

1. Üst abdominal i kinlik, yemek sonrası kusma ya da ge irme
2. Epigastrik a rı e lik edebilir

* Semptomların ba langıcı 6 ay önce olmalı ve son 3 ay içinde tüm kriterler bulunmalıdır.

b. Epigastrik a rı sendromu tanı kriterleri*

A a ıdakilerden hepsinin bulunması

1. Haftada en az bir kez orta iddette epiga strik bölgede lokalize a rı ya da yanma
2. A rı aralıklı karakterde olmalıdır
3. A rı di er karın bölgesi ya da gö üse lokalize olmamalıdır
4. Defekasyon ya da gaz çıkarma ile a rı ortadan kalkmamalıdır
5. Safra kesesi ve Oddi sfinkteri hastalı ı kriterleri olmamalıdır.

Destekleyici kriterler

1. A rı yanıcı karakterde olabilir ancak retrosternal komponenti olmamalıdır
2. A rı genellikle yemeklerle indüklenebilir ya da rahatlayabilir, ancak açlık sırasında da olu abilir
3. Yemek sonrası stres sendromu e lik edebilir

*Semptomların ba langıcı 6 ay önce olmalı ve son 3 ay içinde tüm kriterler bulunmalıdır

3.1.3.1.2. Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi

FD' de patogenez henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, enterik sinir sistemini, afferent duysal nöronları ve santral sinir sistemini ilgilendiren kompleks etkile imlerin, semptomların ortaya çıkmasında etkili oldukları dü ünülmektedir. Motor fonksiyonlarda bozulma, visseral algılama bozukluklarının ve psikolojik durumun tabloya katkıda bulundu u sanılmaktadır. Yapılan bazı ileriye dönük çalı malarda genetik çe itlili in FD ile ili kisinin oldu u belirtilmi tir (7, 29).

Mide Asit Sekresyonu: Yapılan bazı çalı malarda küçük bir grup FD'li hastada gastrik asit sekresyonunda artı gösterilmi tir (30). Duodenal asit klirensi bozuklu u

sonucu asit infüzyonuna duyarlılık artı ı saptanmı tır. Bu durum duodenal kasılma aktivitesini bozmaktadır (31). Bir ba ka çalı mada ise a ırı duodenal asit maruziyeti ile semptomlar arasında korelasyon olmadı ı gösterilmi tir (32).

Çevresel Faktörler: Sigara ve alkol kullanımının kronik dispepsiyi arttırdı ına dair objektif kanıt olmamasına ra men FD hastalarının bu tür faktörlerden uzak durması gerekti i önerilmektedir. Analjezik ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, oral demir preperatları, makrolid gibi ilaçların yan etkileri dispeptik semptomlar ekinde görülebilir (32).

Diyet: Dispeptik hastalar ikayetlerini daha çok diyetle ili kilendirseler de bunu bilimsel bir tabana oturtmak zordur. Yiyeceklerin içeri i gastrointestinal motiliteyi etkilemektedir (33). Birçok FD tanılı hastada ya lı yiyeceklere kar ı intolerans geli mektedir. Lipidlerin duodenuma geçi i sonucu gastrik geni leme geli mektedir. Bu durumun bulantı ve i kinlik semptomlarıyla yakından ili kili oldu u gösterilmi tir (27).

Psikososyal Faktörler: Psikolojik faktörlerin rolü tartı malıdır. Stresin somatik ikayetleri uyardı ına yaygın olarak inanılmaktadır. Fak at akut ve kronik ya am stresinin dispepside rolü belirsizdir. Dispepsili hastalarda anksiyete ve nörotizm derecelerinin yüksek oldu u gösterilmi tir. Yapılan çalı malarda dı k aynaklı fiziksel ve psikolojik stres faktörlerinin visseral duyarlılık ve gastrik içeri e cevap olarak geli en mekanizmalara ek olarak farklı mekanizmalarda FD'ye neden oldu u gösterilmi tir (32, 33).

Helikobakter Pylori: Gram negatif mikroaerofilik, unipolar dört-altı adet kamçısı ile hareketli olan bir mikroorganizmadır. Bakteri için ortamın uygun pH aralı ı oldukça geni olmakla birlikte (5.5-8.5), en iyi üreme pH 6.9-8.0 aralı ında gerçekleşir (28-30). H. pylori esas olarak en çok antral mukozada kolonize olmaktadır. Bu ise salgıladı ı üreaz, flagella, adhezin, glutamil transpeptidaz gibi enzimler aracılı ı ile olmaktadır. Bu enzimlerden en çok bilineni ve tanıda kullanılanı üreaz aktivitesidir. Üreaz aktivitesi ile olu an amonyak, ortamın pH'sını yükselterek, bakteriyi mide asit peptik aktiviteye kar ı korur (34-40). H. pylori fekal-oral ve oral-oral yolla bula ır. Genel olarak çocukluk ya larında alınır (41). H. pylori içerdi i lipopolisakkarit tabakası immün yanıt olu umunu engellemeye yardımcı olmaktadır (42).

H. pylorinin FD'nin uzun süreli patogenezindeki rolü tartışmalıdır (43-45). Batı ülkelerinde yeti kinlerin 1/3'ü H. pylori'li olmasına rağmen asemptomatiklerdir. H. pylori infeksiyonu için en önemli risk faktörü genel olarak sosyoekonomik artlar oldu u gösterilmiştir. Ayrıca kirli su kullanımı, kalabalık ortamlar, prevalansın artı na ve infeksiyon etkeninin erken ya ta kazanılmasına sebep olmaktadır (46, 47). Dünya nüfusunun %60'ını enfekte eden H. pylori, dünyada en sık rastlanan kronik bakteriyel enfeksiyondur (47). Geli mi ülkelerde toplumun %15-54 kadarının H. pylori ile enfekte oldu u belirtilmektedir. Geri kalmı ülkelerdeki toplumun ise %70-85'i bu mikroorganizma ile enfektedir (47, 48). Ülkemizde yakın geçmişte yapılan ortak prevalans çalışmasında 20-29 ya grubu kan donörlerinde H. pylori prevalansı %85.9 bulunmu tur (49-51).

Tanı Yöntemleri: H. pylori infeksiyonunun tanısı invaziv ve invaziv olmayan yöntemler ile yapılmaktadır (52). nvaziv yöntemler üst gastrointestinal endoskopisi ile antrum ve korpustan alınan mukozal biyopsi örneklerinin direkt üreaz yöntemi ve histopatolojik olarak de erlendirilmesidir. nvaziv olmayan testler ise; Üre nefes testi, serolojik testler ve H. pylori dı kı antijen [(HpSA) H. pylori stool antigen] testlerini içermektedir. Üre nefes testi, midedeki H. pylori kaynaklı üreaz aktivitesine ba lı olup, aktif infeksiyonu %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllük ile tespit etmektedir. Bu test hem hastal ın ba langıçtaki tanısı hem de eradikasyon tedavisinin takibinde kullanılabilir (53). H. pylori serolojik testi (anti Hp IgG) ucuz olup tedavi öncesi infeksiyonun tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testin tedavi ba arısını de erlendirmede kullanımı sınırlı bir de ere sahiptir.

HpSA, %89 ile %98 arasında de i en bir duyarlılı a ve %90'ın üzerinde özgüllü e sahip olmasıyla, üre nefes testine bir alternatif sa lamı tur (54). Klinik olarak endoskopik tetkik yapılan hastalarda ise ilk tercih antral biyopsi örne inde üreaz bakmaktır. Bu test, %79-100 oranında duyarlılık ve %92-100 oranında özgüllükle biyopsi materyalinde üreaz aktivitesini ucuz ve hızlı bir ekil de tespiti olarak sa lamaktadır (52, 54).

Tedavi: H. pylori tedavisinin asıl amacı mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Klinik olarak uygun H. pylori tedavi rejimlerinde beklenen eradikasyon oranı en az % 80 olmalıdır (55, 56). kili kombinasyonlarda ba arı oranı % 60-70 iken üçlü kombinasyon tedavisinde bu ora n % 90'dan fazladır. H. pylori eradikasyonu için mutlak endike olan durumlar peptik ülser hastal ı, atrofik gastrit,

gastrik kansere ba lı rezeke mide, gastrik kanserli hastaların birinci derece akrabaları, ve MALT lenfomasını içermektedir. İlk onaylanan kombinasyon tedavisi lansoprazol, amoksisilin klaritromisin içeren 14 günlük tedavi rejimidir. H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde mide asititesi nedeniyle antibiyotikler her zaman beklenen etkiyi gösterememektedir. Bu nedenle tedaviye proton pompa inhibitörleri (PP) veya ranitidin bismut sitrat gibi asititeyi azaltacak tedavi ajanlarının eklenmesi gerekmektedir (57).

Kombinasyon tedavilerinde kullanılan ba lıca antibiyotikler amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin, metronidazol, ve bizmuttur (58-60).

Gastroduodenal Motilite Bozuklukları: Gastrointestinal motor anormallileri sonucu mide bo alım zamanı gecikmektedir. Gastrik disritmi, antral hipomotilite, duodenojejunal motilite de i iklikleri yiyeceklerin midede da ılı mını bozarak gastrik genileme, i kinlik ve bulantıya neden olur. Dispepsili hastalarda özelli kle katı bo alım zamanının %30-70 oranında gecikmi oldu u gösterilmi tir. Mevcut antral hipomotilite manometrik tekniklerle gösterilmi tir. Mide bo alım zamanını gecikmesi ve antral hipomotilite dispeptik yakınmaları olan hastalarda sıkça görülmesine ra men her zaman semptomlarla korelasyon göstermezler. Midenin proksimal bölümünün gev emesi sonucu midenin basınc ı artmadan hacminde artı olur. Motor fonksiyon bozuklu u ise aktivitenin azalmasına, fundusun refleks gev emesinin bozulmasına ve duodenal genilemeye neden olur. Bununla birlikte gastrik motor fonksiyon bozuklu unun temel mekanizmayı olu turup olu turmadı ı netlik kazanmamı tır (61).

A ırı Visseral Hassasiyet: Yakın zamanlarda yapılan izobarik yada izovolumetrik balon genileme testinde FD' li hastalarda a ırı hassasiyetin normallere göre artmı oldu u gösterilmi tir. Bunun da anormal afferent duyu anormalli i ile ilgili oldu u saptanmı tır. Fakat yalnız mekanik hipersensitivitenin dispeptik yakınmalara neden olmadı ı, intestinal mukozal kemosensitif faktörlerinde rolünün bulundu u belirtilmi tir. Yapılan bazı çalı malarda duodenal asit infüzyonunun FD'li hastalarda a ırı hassasiyete neden oldu u saptanmı tır. Yiyecek alımı sırasında duodenumda asit infüzyonuna kar ı duyarlılık artı ı olu ur. Bu durumun bulantı semptomuna neden oldu u raporlanmı tır (61). Anormal visseral hassasiyetten sorumlu olan mekanizma tam olarak aydınlanmamı tır. Yine yiyecek alımı sırasında FD'li hastalarda duodenal motor aktivitenin ve ekzojen asit klirensinin azaldı ı

gösterilmiştir. Üst gastrointestinal traktüsün duysal ve motor fonksiyonunun FD'li hastalarda nasıl sık sık motilite de ikli yapı ve bunun semptomlarla ilişkisi tamamen açıklık kazanmamıştır. Ağız visseral hassasiyette visseral uyarılardan sorumlu olan mekanoreseptör disfonksiyonu ve iletim de ikliklerinin spinal yada santral sinir sistemindeki algılama yeri tam olarak bilinmemektedir. Fakat FD'li hastalarda visserosomatik alanda artan yansıyan ağrıdan dorsal boynuz nöronlarında yada supraspinal bölgedeki de iklikler sorumlu tutulmaktadır (62).

3.1.3.1.3. Tedavi

FD'de etiopatogenez açık olmadığı için tedavide büyük güçlükler ya anmaktadır. Hastaya güven vermek, doğru tanı koymak, hastaya gerekli açıklamaları yapmak ve ek olarak ilaç tedavisi başarı oranını artıracaktır. Hastanın doktora gelme sebebi, sosyal ve aile hikayesi, stres faktörünün semptomlar üzerindeki etkisi araştırılmalıdır.

Kahve, sigara, alkol, antiromatizmal ilaçlardan uzak durma bazı olgularda iyileme sağlayabilir. Hastanın semptomlarla ilişkili olabilecek yiyecek ve içeceklerden uzak durması önerilir. Acılı, baharatlı, yağlı yiyeceklerden sakınılması önerilir. Erken doyma, postprandial dolgunluk, ikinlik, bulantı hakim semptomlar ise az yağlı, günde 6 öğün alınması, az yenmesi semptomlarda düzelme sağlayabilir. Günümüzde standart medikal tedavi bulunmamaktadır. Plasebo tedavisi ile % 30-70 oranında başarı sağlanmıştır. Kombine tedavide başarı oranı % 40-90 elde edilmiştir. İlaç tedavisi ile hastalarda semptomatik rahatlama gelmektedir. Tedavide prokinetik ve spazmolitikler, asit supresyonu sağlayan preparatlar (H_2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri) ve alternatif ilaçlar kullanılmaktadır (35).

Antisekretuar Tedaviler; Yapılan plasebo kontrollü birçok çalışmada antiasitlerle yapılan tedavide hastalarda terapötik yarar saptanmamıştır. Bu nedenle günümüzde tedavide kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Özellikle reflü ve ülser benzeri yakınmaları olan olguların % 30-50'inde H_2 reseptör blokerleri yararlı olabilir. Fakat proton pompa inhibitörlerinden daha az etkilidirler. Önerilen preparatlar ranitidin, famotidin olup iyi tolere edildiği ve yan etkilerinin az olduğu gösterilmiştir (62).

PP 'leri gastroözefageal reflü hastalığında standart tedavi iken fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda kullanılması sınırlıdır. Buna rağmen günümüzde FD tedavisinde kullanımı gittikçe artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda asit predominant semptomu olan hastalarda PP tedavisi plaseboya ve diğer alternatif tedavilere üstün bulunmuştur (36, 62).

Helikobakter Pylori Eradikasyonu: Bazı çalışmalarda H. pylori eradikasyonunun FD'li hastalarda düzelme sağladığı belirtilmiştir (62). Diğer bir meta-analizde FD'de düzelme sağlanmadığı saptanmıştır (63).

Prokinetikler:

Domperidon: Periferik dopamin D₂ antagonistidir. Kan beyin bariyerini geçme özelliği yoktur. Postrema alanı üzerine direkt etkiyle anti-emetik etki oluşturmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır sadece günümüzde standart tedavi olarak kabul edilmemektedir. Yan etki olarak ekstra-piramidal hareket bozukluğuna yol açmaktadır (34).

Metoklopramid: Dopamin D₂ reseptör antagonist ve serotonin (5-HT₃) reseptörünü antagonize ederek anti-emetik etki gösterir. 5-HT₄ reseptörü üzerine agonistik etkisi mevcut olup asetilkolin salınımını arttırmaktadır. Prokinetik ve motiliteyi artırıcı etkiye sahiptir. Ekstrapiramidal yan etkileri ve motor disfonksiyonuna neden olduğundan dolayı uzun süre kullanımı önerilmemektedir (64).

Sisaprid: Klasik prokinetik ajan olan sisaprid etkisini 5HT₄ reseptörü üzerinden göstermektedir. Önemli kardiyak yan etkileri (QT intervalinde uzama, ventriküler taşikardi) nedeni ile kullanımdan kaldırılmıştır (64).

Antidepresanlar: Düşük doz antidepresanlar FD'li hastalarda alternatif tedavi olarak önerilmektedir. Etkisini periferik afferent sinirler üzerinde göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda visseral duyu defektleri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (65). Etki mekanizması net olarak bilinmemektedir. Trisiklik antidepresanlar, serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörleri alternatif tedavi olarak ağırsız hassasiyet ve dismotilitenin tedavisinde önerildiği halde bazı prospektif çalışmalarda kullanımı desteklenmemektedir (66).

Motilin Agonistleri: Makrolid bir antibiyotik olan Eritromisin motilin agonistidir. Gastrokinetik etkiyle idiyopatik ve diyabetik gastroparezi de mide boşalma hızını artırır. Eritromisin sinirde, düz adelede motilin reseptör alanlarına etki ederek

midenin antrum bölgesinde güçlü kontraksiyonlara yol açar. FD'de semptomatik rahatlama sağlar. Yan etki olarak gastrik distansiyona neden olurlar (31).

Visseral Analjezikler:

Opioid Reseptör Agonistleri: Fedotizin, Asimadolin kappa-opioid agonisti ilaçlardır. Epigastrik ağrı, bulantı, dolgunluk yakınması olan FD'li hastalarda etkili bulunmuştur. Yan etki olarak distansiyona neden olurlar (67).

Sumatriptan, Buspiron: 5-HT agonistleri olup yemekle ilişkili dispeptik semptomlarda etkili olabilir. Fundus gevemesi üzerine etkilidir (67).

5-HT₃ Antagonisti (Ondansetron): Kanser kemoterapisine bağlı yada postoperatif bulantı ve kusmaya etkilidir. Postrema bölgesi ve midedeki vagal afferentlerdeki 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek etki gösterir (67).

Psikolojik Tedavi: Medikal tedaviye rağmen semptomlarda iyileme görülmeyen hastalarda kullanılması önerilmektedir. Bunlar hipnoterapi, geveme terapileri, bilinç ve davranış terapilerini içermektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle irritabl barsak hastalığıyla birlikte olmak üzere fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (34).

3.1.3.2. Organik Dispepsi

Tüm dispepsili hastaların % 30-50'sinde saptanabilmektedir. Nedenleri ise; gıda intoleransı, ilaç intoleransı, peptik ülser hastalığı, midenin malign hastalıkları, gastroözefageal reflü hastalığı, pankreas ve biliyer sistem hastalıkları nadir görülen diğer sebepler (koroner iskemi, gebelik, akut ve kronik böbrek yetmezliği, hipertiroidi, hipotiroidi) eklinde sayılabilir (24).

3.1.3.2.1. Gastroözefageal Reflü Hastalığı

Mide içeriğinin özefagusa geri kaçması sonucu özefagus mukozasında hasar oluşmasıdır. Gastroözefageal reflü fizyolojik olarak da oluşmakta olup gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ile birbirinden kesin sınırlarla ayırmak güçtür. Ancak fizyolojik reflü genellikle postprandial dönemde olur ve uykuda nadiren görülür. Kısa süreli, asemptomatikler (68). Patolojik reflü atakları ise yakınmalara

neden olur ve/veya mukozal zedelenme ya da komplikasyonlarla ili kilidir. Fizyolojik Reflünün aksine uykuda da ortaya çıkarlar. GÖRH'nda izlenen özofagus hasarı endoskopik bulgular dikkate alınarak tanımlanır; Reflü özofajit (RE) veya erozif olmayan (non-erozif) reflü hastalığı (NERH) (69).

Etyolojisi multifaktöryel olmakla birlikte özofagus motilite bozuklukları, gastrik asit sekresyonunda artışı, defektif direnç faktörleri, hiatal herni, obstruktif uyku apnesi suçlanan faktörler arasında yer almaktadır (70).

3.1.3.2.1.1. Epidemiyoloji

GÖRH ilerleyen yaşla artışı gösterir. H. pylori taşıyıcılık oranı yüksek ülkelerde daha az görülmektedir. Bu da H. pylori ile indüklenen hipoklorhidrinin koruyucu bir etkisi olduğunu düşünülmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte gerçek organ hasarı sıklığı azalmakta ve reflü semptomları olan hastaların %50'sinden azında özofajit gelişmektedir. GÖRH için endoskopi yapılan hastaların % 10'unda benign striktürler, % 3-4 oranında Barrett özofagusu ve çok az bir kısmında adenokarsinom gösterilmektedir. GÖRH komplikasyonları erkeklerde daha fazla görülmektedir (71).

3.1.3.2.1.2. Klinik

En sık görülen tipik yakınmalar pirozis, regürjitasyon ve yutma güçlüğüdür. Özofagus distal sendromlarına ilişkin farklı yakınmalar ise pulmoner (astım broniyale, apne, bronit, atelektazi, aspirasyon pnömonisi, pulmoner fibrosis), larenjit, ses kısıklığı, öksürük, larinks kanseri, di lezyonları olarak sayılabilir. Pirozis; retrosternal bölgede hissedilen rahatsız edici yanma hissidir. Boyuna doğru yayılabilir ve sıklıkla yemek sonrası görülür. Regürjitasyon; çaba sarfetmeksizin, bulantı, öürme veya karın kaslarında kasılma olmaksızın, asitik mide içeriği ve birlikte az miktarda gıdanın farinkse ulaşmasıdır. Yutma güçlüğü; uzun süren pirozis varlığında, reflü özofajit olan hastalarda görülebilir, PP'ne iyi yanıt verir (72). Odinofaji (acı yutma) daha nadir görülen bir semptomdur. GÖRH'nda görülen göüs ağrısı anjina pektoris taklit edebilir (73).

3.1.3.2.1.3. Tanı

GÖRH tanısı klinik bir tanıdır, tanı ba lanan antisekretuvar tedavi ile do rulanabilece i gibi objektif testlerle de ortaya konulabilir (62).

Özefagoskopi: Endoskopi mukozal zedelenme ve Barrett metaplazisi (BM)'nin de erlendirilmesinde tek ve en iyi tanı yöntemidir. Genel olarak endoskopinin GÖRH tanısında duyarlılığı dü üktür (%50'den az). Genel uzla ı endoskopinin alarm yakınması olan (disfaji, kilo kaybı, anemi gibi) hastalar ile antisekretuvar tedaviden yarar görmeyen hastalara saklanması gerekti idir (62).

pH-metre: pH-metre, tipik veya atipik yakınmaları olupta endoskopide mukozal hasar saptanmayan, asit baskılayıcı tedaviden fayda görmeyen hastalarda tanının do rulanmasında önemlidir (74, 75).

Özofagografi: Baryumlu grafilerde, distal üçte bir özofagus mukozasında granüler veya nodüler görünüm saptanarak reflü özofajiti tanısı konulabilir (76).

3.1.3.2.1.4. Tedavi

Ya am Tarzı De i iklikleri ve Diyet: Sigaranın azaltılması, geç ö ünlerin terk edilmesi önerilir. Yata ın ba kısmının 15-20 cm kadar yükseltilmesi, reflüyü arttıran ya lı gıdalar, çikolata ve nane ile, alkollü içeceklerden kaçınılması önerilir. Ayrıca kola, portakal suyu gibi asitik içeceklerden kaçınılmalıdır. Yemeklerden sonra yatar duruma geçilmemelidir. Karın bölgesini sıkı saran giysiler giyilmemelidir. Sakız, pastil gibi salya sekresyonunu arttıran ürünler hafif iddetteki pirozis hissi için faydalı olabilir. Obezite GÖRH, erozif özofajit ve özofagus adenokarsinomu için risk arttırıcıdır. Kilo verilmesi her hastada benzer eilde etkili olmasa da önerilmelidir (77).

Asit Baskılayıcı Tedaviler: Reflü özofajit ve semptomatik GÖRH tedavisinde en etkili tedavi eklidir. Tedavinin asıl amacı intragastrik pH' nın 4' ün üzerinde tutulmasını sa lamaktır (78).

Histamin-2 Reseptör Blokörleri (H₂RB); ciddi özofajitte etkileri kısıtlıdır, tedavi etkileri dozla birlikte artmamaktadır (79)

Proton Pompa nhibitörleri (PP) ; günümüzde GÖRH' nin standart medikal tedavisidir. Günde tek doz PP (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40

mg rabeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg), 8 hafta içerisinde hastaların % 80 -90'ında özofajitin iyileşmesini sağlar (80,81).

idame Tedavisi: Erozif GÖRH' de, özofajitin relaps oranı yüksek olduğundan genellikle idame tedavisi gerekli olur (82).

3.1.3.2.2. Peptik Ülser

Ülser mide ve/veya duodenumda aktif inflamasyona bağlı lokal bir defekt olarak ortaya çıkan mukozal bütünlüğün bozulmasıdır (83).

3.1.3.2.2.1. Epidemiyoloji

Duodenal üseler batı toplumunda % 6-15 oranında görülmektedir. Üsidenisi giderek azalmıştır. Neden olarak H. pylori sıklığındaki azalma gösterilmiştir. Gastrik üseler daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaya başlamıştır ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Peptik ülser en sık duodenumda gözlenir. Bu üselerin %95'i ise bulbusudur. İkinci sıklıkta gastrik üseler gözlenir, bunlar proksimal veya distal yerleşimli olabilirler (83).

3.1.3.2.2.2. Etyopatogenez

Normal midede saldırgan faktörler ile koruyucu faktörler arasında bir denge söz konusudur. Bu dengenin saldırgan faktörler lehine bozulması sonucu mukozal hasar ortaya çıkmaktadır. Midenin koruyucu (defansif) faktörleri; mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitelyum hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi, mukozal kan akımı, sıkı hücrelerarası bağlantıları içermektedir. Saldırgan (agresif) faktörler ise; asit, safra, pepsini içermektedir (96-98). Peptik ülser hastalığının en yaygın etyolojik faktörleri NSAİD ve H. pylori enfeksiyonudur. Yapılan çalışmalarda her iki faktörün hastalığın ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında sinerjistik etki gösterdikleri saptanmıştır. Daha az yaygın faktörler ise antral G hücre hiperplazisi, mastositoz, Zollinger- Ellison sendromu (ZES) gibi hipersekretuar durumlar, herpes simpleks virüs tip-1, sitomegalovirus gibi viral enfeksiyonlardır (71).

Aspirin ve Non-Steroid Antiinflatuar Hastalık: Aspirin ve NSA , endojen prostaglandin sentezini inhibe ederek koruyucu faktörlerin azalmasına neden olurlar. Bu ilaçlar mide ülserli olguların %15-25'inde ülser oluşumundan tek başına sorumludurlar (84).

Asit Sekresyonu: Ülser, mide suyunun asit ve peptik aktivitesi ile oluşur. Asit yoksa ülser yok terimi hala geçerliliğini korumaktadır.

Duodenal ülserli olgularda parietal hücre kütlelerini gösteren maksimal asit atımı normallere göre artmıştır. Duodenal ülserli olguların ancak 1/3'ünde bazal asit atımı artmıştır. Bunun yanında postprandial asit sekresyonu miktarı artmış ve süresi de uzamıştır. Mide ülserli olgularda asit sekresyonu normal veya azalmış olmakla birlikte aklorhidri yoktur (84, 87).

Gastroduodenal Motilite Defektleri: Duodenal ülserli olgularda, mide boşalmasının daha hızlı olması duodenum asidifikasyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir. Mide ülserlerinde ise mide boşalması gecikmekte ve duodenal sıvı mideye kaçığı göstermektedir (84).

Genetik Faktörler: Duodenal ülserli olgularda %50'ye varan oranlarda aile hikayesi bulunmaktadır (85).

Sigara, alkol mukoza hasarına yol açan diğer faktörlerdir. Bazı gıda ve baharatlarda suçlanmaktadır (örneğin; kahve) (84, 85).

3.1.3.2.2.7. Klinik

Peptik ülser kronik tekrarlayan özelliği olan bir hastalıktır. En sık görülen semptomu epigastrik ağrıdır. Duodenal ülserin karakteristik ağrısı yemeklerden 1,5-3 saat sonra başladığından dolayı açlık ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Yemek yada antiasit alımıyla ağrı azalmaktadır. Periyotlar halinde olup haftalar aylarca sürebilir. Mide ülserli hastalarda ise yemek alımı sonrası ağrı artmakta ve antiasit alımıyla geçmeyebilmektedir. Epigastrik yanma hastaların % 50'sinde oluşur. Epigastrik ağrı ve yanma dışındaki dispeptik yakınmalar mide ülserli olgularda daha sık görülmektedir. Hastaların yarısında iştahsızlık nedeniyle kilo kaybı gelişmektedir. Bulantı, kusma, ikinlik, geirme gibi dispeptik semptomlar sık görülür. Pilor kanal ülserlerinde meydana gelen darlık nedeniyle gıda geçişi zorlanır. Bu durumda kusma, erken doyma, ikinlik gibi yakınmalar ön plana çıkar. Peptik ülserli olguların %

10'u semptomsuz olup kanama, perforasyon gibi komplikasyonlarla hastalık tanınabilir (84-86).

3.1.3.2.2.8. Tam

Duodenal ülser hastalığı kronik ve sık tekrarlayan seyri nedeni ile bulbusta sık deformasyon yapmaktadır. Ayrıca küçük ve yüzeysel ülserlerin görülme gücü nedeniyle ile yakınmaları devam eden, gastrointestinal kanaması olan hastalara ilk önce endoskopi yapılması tercih edilmelidir. H. pylori varlığını invaziv olmayan testlerle saptanmalı, endoskopi yapılan hastalardan antral biyopsi alınarak H. pylori varlığı araştırılmalıdır. ZES üpnesi olan vakalarda mide asit ölçümü yapılmalıdır. Mide ülserli hastaların tedavi sonrası kontrolleri endoskopik olarak yapılmalıdır (84-86).

3.1.3.2.2.9. Tedavi

Asıl amaç ağrıyı azaltmak, ülseri iyileştirmek, komplikasyonları önlemektir. H. pylori enfeksiyonunu tedavisiyle ve NSAİD alan hastalarda kullanılan ilaçların stoplanması sonucu rekürrens oranı azalmaktadır. Geleneksel tedavide Histamin (H₂) reseptör antagonistleri (H₂RAs), PPI, sukralfat ve antiasitler bulunmaktadır (88).

3.1.3.2.3. Mide Kanseri

Mide kanserleri kronik dispepsinin yaygın olmayan nedenlerindedir. Hastayı doktora getiren neden kanser korkusudur. Doktora başvuran hastaların %40'dan fazlası kanser korkusu taşırlar. Dispepsili hastalarda kanser prevalansı % 1-3 kadardır. Hastaların ortalama yaşı 55 olup bir kısmında ise açıklanamayan kilo kaybı, dirençli kusma, yutma güçlüğü, anemi, ayrıca yapılan muayenede de abdominal kitle saptanmıştır. Geçikmiş tanı prognozu kötü etkiler. Semptomatik adenokarsinomların %94'den fazlası çok ileri dönemde olup 5 yıllık yaşam oranı %10'dur (89, 90).

3.1.3.2.4. Pankreas ve Biliyer Sistem Hastalıkları

Kolelitiazis tipik olarak ciddi ağrıya neden olmaktadır. Epigastrium ve sağ üst kadranda sürekli ağrı saatlerce devam edebilir, sırta yayılabilir. Ağrı epizodlar

halinde olur. Karakteristik bilier ağrı olmayınca safra taşları dispeptik bulgulara neden olmaz (93). Ultrasonografide safra taşları kronik dispepsili hastaların %1-3'ünde bulunur. Kronik pankreatit ve pankreas kanseri özellikle FD ile benzer semptomlara neden olur. Akut pankreatitte gelişen ağrı derin lokalizasyonlu, şiddetli olup genellikle bulantı kusma bu duruma eşlik etmektedir. Kronik pankreatitte de ağrı künt vasıflı, belirli bir şiddette devam eden karakterdedir. Ağrı yemek alımından sonra artabilir. Dispepsinin diğer nedenleri ile kolayca karıştırılır (89, 90).

3.1.3.2.5. Diğer Nedenler

Torakik sinir köklerinin radikülopatisi; üst abdominal ağrıya neden olabilir. İntestinal angina; (kronik mezenter iskemisi) özellikle sigara içen yaşı hastalarda akla gelmelidir. Kolon kanseri; gastrik lenfoma veya sarkoma, ampulla kanseri nadiren üst abdominal rahatsızlıklara neden olabilirler. BaLangıçta semptomların benzerliğinden dolayı FD ile karıştırılabilirler. Eozinofilik gastritis, crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları, sarkoidoz, tüberküloz ve sifiliz gibi mideyi infiltre eden hastalıklar çok nadirde olsa dispepsiye neden olabilirler (89, 90).

3.1.3.2.6. Sistemik Nedenler

Diabetes Mellitus: Gastrik motilite bozukluğu diabetik hastaların %60'ında görülür. Genellikle gastroparezi şeklinde kendini gösterir. Hastalarda özellikle katı gıdaların mideden boşalımı geciktirir. Bu hastalarda en sık görülen belirtiler erken doyma hissi, karında şişkinlik hissi, bulantı ve kusmadır. Yapılan çalışmalarda semptomların şiddeti ile gastroparezinin şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (89, 90).

Addison Hastalığı: Addison hastalığı adrenokortikal yetersizlik sonucunda oluşan, otoimmün (%80) veya granülatöz (%20) bir etyolojiye sahiptir. Ayrıca hipofizer yetersizlik sonucunda da oluşabilir. Tahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, hipotansiyon, karın ağrısı gibi dispeptik yakınmaların yanında ishal ve malabsorpsiyon bulgularına sık olarak rastlanır. Akut Addison krizinde gastrointestinal semptomlar daha belirgin olmaktadır (89, 90).

Paratiroid Hastalıkları: Primer hiperparatiroidi paratiroid glandların hiperplazisi veya adenomatöz proliferasyonu sonucunda oluşan sekonder hiperparatiroidi paratiroid hormon salgılayan diğer tümörlerle birlikte (paraneoplastik sendrom

eklinde) görülür. Duodenal ülser, konstipasyon ve pankreatit hiperparatiroidi seyrinde gastrointestinal sistemde olabilecek komplikasyonlardır. Primer hiperparatiroidi gastrinoma veya gastrointestinal neoplazmlarla birlikte bulunabilir [Multipl endokrin neoplazi sendromları (MEN)] (89-93).

Tiroid Hastalıkları: Hipertiroidili hastaların %80'inde gastrit bulunur ve genellikle asit sekresyonunda azalma ile birlikte. Ayrıca miksödemde safra kesesi taşı görülme sıklığı artmış olup dispeptik yakınmalar olmaktadır (89-93).

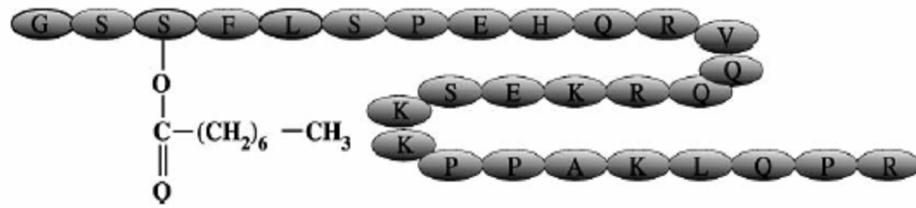
Böbrek Hastalıkları: Kronik böbrek yetersizliğinde iktisazlık, hıçkırık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve göğüs üstü yanma hissi azoteminin sık görülen bulgularındır (89-93).

Sinir Sistemi Hastalıkları: Nörojenik karın ağrısı merkezi (MSS) veya periferik (PSS) sinir sisteminden kaynaklanıp bulantı ve kusma semptomları ile birlikte gösterir (89-93).

3.1.4. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında Japon bilim adamları tarafından keşfedilmiştir. Temel olarak mide fundusundan salgılanan 28 amino asitlik lipopeptid yapıda bir hormondur (13,94). Ghrelin midede oksintik mukozadaki enteroendokrin X/A benzeri hücrelerde üretilmektedir (9). Ayrıca düşük seviyelerde mideden kolona kadar tüm bağırsaklar, hipofiz, böbrek, akciğer, testis, pankreas, lökositler, hipotalamus ve eser miktarda adrenal bez, diğerde, adipositler, safra kesesi, iskelet kası, miyokard, cilt, dalak, karaciğer, over, prostatta, memede tespit edilmiştir (9, 13, 14, 94). Ghrelin Appetite Hormone (GAH) normal insan dokularının yanı sıra hipofiz adenomları, nöroendokrin tümörler, tiroid ve medullar tiroid karsinomları, pankreas endokrin tümörleri ve akciğer tümörlerinde de tanımlanmıştır (11, 12). Daha sonra "appetite hormone" (iştah hormonu) olarak da adlandırılmıştır (95). Ghrelin, santral sinir sisteminde çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Yarılma ömrü 15-20 dakika olan GAH; vücut sıvılarında ve dokularda iki formda bulunmaktadır. İnsan GAH'ı N-terminal ucunda 3. aminoasit olan serine bağlı oktanil grubu adı verilen sekiz karbonlu bir yaa asiti içermektedir. Oktanil grubu GAH'ın aktif olması için gereklidir (aGAH) (95).

Bünyesinde ya asiti içermeyen ghrelin ise desaçile ghrelindir (dGAH) ve dGAH inaktif GAH olarak da bilinmektedir. Desaçile ghrelin dola ımdaki toplam ghrelinin %80-90'ını olu turmaktadır (94, 95). Ghrelin, GAH-Reseptörü (GAH-R) üzerinden etki göstermektedir ve bu nedenle bu reseptöre ghrelin reseptörü de denebilir (96). Vücuda alınan orta zincirli ya asitlerinin birço u (örne in; heptanoil, gliseroltriheptanoate) ghrelinin açıl modifikasyonunda kullanılmaktadır (97). Ghrelinin yapısı ekil 1'de görülmektedir.



ekil 1: Ghrelinin yapısı (43)

GAH' ın büyüme hormonu (GH) ile olan ili kisi ilk ke fedilen etkilerinden olup GH salınımı iki farklı yolla gerçekleşmektedir. Birincisinde büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) bir spesifik G protein-ba ımlı reseptör üzerinden etki ederek hipofizden GH salınımını gerçekleştirir. kincisinde ise büyüme hormonu salgılatıcı (GHS) ya da GAH' ın hipofiz membranında bulunan büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHS-R) vasıtasıyla hipofiz içine girmesi ve fosfolipaz C aktivasyonu sonucu intraselüler Ca^{2+} iyonu konsantrasyonunu yükseltmesiyle GH salınımı uyarılır. Ghrelin büyüme hormonu salınımını hem in vitro hem de invivo artlarda doz ba ımlı olarak artırır. GAH, GHRH salınımını artırırken somatostatin salınımını azaltmaktadır. Ghrelin ve GHRH'ın birlikte verilmesi sinerjik etki göstererek büyüme hormonu salınımını arttırmaktadır. Ghrelinin GH'u salgılatıcı özelli i ile vagus sinir arasında da bir ba lantı bulunmaktadır. Çünkü vagus siniri kesildi inde ghrelin verilmesine ra men GH'u salınımı a ırı derecede dü mü tür (9, 95, 97-101).

Gastrik vagal afferent lifler, ghrelinin açlık sinyalini beyne ileten ana yoldur. Vagal efferent liflerdeki elektriksel aktivite ghrelin uygulaması ile uyarı olmaktadır.

Bu da vagus sinirinin ghrelinin sinyallerini sadece mideden santral sinir sistemine do ru de il, aynı zamanda santral sinir sisteminden mideye do ru da iletti ini göstermektedir (102-105).

Ghrelin memelilerde güçlü oreksijenik ve adipojenik bir moleküldür ve bu etkiler GH salgılatıcı etkisinden ba ımsızdır. Ghrelin mideden elde edilen ilk oreksijenik peptittir. Anti-ghrelin IgG ile ghrelin nötrolizasyonu olu turuldu unda açlıkla uyarılan beslenme, doza ba ımlı olarak baskılanmaktadır. Bu da endojen ghrelinin, güçlü oreksijenik etkili oldu unu göstermektedir (103). Farelerde sürekli intravenöz (V) ghrelin uygulaması besin alımını artırır. Sadece karbonhidratların kullanımıyla ya kitesini arttırarak kilo alımına neden olmaktadır ve böylece enerji kazanılması, depo edilmesi sa lanmı olur (104). Sa lıklı insanlarda V ghrelin uygulaması sonucu büfe yeme inden enerji kazanımı %28 oranında arttırmaktadır. Bu veriler ghrelinin periferik oreksijenik ve adipojenik bir peptit oldu unu göstermektedir (105).

Ghrelinin V enjeksiyonu ile gastrik asit sekresyonu ve gastrik motilite doza ba lı olarak uyarılmaktadır. Bu etki hem vagotomi hem de atropin verilmesi ile ortadan kaldırılmakta iken H₂ reseptör antagonistleri ile ortadan kaldırılamamaktadır. Bu da ghrelinin, gastrik fonksiyonu vagus üzerinden etkiledi ini kanıtlar. Ghrelin bu etkisiyle vücudu enerji toplama ve a ırlığın artması için hazırlar. Böylece büyüme, geli me, tamir-iyile me için GH'nun ihtiyacı olan kaloriyi sa lar. Açlıkta ghrelin sekresyonu artarak ki inin besin almasını sa lar (103, 106, 107). Besin alımı ile kana karı an ilk hormon ghrelindir. Besin alımından sonra sekresyonu baskılanır. Bu supresyon besin sindirimi ve intragastrik glukoz yönetimine duyarlıdır . Fakat gastrik geni leme ile supresyon artmaz. nsüline zıt olarak her yemekten önce ghrelin düzeyi önce iki katına çıkar ve yemekten sonra bir saat içinde bazal düzeyine iner. Ghrelinin insülin sekresyonu üzerine etkileri konusundaki çalı malar çeli kilidir (108-114).

Ghrelin düzeyi, proteinden fakir besinlerle artarken ya dan zengin besinlerle azalmaktadır. 48 saatlik açlık sonrası, insülin ve leptin verilmesiyle ghrelinin gastrik ekspresyonu artar (115, 116).

Ghrelinin hastalıklarla olan ili kisi; cinsiyet ve ya faktörleri dikkate alınarak ghrelin hormonunun seviyesi hastalıklara ba lı olarak de i im göstermektedir. Örne in boy kısalı nda ghrelin miktarı artarken akromegalili hastalarda ya

azalmakta ya da de i memektedir. GH yetersizli i olan hastalara GH verilmesi GAH seviyelerini dü ürmektedir. GH tedavisi ile elde edilen bu sonuçların yaygın veya bölgesel ya lanma veya insülin direncine ba lı olarak geli ebildi i dü ünülmektedir (14, 94, 117).

Dü ük ghrelinin seviyesi, metabolik sendromun bir göstergesi olabilir (118). Obezitede ghrelinin a ısının kullanımı gündemdedir. Çünkü obezite, dü ük GH ve GAH seviyeleri ile tanımlanmaktadır. Ancak birçok ara tırmacı, bu iki yakla ım arasında hiçbir ili ki olmadı mı da rapor etmi ler. Ara tırmalar, GAH seviyesinin obez bireylerde zayıf bireylere göre daha dü ük oldu unu göstermi tir. Diyetle verilen kilolar, dola ımdaki GAH seviyelerinde artı a neden olmu tur. Muhtemelen GAH'ın vücut a ırlı ıyla ili kili bu durumu insülin ile düzenlenmekte, vücuttaki ya miktarı veya ya da ılımindan etkilenmemektedir. Yemek öncesi ve sonrasında dGAH düzeyleri artı mın obez ki ilerde normal bireylere nazaran daha az oldu u, n-oktanil GAH' ın ise obez ki ilerde bir de i iklik olu turmadı ı görülmü tür (119).

Bir grup ara tırmacı, H. pylori enfeksiyonlarında GAH seviyelerinin artı mını belirtirken (120), bir di er grup ise GAH seviyesinin azaldı mını rapor etmi tir (121). H. pylori eradikasyonu ile bir grup hastada GAH miktarı artarken bir grup hastada ise dü mü tür (122).

Ghrelinin serum/plazma, amniyon sıvısı, beyin omurilik sıvısı, tükürük ve süt gibi vücut sıvılarında çalı ılmaktadır (99, 100, 123-127).

Ghrelinin, Obestatin li kisi; Obestatin 23 aminoasit içeren anorektik bir peptid olup ghrelinin hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmaktadır (128). Reseptörü ise G proteine ba lı reseptör (GPR39) olup beyin ve hipofizde oldu u belirtilmi tir. Fakat daha sonraki çalı malarda bu reseptörün varlı ı do rulanmamı tur (128-131). Etkisini hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarını artırarak göstermektedir. Ratlarda obestatinin gastrik mukoza, dalak, serebral korteks, myenterik pleksus ve testisin leydig hücrelerinde saptanmı tur (128).

Hipofiz hücre kültürlerinde yapılan ara tırmalarda obestatinin ghrelininle ili kili bir peptid oldu u bildirilmi tir. Obestatin ghrelininle zıt olan etkisiyle i tahı baskılar ve yiyecek alımını engeller. Vagal afferent lifleri uyararak gastrointestinal kontraktileteyi inhibe eder. Böylece santral doygunluk hissi olu makta ve kilo alımı engellenmektedir. Ek olarak gastrik bo alım aktivitesini inhibe etmektedir (129).

Obestatinin serum büyüme hormonu, büyüme hormonu salgılatıcı hormonu, prolaktin, adrenokortikotropik hormon ve tiroid uyarıcı hormonu üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (128).

Yapılan bazı çalışmalarda ghrelinin ratlarda anksiyeteye neden olduğu saptanmıştır. Obestatin ise bu etkiye zıt olarak anksiyeteyi giderici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (128). Ghrelinin ratlarda uyanıklık durumunu sağladığı bilinmektedir. Obestatin ise ghreline zıt olarak uyku üzerine etkili olduğu raporlanmıştır (128, 131).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eylül 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve FD tanısı alan hastalar seçilerek gerçekleştirildi. Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'ndan izin alındıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamı alındı.

4.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniğine başvuran, FD tanısı alan 30 olgu ve tamamen sağlıklı 30 gönüllü katılımcı dahil edildi. Hastaların tanı ve seçilmeleri Roma III kriterlerine göre yapıldı.

Bu metoda göre 18-80 yaş grubunda olan, 12 saat açlıktan sonra üst gastrointestinal endoskopisi yapılan ve organik, kanser gibi herhangi bir neden saptanmayan, Roma III kriterlerinden; Tanıdan en az 6 ay önce ikayeti olan ve son 3 ayda tanı kriterlerini dolduran, haftada birkaç kez olan; postprandial dolgunluk hissi, erken doyma hissi, üst karın bölgesinde ikinlik, postprandial bulantı hissi, epigastrik ağrı, yanma hissi, bu ikayetleri dışı kılama alı kanlı mideden bağımsız olan hastalar çalışmaya dahil edildi (grup 2; erkek 11, kadın 19). Hastaların semptomlarının şiddeti belirlenip kaydedildi. (0- semptom yok, 1-hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli).

18 yaşından küçük, 80 yaşından büyük olanlar, gebeler, diabetes mellitus, kanser, sistemik enfeksiyon, tiroid, karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, alkol alımı, kronik steroid ve NSA kullanımı öyküsü olanlar, gastrointestinal cerrahi operasyonu geçirmiş olanlar, irritabl barsak sendromu (IBS) tanısı olanlar çalışmaya dâhil bırakıldı.

Yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VK) birbirine paralel olan, cinsiyeti aynı olan, aynı bölgede yaşayan 30 adet (vaka/kontrol: 1/1) gönüllü ve sağlıklı kontrol grubu ele alındı. Kontrol grubunda (grup 1; erkek 11, kadın 19) yine Roma III kriterlerine göre FD tanısı dışlandı. Hasta ve kontrol grubundaki bayan katılımcıların menstruasyon siklusları aynıydı. Hastaların ve kontrol grubunun boyu (cm), kilosu (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), VK (VK : vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²)), bel/kalça çevresi oranı hesaplanmıştır. Bel çevresi olarak, arkus

kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çap olarak alındı. Kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfisis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi. Oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspirasyon yaptırdıktan sonra bir mezura ile ölçümler alındı.

H. pylori varlığını H. pylori kaseti ile saptandı. Testin kullanım özellikleri; serumda bulunan H. pyloriye özgü antikorları tespit etmek amacıyla tasarlanmıştır. Membranın test bandı bölümü H. pylori antijenleri ile, kontrol bandı bölümü ise H. pylori mAb (monoklonal antikor) ile önceden kaplanmıştır. Test sırasında sulandırılmış hasta serumu ile test kasedi içindeki pedin üzerinde önceden kurutulmuş renkli bir konjüge (H. pylori antijen-kolloid altın konjüge) ile reaksiyona girmesi sağlandı. H. pyloriye özgü IgG antikorları mevcut olan hastalarda membranın test bölümünde antikor-antijen-renkli konjüge bir renk bandı oluştu. Test bandı bölümündeki açık renk değişimi sonucun pozitif olduğunu, görülmemesi ise negatif olduğunu gösterdi.

4.2. Kan ve Tükürük Örneklerinin Toplanması

Olgulardan sabah 09⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında 5 ml bir gecelik açlık venöz kanı ve 2 ml tükürük eş zamanlı olarak alındı. Peptidlerin, hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalanmasının önlemek ve örneklerdeki aktif ghrelin (AG) ve inaktif ghrelin (UAG) miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20-30 µl eklendi. Bu örnekler çalışılana kadar, -20 °C'de saklandı.

4.3 Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler

Elde edilen açlık venöz kan ve tükürük örneklerinde aktif ghrelin, inaktif ghrelin ve obestatin düzeyleri, ilave olarak sadece venöz kanda, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri belirlendi.

Serum ve tükürük örneklerinde; Acylated Ghrelin mm401(97751) SCET Tokyo Japonya firmasının, Anacylated Ghrelin aynı firmanın mm402 (97752) nolu ELISA kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmüştür.

Serum ve tükürük obestatin düzeyleri BACHEM marka (Peninsula Laboratories, Inc., a member of the BACHEM group, California, USA) Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak tıbbi biyokimya laboratuvarında ölçülmü tür. Lipidler Olympus AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) klinik kimya analizöründe üretici firmanın önerdiği şekilde kitler kullanılarak ölçüldü.

Total ghrelin düzeyi ise açıl ghrelin ve desaçıl ghrelin de erlerinin matematiksel olarak toplanması formülü ile belirlendi.

4.4. statistik

Tüm veriler SPSS 12 *software* (SPSS inc., Chicago, IL) ile analiz edildi. Hastaların ortalama de erleri ortalama \pm SD ekinde kaydedildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin logaritması alındıktan sonra istatistikî de erlendirmeler yapıldı. *Independent samples T test*, *Mann-Whitney U-test* ve *ki-kare* istatistiksel de erlendirmede kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, grup1 ve grup2 arasında yaş ortalamaları (41.60 ± 13.6 ve 40.96 ± 13.41 / yıl), VK (25.30 ± 3.69 ve 25.40 ± 4.08 kg/ m²) ve bel/kalça çevresi oranı (0.85 ± 0.09 ve 0.84 ± 0.09) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Demografik özellikler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Lipid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Biyokimyasal özellikler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Kontrol Grup 1 (n = 30)	Fonksiyonel dispepsi Grup 2 (n = 30)	P
Ya (yıl)	41.60 ± 13.6	40.96 ± 13.41	0.85
VK (kg/m²)	25.30 ± 3.69	25.40 ± 4.08	0.92
BÇ/KÇ oranı	0.85 ± 0.09	0.84 ± 0.09	0.51

(VK ; vücut kitle indeksi, BÇ; bel çevresi, KÇ ; kalça çevresi, Ortalama \pm standart sapma. istatistiksel anlamlılık $P < 0.05$)

Tablo 5. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	Kontrol Grup I (n = 30)	Fonksiyonel dispepsi Grup II (n = 30)	P
H. pylori pozitifliği	0.23 ± 0.43	0.50 ± 0.50	0.32
HDL (mg/dL)	48.65 ± 8.77	47.69 ± 11.34	0.14
LDL (mg/dL)	114.40 ± 25.08	125.96 ± 34.65	0.72
TG (mg/dL)	120.80 ± 69.67	148.75 ± 71.56	0.13

(HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; trigliserid. Ortalama \pm standart sapma. istatistiksel anlamlılık $P < 0.05$)

Serum ve tükürükte ölçülen aktif ghrelin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0.05$). Fakat FD grubunda yüksek olma e ilimindeydi. Serum ve tükürükteki inaktif ghrelin ise FD grubunda kontrol grubu ile kıyaslandı nda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($P<0.05$). Ghrelin düzeyleri Tablo 6 'da gösterilmi tir.

Tablo 6. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun ghrelin de erleri

	Kontrol Grup 1 (n = 30)	Fonksiyonel dispepsi Grup 2 (n = 30)	P
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	1.53 ± 0.25	1.61 ± 0.24	0.20
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	2.57 ± 0.31	2.72 ± 0.14	0.02
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	1.46 ± 0.13	1.52 ± 0.23	0.23
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	1.90 ± 0.27	2.66 ± 0.05	0.00
Total serum ghrelin (pg/ml)	512,19 ± 387,50	607,95 ± 165.44	0.21
Total tükürük ghrelin (pg/ml)	122,05 ± 31,17	503,21 ± 73,42	0.00

(Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık * $P<0.05$)

Serum obestatin düzeyi FD grubunda kontrol grubu ile kıyaslandı nda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($P<0.05$), tükürükteki obestatin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P> 0.05$). Obestatin düzeyleri Tablo 7'de gösterilmi tir.

FD grubunda hastalar H. pylori açısından negatif ve pozitif olmak üzere iki subgruba ayrıldı. Subgruplar arasında serum ve tükürük obestatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($P> 0.05$). H. pylorinin negatif ve pozitif oldu u durumda obestatin düzeyleri T ablo 8'de gösterilmi tir.

Tablo 7. Fonksiyonel dispepsi ve kontrol grubunun obestatin de erleri

	Kontrol Grup 1 (n = 22)	Fonksiyonel dispepsi Grup 2 (n = 22)	P
Serum obestatin (pg/ml)	2.44 ± 0.28	2.48 ± 0.05	0.00
Tükürük obestatin (pg/ml)	2.68 ± 0.16	2.66 ± 0.19	0.70

(Ortalama ± standart sapma. statistiksel anlamlılık *P<0.05)

Tablo 8. H.pylori negatif ve pozitif fonksiyonel dispepsi subgrubu obestatin de erleri

	GrupI (n = 10) Negatif	GrupII (n = 12) Pozitif	p
Serum obestatin (pg/ml)	309.17 ± 44.02	304.51 ± 38.52	0.31
Tükürük obestatin (pg/ml)	494.112 ± 204.30	529.54 ± 342.79	0.48

(Ortalama ± standart sapma. statistiksel anlamlılık *P<0.05)

FD grubunda H. pylori açısından negatif ve pozitif olmak üzere iki subgruba ayrılan hastalarda biyokimyasal özelliklerden trigliserid ve semptomlardan yanma H.pylori pozitif olanlarda negatif olanlarla kıyaslandı ında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken (P<0.05), di er parametrelerde bu fark görülmedi (P>0.05). Serum ve tükürük aktif ghrelin H. pylori pozitif sub grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek olma e ilimindeyken, serum inaktif ghrelin H. pylori negatif olanlarda anlamlı yüksek olarak saptandı (P <0.05). Ayrıca H. pylori pozitif olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte genel olarak semptom skorları daha yüksek saptandı. H. pylorinin pozitif ve negatif oldu u durumda ghrelin düzeyleri Tablo 9'da gösterilmi tir

Tablo 9. H. pylori negatif ve pozitif fonksiyonel dispepsi subgrubu aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup I (n = 15) Negatif	Grup II (n = 15) Pozitif	P
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	46.24 ± 26.74	51.33 ± 36.57	0.66
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	617.64 ± 195.88	500.67 ± 120.06	0.04
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	32.28 ± 17.34	47.45 ± 37.09	0.16
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	469.260 ± 91.62	457.42 ± 43.69	0.65
Ya (yıl)	37.00 ± 13.53	44.93 ± 12.48	0.10
VK (kg/m ²)	25.30 ± 3.69	25.40 ± 4.08	0.92
BÇ/KÇ oranı	0.85 ± 0.09	0.84 ± 0.09	0.51
Kolesterol (mg/dl)	193.21 ± 37.76	188.80 ± 48.90	0.78
HDL (mg/dl)	48.65 ± 8.77	47.69 ± 11.34	0.57
LDL (mg/dl)	129.73 ± 26.35	122.20 ± 41.97	0.56
TG (mg/dl)	107.34 ± 61.08	120.80 ± 69.67	0.02
Dolgunluk	2.33 ± 0.61	2.13 ± 1.06	0.53
Doğunluk	2.00 ± 1.00	2.00 ± 1.13	1.00
A rı	2.66 ± 0.81	3.20 ± 0.67	0.06
Yanma	2.40 ± 0.82	3.06 ± 0.79	0.03
i kinlik	2.80 ± 1.01	3.06 ± 1.27	0.53
Bulantı	2.26 ± 0.88	2.60 ± 0.98	0.33
Ge irme	2.26 ± 0.88	2.60 ± 0.98	0.33

(VK ; vücut kitle indeksi, BÇ; bel çevresi, KÇ; kalça çevresi HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; trigliserid. Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık P<0.05)

H. pylori negatif FD ve kontrol subgrubu de erleri karşılaştırıldı ında serum ve tükürük obestatin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (P>0.05). H. pylorinin negatif olduğu durumda obestatin düzeyleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. H. pylori negatif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun obestatin de erleri

	Kontrol Grup I (n = 18)	Fonksiyonel dispepsi Grup II (n = 10)	P
Serum obestatin (pg/ml)	279.42 ± 20.16	309.17 ± 44.02	0.14
Tükürük Obestatin (pg/ml)	523.29 ± 192.24	494.11 ± 204.30	0.31

(Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık *P<0.05)

H.pylori negatif FD ve kontrol sub grubu nun de erleri kar ıla tırıldı nda serum ve tükürük inaktif ghrelin düzeyleri FD su bgrubunda kontrol sub grubu ile kıyaslandı nda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (P<0.05). Biyokimyasal parametrelerden de LDL istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (P<0.05). Serum aktif ghrelin düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı o lmamakla birlikte FD sub grubunda yüksek olma e iliminde oldu u saptandı. H.pylorinin negatif oldu u durumda ghrelin, lipid düzeyleri ve demografik özellikleri Tablo 11’de gösterilmi tir.

H.pylori pozitif FD ve kontrol sub grubunun de erleri kar ıla tırıldı nda tükürük inaktif ghrelin düzeyleri FD sub grubunda kontrol sub grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken (P<0.05), serum inaktif ghrelin düzeyleri, serum ve tükürük aktif ghrelin düzeyleri ve di er parametreler açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Serum obestatin düzeyleri ise FD sub grubunda kontrol sub grubu ile kıyaslandı nda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). H.pylorinin pozitif oldu u durumda ghrelin, lipid düzeyleri ve demografik özellikleri Tablo 12’de, obestatin düzeyleri ise Tablo 13’ te gösterilmi tir.

Tablo 11. H. pylori negatif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol Grup I (n = 23)	Fonksiyonel dispepsi Grup II (n = 15)	P
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	17.50 ± 40.83	46.24 ± 26.74	0.16
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	508.30 ± 414.26	617.64 ± 195.88	0.00
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	32.35 ± 12.83	32.28 ± 17.34	0.79
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	92.24 ± 25.50	469.26 ± 91.62	0.00
Ya (yıl)	42.08 ± 14.96	37.00 ± 13.53	0.29
VK (kg/m²)	25.30 ± 3.69	25.40 ± 4.08	0.92
BÇ./KÇ oram	0.85 ± 0.09	0.84 ± 0.09	0.51
HDL (mg/dl)	48.31 ± 9.53	49.08 ± 13.84	0.85
LDL (mg/dl)	111.78 ± 23.95	129.73 ± 26.35	0.03
TG (mg/dl)	107.34 ± 61.08	121.13 ± 54.52	0.48
Dolgunluk		2.33 ± 0.61	
Doygunluk		2.00 ± 0.00	
A rı		2.6 ± 0.81	
Yanma		2.40 ± 0.82	
i kinlik		2.80 ± 0.01	
Bulantı		2.26 ± 0.88	
Ge irme		2.26 ± 0.88	

(VK ; vücut kitle indeksi, BÇ; bel çevresi, KÇ; kalça çevresi HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; trigliserid. Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık P<0.05)

Tablo 12. H. pylori pozitif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun aktif ve inaktif ghrelin de erleri, demografik özellikleri, lipid düzeyleri ve semptom özelliklerinin kar ıla tırılması.

	Kontrol Grup I (n = 7)	Fonksiyonel dispepsi Grup II (n = 15)	P
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	30.44 ± 13.35	51.33 ± 36.57	0.10
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	343.64 ± 26.40	500.67 ± 120.06	0.21
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	26.33 ± 4.32	47.45 ± 37.09	0.27
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	87.37 ± 33.20	457.42 ± 43.69	0.00
Ya (yıl)	40.00 ± 8.88	44.93 ± 12.48	0.36
VK (kg/m ²)	25.30 ± 3.69	25.40 ± 4.08	0.92
BÇ/KÇ oranı	0.85 ± 0.09	0.84 ± 0.09	0.51
Kolesterol (mg/dl)	190.57 ± 28.61	188.80 ± 48.90	0.93
HDL (mg/dl)	49.71 ± 6.23	46.5 ± 9.06	0.41
LDL (mg/dl)	123.00 ± 28.72	122.20 ± 4.97	0.96
TG (mg/dl)	165.00 ± 82.52	178.35 ± 77.49	0.71
Dolgunluk		2.13 ± 1.06	
Doygunluk		2.00 ± 1.13	
A rı		3.20 ± 0.67	
Yanma		3.06 ± 0.79	
i kinlik		3.06 ± 1.27	
Bulantı		2.60 ± 0.98	
Ge irme		2.60 ± 0.98	

(VK ; vücut kitle indeksi, BÇ; bel çevresi, KÇ; kalça çevresi HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, TG; trigliserid. Ortalama ± standart sapma. statistiksel anlamlılık P<0.05)

Tablo 13. H. pylori pozitif fonksiyonel dispepsi ve kontrol sub grubunun obestatin de erleri

	Kontrol Grup I (n = 4)	Fonksiyonel dispepsi Grup II (n = 12)	P
Serum obestatin (pg/ml)	270.10 ± 13.46	304.51 ± 38.52	0.04
Tükürük.obestatin (pg/ml)	492.40 ± 275.36	529.54 ± 342.79	0.74

(Ortalama ± standart sapma. statistiksel anlamlılık *P<0.05)

Kontrol grubunda *H. pylori* açısından negatif ve pozitif subgruplar karılaştırıldığında ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$). Ghrelin ve obestatin düzeyleri Tablo 14 ve 15’de gösterilmiştir.

Tablo 14. *H. pylori* negatif ve pozitif kontrol sub grubu ghrelin değerleri

	Grup I (n = 23)	Grup II (n = 7)	<i>P</i>
	Negatif	Pozitif	
Serum aktif ghrelin (pg/ml)	16.39	12.57	0.31
Serum inaktif ghrelin (pg/ml)	15.65	15.00	0.86
Tükürük aktif ghrelin (pg/ml)	16.48	12.29	0.26
Tükürük inaktif ghrelin (pg/ml)	15.80	14.50	0.72

(Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık * $P<0.05$)

Tablo 15. *H. pylori* negatif ve pozitif kontrol sub grubu obestatin değerleri

	Grup I (n = 18)	Grup II (n = 4)	<i>P</i>
	Negatif	Pozitif	
Serum obestatin (pg/ml)	12.8	8.88	0.31
Tükürük obestatin (pg/ml)	11.94	9.50	0.48

(Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık * $P<0.05$)

6. TARTI MA

Fonksiyonel dispepsi gastroduodenal bölgeden kaynaklandı ı dü ünülen ve herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlanmaktadır. Etyopatogenez belirgin olmayıp gecikmi gastrik bo alma zamanı, gastroduodenal motilite bozuklu u, visseral hipersensitivite, fonksiyonel anormalliklerin (santral sinir sistemi, psikolojik faktörler gibi) semptomların ortaya çıkmasında etkili oldukları dü ünülmektedir (132-135).

Serumda ghrelinin aktif ve inaktif olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Aktif formu GH salınımını ve yemeyi düzenlerken inaktif formu hücre proliferasyonu ve adipogenezis üzerine etkilidir (136-139).

Yapılan çalı malar sonucu ghrelinin vagal afferent ve efferent lifler üzerinden açlık sinyallerini merkezi sinir sistemine ula tırdı ı gösterilmi tir (102). Ghrelinin gastrik motilite ve sekresyonu üzerine etkili oldu u bilinmektedir. Fakat metabolik etkileri henüz tam olarak aydı nlı a kavu turulamamı tır. FD'nin patogenezinde en önemli faktörlerden biri gastrik bo alımın gecikmesidir. Ghrelinin bilinen en önemli etkilerinden biri gastrik motilite üzerine oldu undan dolayı FD'li hastalarda rolünün olması muhtemeldir. Yine benzer ekilde birçok fonksiyonel anomali FD'de ghrelinin üretim ve sekresyonunu etkilemektedir. FD'li hastalardaki ghrelın düzeyleri ile ilgili literatürdeki çalı maların sonuçları çeli kilidir. FD'li hastalar ile kontrol gubunun serum ghrelın düzeyleri kar ıla tırdı ında FD' li hastalarda de i medi ini (140), arttı ını (117) belirten yayınlar vardır.

H. pylorinin FD'nin uzun süreli patogenezindeki rolü tartı malıdır. Serum ghrelın düzeyinin H. pylori enfeksiyonunda cevabı de i mektedir. Yapılan çalı malarda enfeksiyon varlı ında düzeyi dü ük bulunurken eradikasyon sonrası düzeyinin arttı ı belirlenmi tir (44, 124, 126).

Obestatin ghrelın hormonu ile aynı gen tarafından kodlanmakta ve ghreline zıt etkiye sahip oldu u bilinmektedir. Vagal afferent lifleri uyararak gast rointestinal motiliteyi inhibe eder. Bu etkisiyle santral do ygunluk hissi olu turmakta ve kilo alımını engellemektedir. Ek olarak gastrik bo alımın gecikmesine neden olmaktadır (128).

Çalı mamızda literatürdeki ço u çalı madan farklı olarak FD'li hasta seçimi roma III kriterlerine göre yapıldı. Son zamanlarda seruma alternatif olabilece i kabul

edilen tükürükle ilgili geni literatür taraması yapılmasına rağmen herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır. Yine buna ek olarak obestatinin ne tükürükte nede serum veya diğer biyolojik sıvılarda FD'de çalışıldığına dair herhangi bir kanıtı rastlamadık. Çalışmamızda hem serum hemde tükürük aktif ghrelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte FD grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında yükseldiği saptandı. Ayrıca aktif ghrelinin hastaların semptomları ile ilişkisi gösterildiği saptandı. Gözlenen bu bulgular Shinomiya ve arkadaşları (127) ile Nishizawa ve arkadaşlarının (117) yaptıkları çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Bilindiği üzere FD'li hastalarda doygunluk hissi mevcuttur. Aktif ghrelin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuyla kıyaslandığında artmış olarak bulundu. Ghrelin düzeyindeki artışın doygunluk hissi yerine açlık hissi oluşması beklenir. Çünkü ghrelin açlık halinde artmakta ve yemek yenilmesini (iştahı) uyarmaktadır. Ayrıca, ghrelinin gastrointestinal motiliteyi artırdığı bilinmektedir. Oysaki FD patogenezinde, bugün için en fazla kabul gören görüş gastrik boşalma zamanının artmış olduğuudur. Ghrelin düzeyindeki artış ile FD'deki semptomların ortadan kalkması beklenirdi. Bu durumun olası sebeplerinden biri obestatin düzeyinin artması olabilir. Çünkü serum obestatin düzeyi de kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır. Obestatinin gastrik motiliteyi azalttığı ve doygunluk hissi oluşmasını bilmektedir. Ghreline zıt yönde etkileri bilinen obestatinin FD'nin etyopatogenezinde önemli bir role sahip gibi görünmektedir.

Fonksiyonel dispepsi ile gastrik asit sekresyonu arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Ghrelin vagal efferent lifleri uyararak gastrik asit sekresyonunu artırır. Çalışmamızda, FD'li hastalarda aktif ghrelin düzeyindeki artış, ghrelinin gastrik asit sekresyonunu arttırarak, FD etyopatogenezinde rol aldığını düşündürmektedir.

Shinomiya ve arkadaşları (127) Roma II kriterlerine göre FD tanısı alan 80 Japon kadın ile sağlıklı kontrol grubunda serum aktif ghrelin ve inaktif ghrelin düzeyi çalışmışlardır. Çalışma sonucunda serum aktif, inaktif ghrelin düzeyleri her iki grupta anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Aktif form her ne kadar FD'li hastalarda yüksek olmaya eğilimi göstermişse, inaktif ghrelin düzeyinin tersi eğilim gösterdiği saptanmıştır. Çalışmalarında aktif ghrelinin FD'li hastaların semptomları ile korelasyon gösterdiğini (inaktif dahil) belirtmişlerdir. Mevcut çalışmada H.pylori ajanının antikör titresi her iki grupta düşük ve farklı bulunmadığı için H. pylori enfeksiyon etkisi göz önünde bulundurulmamıştır.

Ba ak ve arkada ları (141) yapmı oldukları bir çalı mada H. pylorinin mide bo alma zamanını geciktirdi ini göstermi lerdir. Ayrıca obestatinin de gastrointestinal motiliteyi azalttı ı gösterilmi tir (128). Çalı mamızda, H.pylori pozitif olan FD hastalarında, H.pylori negatif subgrup ile kıyaslandı nda, serum obestatin düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca yine bu subgruptaki hastalarda semptom skorlarının da yüksek oldu u bulundu. Bu sonuçlar obestatin ve H.pylori'nin sinerjistik etki gösterdi ini dü ün dü rmektedir.

Nishizawa ve arkada ları (117) Roma II kriterlerine göre FD tanısı konulmu olan 47 hasta ile 17 sa lıklı kontrol grubunda radioimmunoassays (RIA) yöntemiyle serum aktif ve inaktif ghrelin düzeyi çalı mı lar . Çalı ma sonucunda total ve aktif ghrelin düzeyinin FD hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek oldu unu saptamı lar. Yüksek düzeyde bulunan serum total ve aktif ghrelin düzeylerinin gastrointestinal semptom skorları ile pozitif korelasyon gösterdi ini belirtmi lerdir. Biz ise çalı mamızda EL ZA kiti kullanarak ghrelin ve obestatin düzeylerini saptadık.

Takamori ve arkada larının (140) Roma II kriterlerine göre dismotilite tip FD tanısı alan 16 hasta ile 19 sa lıklı kontrol grubunda yapmı oldukları çalı mada hastaların açlık ve tokluk serum aktif ghrelin, inaktif ghrelin ve total ghrelin düzeylerini ölçmü ler. Açlık serum inaktif ve total ghrelin düzeyi FD'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak dü ük bulunurken, tokluk total serum ghrelin düzeyi hafifçe dü ük bulunmu ve istatistiksel olarak anlamsız kabul edilmi . Tokluk inaktif ghrelin düzeyleri bakımından FD'li hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamı . Serum açlık ve tokluk aktif ghrelin açısından her iki grupta anlamlı bir fark bulunamamı . Sonuç olarak FD'li hastalarda ghrelin ile gecikmi gastrik bo alımı arasında bir ili ki saptayamamı lar.

Chen ve arkada ları (142), ratlarda inaktif ghrelinin yiyecek alımını baskıladı ı ve açlık antral motor aktivitede bozulmaya neden oldu unu göstermi lerdir. Çalı mamızda serum ve tükürük inaktif ghrelin düzeyinin FD hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandı nda istatistiksel olarak anlamlı derecede artmı olması, inaktif ghrelinin Chen ve arkada larının (142) yapmı oldukları çalı mada belirttikleri etkileriyle ili kili olabilir.

Sonuç olarak; çalı mamızda FD'li hastalarda, kontrol grubu ile kıyaslandı ında, serum ve tükürük inaktif ghrelin, serum obestatin düzeyinde istatistiksel anlamlılıkta ve serum aktif ghrelin düzeyinde ise istatistiksel anlamlılıkta olmayan bir artı saptandı. Ayrıca, H.pylori pozitif subgrupta, serum ob estatin ve semptom skorlarının artımı oldu unu saptadık. Bu sonuçlar, aktif ve inaktif ghrelin ve obestatinin fonksiyonel dispepsi patogenezi ile ili kili olabilece ini dü ündürmektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalı malara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

- 1- Özden A, ahin B, Yılmaz U, Soykan . Dispepsi. Türk Gastroenteroloji Vakfı 2002: 85-93.
- 2- Drossman D A. The functional gastrointestinal disorders and the R rome III process. Gastroenterology 2006;130:1377-1390.
- 3- Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. J Gastroenterol ogy 2006;41:513-523.
- 4- Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tygat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999;4:37-42.
- 5- Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. ritabl bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 1995;109:617-680.
- 6- Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the gut brain axis in functional dyspepsia. Gastroenterology 1991;101: 999-1006.
- 7- Holfmann G, Siffert W, Haag S, Müeller N, Langkafel M, Senf W, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained functional dyspepsia. Gastroenterology 2004;126: 971-979.
- 8- Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Sukanuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology 2000;141:4255–4261.
- 9- Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, et al. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. FEBS Lett 2000;486:213–216.
- 10- Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin a hormone with multiple functions. Front in Neuroendocrinology 2004;25:27-68.
- 11- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. Physiology Review 2005;85:495-522.
- 12- Aydin S, Ozkan Y, Caylak E. Ghrelin and its biochemical functions. Turkiye Klinikleri 2006;26:272-283.
- 13- Aydin S, Ozkan Y, Kumru S. Ghrelin is present in human colostru m, transitional and mature milk. Peptides 2006;27:878-882.

- 14- Kierson JA, Dimatteo DM, Locke RG, Mackley AB, Spear ML. Ghrelin and cholecystokinin in term and preterm human breast milk. *Acta Paediatr* 2006;95:991-995.
- 15- Groschl M, Uhr M, Kraus T. Evaluation of the comparability of commercial ghrelin assays. *Clinical Chemistry* 2004;50:457-458.
- 16- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinology Metabolism* 2002;87:2988-2991.
- 17- Arıncı K, Elhan A, *Anatomi (kemikler, eklemler, kaslar ve iç organlar)*. 2. Baskı, Ankara: Grafiker, 1997;304-308.
- 18- Bullock J, Boyle J, Wang M.B. *Midenin fizyolojisi*. Hariri N, Aydar S, Demirgören S, Koylu E, Uz T, Alkan Yılmaz Ö, et al (editörler). *Fizyoloji*. 2. Baskı, zmir: Saray Medikal Yayıncılık, 1994;307-315.
- 19- Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-1042.
- 20- Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
- 21- Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-535.
- 22- Tack J, Dements I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-1747.
- 23- Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
- 24- Saruç M, Özden N, Turkel N, Ayhan S, Demir MA, Tuzcuo lu I, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in western Turkey. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2003;36:747-751.
- 25- Nak SG: *Dispepsi*. Memik F (editor). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güne Tıp Kitabevi, 2004:113-121.

- 26- El-Omar EM, Banerjee S, Wirz A, McColl KE. The glasgow dyspepsia severity score a tool for the global measurement of dyspepsia. *European Journal Gastroenterology Hepatology* 1996;8:967-971.
- 27- Ba cı S. Nonülser dispepsi ve Hp. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2002;13:161-167.
- 28- Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton. LJI. Dyspepsia and dyspepsia subgrup: a population based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-1268.
- 29- Talley NJ, Meineche SV, Pare P. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, plasebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacology Therapy* 1998;12:1055-1065.
- 30- Samson M, Verhagen MA, Van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased asit sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-520.
- 31- Smith ML. Functional dyspepsia pathogenesis and therapeutic options implication for management. *Review Article* 2005;547-558.
- 32- Misiewicz JJ. Dyspepsia. Sleisenger MH, Fortran JS, Feldman F. (editors). *Gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis m anagement*. 1. Edition, Philadelphia. W B Saunders Company, 1993:572-579.
- 33- Allescher H.D. Functional dyspepsia a multicausal disease and its therapy. *Center For nternal Medicine Gastroenterology Hepatology and Metabolism* 2006;2-11.
- 34- Peterson WL, Graham DY. Helicobacter pylori. Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (editors). *Gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management*. 6. edition, Philadelphia. WB Saunders Co, 1998;604-617.
- 35- Malaty HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2007;21 :205-214.
- 36- Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylo ri. *Gastroenterology* 2000;29:559-578.
- 37- Versolovic J, Fox JG. Helicobacter. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH (editors). *Manuel of Clinical Microbiology*. 7.edition, Washington. American Society For Microbiology, 1999;727-738.
- 38- Stathopoulos P, Zundt B, Spelsberg FW, Koll ings L, Diebold J, Goke B. Relation of gallbladder function and Helicobacter pylori infection to gastric mucosa inflammation in patients with symptomatic cholecystolithiasis. *Digestion* 2006;73 :69-74.

- 39- Mobley HLT. Helicobacter pylori urease. Achtman M, Suerbaum S, (editors) Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wymondham, United Kingdom. Horizon Scientific Pres, 2001:155-170.
- 40- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clinical Microbiology Reviews 1997;10:720-741.
- 41- Aspinall GO, Moran AP. Helicobacter pylori lipopolisaccharide structure and mimicry of Lewis blood group antigens. Moran AP, O'Morain CA (editors). Pathogenesis and host response in Helicobacter pylori infections. Bad Homburg. Normed-Verl, 1997; 34-42.
- 42- Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA. Scope and consequences of peptic ulcer disease. Postgrad Medical 1999;105:100-113.
- 43- Korbonits M, Grossman AB. Ghrelin: update on a novel hormonal system. Euro Journal of Endocrinology 2004;151:67-70.
- 44- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. Science 2005;310:996-999.
- 45- Yamaoka Y, Malaty HM, Osato MS, Graham DY. Conservation of Helicobacter pylori genotypes in different ethnic groups in Houston, Teksas. J nfection Disease 2000;181:2083-2086.
- 46- Buck GE. Campylobacter pylori and gastrointestinal disease. Clinic Microbiology Rey 1990;3:1-12.
- 47- Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. Gastroenterology 1997;113:1983-1991.
- 48- Rowland M, Drumm B. Clinical significance of Helicobacter pylori infection in children. Br Med Bull 1998;54:95-103.
- 49- Sokucu S, Suoglu OD, Turkkan E, Elkabes B, Ozden T, Saner G. Helicobacter pylori infeciton in Turkish children with gastrointestinal symptoms and evaluation of serology. Turk J Pediatr 2002;44:102-108.
- 50- Tuncer M. Helicobacter pylori. Güncel Durum Aktüel Tıp Dergisi 2004;9:25-28.
- 51- Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. Helicobacter pylori diagnosis and management. Gastroenterology Clinic North Am 2006;35:47-229.

- 52- Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* infection: invasive, noninvasive or both. *J Pediatr Gastroenterology Nutr* 2004;39:482–484.
- 53- Graham DY, Qureshi WA. Markers of infection. Indz GL, Hazell SL (editors). *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington D.C. ASM Pres, 2001;499-510.
- 54- Playford RJ, Podas T, Modlin I. Pantoprazole, prout and the proton pump. *Hospital Medical* 1999;60:500-504.
- 55- Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharmacology Associated* 2000;40:52-62.
- 56- Schwartz H, Krause R, Sahba B, Haber M, Weissfeld A, Rose A. Triple versus dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and preventing ulcer recurrence: a randomized, double-blind, multicenter study of lansoprazole, clarithromycin, and/or amoxicillin in different dosing regimens. *Am J Gastroenterology* 1998;93:584-590.
- 57- Pilotto A, Perri F, Leandro G, Franceschi M; Aging and acid-related disease study group effect of *Helicobacter pylori* eradication on the outcome of reflux esophagitis and chronic gastritis in the elderly. A randomized, multicenter, eight month study. *Gastroenterology* 2006;52:99-106.
- 58- Walter LP, Fendrick MA, Cave DR, Peura AD, Garabedian-Ruffale SM, Laine L. *Helicobacter pylori* related disease. *Arch Intern Med* 2000;160:1285 -1291.
- 59- Megraud F. What is the relevance of resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial agents?. In: *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. Hunt RH, Tytgat GNJ, (editors). Dordrecht, Boston, London. Kluwer academic publishers, 1996: 348 –356.
- 60- Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insightson pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology* 1991;100: 1311–1318.
- 61- Thumshirn M. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut* 2002;51:63 -66.
- 62- Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;17:2694-2700.
- 63- Dobrilla CG, Steele A, Vallaperta P. Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal Clinical Gastroenterology* 1989;11:169-177.

- 64- Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan GF, Fullerton S, Mayer E.A. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *American Journal Gastroenterology* 1998;93:160-165.
- 65- Talley N.J. Guidelines for the management of dyspepsia. *American Journal Gastroenterology* 2005;100:2324-2337.
- 66- Talley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand Journal Gastroenterology* 1991;182:47-60.
- 67- Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand Journal Gastroenterology* 1989;24:7-13.
- 68- Orlando RC. Reflux esophagitis. Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW(editors). *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia. LiPpincott Williams & Wilkins, 1999;1235-1263.
- 69- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiology Review* 2005;85:495-522.
- 70- Stephen CH, Darrell SP, John JP. Mayo klinik Gastroenteroloji ve hepatoloji gözden geçirme. Danalı lu A, Be ı ık F (çevirenler). 1.Baskı, stanbul: stanbul medikal yayıncılık, 2005:3-17.
- 71- Nebel OT, Formes MF, Castell DO. Symtomatic gastroesophageal reflux incidence and precipitating factors. *American Journal Dig Dis* 2005;21:953-956.
- 72- Memik F. Klinik gastroenteroloji.1.Baskı, stanbul:Motif Matbaacılık, 2004:79-89.
- 73- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *American Journal Gastroenterology* 1999;94:1434-1442
- 74- Galniche JP, Scarpignato C. Esophageal pH monitoring. In: *Functional Evaluation in esophageal disease*. *Front Gastrointestinal Res* 1994; 22:71-108.
- 75- DeVault KR, Castell DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Internal Medicine* 1995;155:2165-2173.
- 76- Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern al Medicine* 2005;143:199-211.
- 77- Hunt RH. Importance of pH control in the management of GERD. *Arch Intern al Medicine* 1999; 159:649-657.

- 78- Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High-versus standard-dose ranitidine for control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease: a prospective, controlled trial. *American Journal Gastroenterology* 1999;94:92-97.
- 79- Castell DO, Richter JE, Robinson M. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *American Journal Gastroenterology* 1996;91:1749–1757.
- 80- Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneiders A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of Reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Aliment Pharmacology Therapy* 1995;9:321–332.
- 81- Hetzel DJ, Dent J, Reed WD. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-912.
- 82- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison iç hastalıkları prensipleri. Sa liker Y (Çeviren). 15.Baskı. stanbul:Nobel, 2004: 1651-1653.
- 83- Soll AH. Peptic ulcer and its complications . Feldman M, Scharschmidt B, Slesenger MH (editors). *Gastrointestinal and hepatic disease: pathophysiology, diagnosis, management . Philadelphia. Saunders, 1998;620-678.*
- 84- Friedman LS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al (editors). *Harrison’s principles of internal medicine. fourthed. New York. Mc Graw-Hill, 1998;1596-1616.*
- 85- Soll AH, Isenberg J. Peptic ulcer disease: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and diagnosis. Drazen JM, Gill GN, Griggs RC, Kokko JP, Mandel GL, Powell DW, et al (editors). *Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia. Saunders, 2000;671-675.*
- 86- Mc Coll KE, Fullarton GM, El Nujumi AM, Brawn IL. Lowered gastrin and gastric acidity after eradication of *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer. *Lancet* 1989; 2: 499-500.
- 87- Tintinalli J, Kelen G. Gastrointestinal emergencies:peptic ulcer disease and gastritis. *Emergency Medicine* 2000;531-535
- 88- Yamada T. *Handbook of gastroenterology, LiPP ncott. Williams and Wilkins 2002:291-299.*
- 89- Malfertheiner P, Holtmann G, Peitz U, Birkner B, Arnold R, Hotz J, et al. Guidelines of the German society of manifestations of AIDS. Brandt LJ (editor). *Clinical practice of Gastroenterology. Philadelphia: Current Medicine Inc, 1999;1490-1499.*

- 90- Larson AM, Kowdley KV. Gastrointestinal tract and hepatobiliary involvement in systemic disease. Brandt LJ (editor). *Clinical practice of Gastroenterology*. Philadelphia: Current Medicine Inc, 1999;1499-1513.
- 91- Aspinall RJ, Robinson SDT. Systemic manifestations of digestive tract disease. In: *Mosby's color atlas and text of gastroenterology and liver disease*. Mosby Inc 2002;4:311-334.
- 92- Aspinall RJ, Robinson SDT. Digestive tract manifestations of systemic disease. In: *Mosby's color atlas and text of gastroenterology and liver disease*. Mosby Inc 2002;4:335-368.
- 93- Kim DD, Ryan JC. Gastrointestinal manifestations of systemic disease. Sleisenger M, Friedman LS (editors). *Gastrointestinal and liver disease*. New York:Saunders Inc, 2002;507-537.
- 94- Aart J, Lely V, Tschop M, Heiman M.L, Ghigo E. Biological, physiological pathophysiological and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 2004;25:426-457.
- 95- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5995.
- 96- Arvat E, Di Vito L, Broglio F, Papotti M, Muccioli G, Dieguez C, et al. Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS) -receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 2000;23:493-495.
- 97- Peino R, Baldelli R, Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin induced growth hormone secretion in humans. *Eur J Endocrinol* 2000;143:11-14.
- 98- Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijjima A, Matsuo H, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.
- 99- Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept* 2005;126:9-11.
- 100- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-198.
- 101- Tschop M, Smiles DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-913.

- 102- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992-5995.
- 103- Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S. Regulation of the ghrelin gene: Growth hormone-releasing hormone upregulates ghrelin mRNA in the pituitary. *Endocrinology* 2001;142:4154-4157.
- 104- Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905-908.
- 105- Lee HM, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GHJ. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology* 2002; 143:185-190.
- 106- Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest* 2001;24:19-21.
- 107- Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M. Ghrelin and the regulation of energy balance a hypothalamic perspective. *Endocrinology* 2001;142:4163-4169.
- 108- Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:240-244.
- 109- Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-2038.
- 110- Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:10434-10439.
- 111- Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
- 112- Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:590-593.
- 113- Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muc cioli G. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083-5086.

- 114- Selimoglu MA, Altinkaynak S, Ertekin V, Akcay F. Serum ghrelin levels in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:191-194.
- 115- Tacke F, Brabant G, Kruck E, Horn R, Schoffski P, Hecker H, et al. Ghrelin in chronic liver disease. *J Hepatol* 2003;38:447-454.
- 116- Ukkola O, Poykko SM, Antero Kesaniemi Y. Low plasma ghrelin concentration is an indicator of the metabolic syndrome. *Ann Med* 2006;38:274-279.
- 117- Nishizawa T, Suzuki H, Nomoto Y, Masaoka T, Hosoda H, Mori M, et al. Enhanced plasma ghrelin levels in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:104-110.
- 118- Salles N, Menard A, Georges A, Salzmann M, de Ledinghen V, de Mascarel A, et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gut appetite peptide (Leptin, Ghrelin) expression in elderly inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:1144-1150.
- 119- Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, et al. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology* 2006;147:1333-1342.
- 120- Popovic V, Svetel M, Djurovic M, Petrovic S, Doknic M, Pekic S, et al. Circulating and cerebrospinal fluid ghrelin and leptin: potential role in altered body weight in Huntington's disease. *Eur J Endocrinol* 2004;15:451-455.
- 121- Aydin S, Halifeoglu I, Ozercan IH, Erman F, Kilic N, Aydin S, et al. A comparison of leptin and ghrelin levels in plasma and saliva of young healthy subjects. *Peptides* 2005;26:647-652.
- 122- Groschl M, Topf HG, Rauh M, Kurza i M, Rascher W, Kohler H. Postprandial response of salivary ghrelin and leptin to carbohydrate uptake. *Gut* 2006;55:433-434.
- 123- Aydin S. Discrepancy of milk ghrelin level. *Acta Paediatr* 2007;96:320-321.
- 124- Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretchmer O, Luo CW, Rauch R, Klein C, Hsueh AJ. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005;310:996-999.
- 125- Sibilgia V, Bresciani E, Lattuada N, Rapetti D, Locatelli V, De Luca V, et al. Intracerebroventricular acute and chronic administration of obestatin minimally affects food intake but not weight gain in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006;29:31-34.

- 126- Zizzari P, Longchamps R, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents. *Endocrinology* 2007;1365-2265.
- 127- Shinomiya T, Fukunaga M, Akamizu T, Irako T, Yokode M, Kangawa K, et al. Plasma acylated ghrelin levels correlate with subjective symptoms of functional dyspepsia in female patients. *Scandinavian j of gastroenterol* 2005;40 :648-653.
- 128- Tang SQ, Jiang QY, Zhang YL, Zhu XT, Shu G, Gao P, et al. Obestatin: its physicochemical characteristics and physiological functions. *Review* 2008;29:639-645.
- 129- Chartrel NR, Alvear-Perez J, Leprince X, Iturrioz A, Reaux-Le G, Audinot V, et al. Comment on "Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake". *Science* 2007;315:766-769.
- 130- Lauwers E, Landuyt B, Arckens L, Schoofs L, Luyten W. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:21-25.
- 131- Szentirmai E, Krueger J.M. Obestatin alters sleep in rats. *Neurosci Lett* 2006;404: 222-226.
- 132- Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;276:905-908.
- 133- Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:904-907.
- 134- Sibilio V, Pagani F, Guidobono F, Locatelli V, Torsello A, Deghenghi R. Evidence for a central inhibitory role of growth hormone secretagogues and ghrelin on gastric acid secretion in conscious rats. *Neuroendocrinology* 2002;75:92-97.
- 135- de la Cour, Dornonville C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cell. *Regul Pept* 2004;120:23-32.
- 136- Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:87-95.

- 137- Bedendi I, Alloati G, Marcantoni A, Malan D, Catapano F, Ghe C. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des -octanyl ghrelin and des-Gln14-ghrelin. *Eur J Pharmacol* 2003;476:87-95.
- 138- Thomson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC. Ghrelin and des-octanyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1 a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology* 2004;145: 234-242.
- 139- Broglio F, Gottero C, Prodam F, Gauna C, Muccioli G. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3062-3065.
- 140- Takamori K, Mizuta Y, Takeshima F, Akazawa Y, Isomoto H, ohwita K, et al. Relation among plasma ghrelin level, gastric emptying, and psychologic condition in patients with functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:477 -483.
- 141- Ba ak M, Demirtürk L, Yazgan Y, Gürbüz A. K, Yurtsever Ö, Kızılkaya E, et al. Nonülser dispepsili hastalarda Helikobakter pylorinin mide motilitesine etkisi. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1998: 9:7-11.
- 142- Chen CY, Inui A, Asakawa A, Fujino K, Kato I, Chen CC, Ueno N. Des-acyl Ghrelin Acts by CRF Type 2 Receptors to Disrupt Fasted Stomac Motility in Conscious Rats. *2005;129:8-25.*

8. EK

FONKS YONEL D SPEPS L HASTA FORMU

Adı/Soyadı:.....

Ya :.....

Boy:.....

Kilo:.....

Bel çevresi:

Kalça çevresi:.....

Bel/Kalça çevresi:.....

Vücut Kitle ndeksi:.....

Üre nefes testi:.....

Dispepsi tanısının konulması için gerekli Roma III kriterleri:

Tanıdan en az 6 ay önce ikayeti olan ve son 3 ayda tanı kriterlerini dolduran, haftada birkaç kez olan;

- Postprandial dolgunluk hissi,
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Erken doyma hissi ,
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Epigastrik a rı,
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Epigastrik yanma hissi,
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Üst karın bölgesinde i kinlik,
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Postprandial bulantı hissi
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Geyirme
0- semptom yok, 1- hafif, 2- orta, 3- iddetli, 4- çok iddetli
- Semptomların dı kılama alı kanlı ıyla ili kisinin olmaması
- Di er nedenlere ba lı yaygın yada lokal karın ve gö üs a rısının olmaması
- Safra kesesi hastalı mının olmaması

NOT: Hastaların belirlenen semptomlarının iddeti :

0-semptom yok,

1- hafif,

2- orta,

3- iddetli,

4- çok iddetli

9. ÖZGEÇM

1971 yılında Batmanın Kurtalan ilçesinde doğdum. İlkokulu Batman 'da, ortaokul ve lise tahsilimi Diyarbakır'da tamamladıktan sonra, 1997 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 5 yıl pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım ve halen bu göreve devam etmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.