



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM
DALI

FONKSİYONEL KARIN AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA SİNBIYOTİKLERİN
ETKİNLİĞİ VE İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Uzm. Dr. H. Ayşegül OTUZBİR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa-2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME BİLİM
DALI

FONKSİYONEL KARIN AĞRISI OLAN ÇOCUKLARDA SİNBIYOTİKLERİN
ETKİNLİĞİ VE İMMÜN SİSTEM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Uzm. Dr. H. Ayşegül OTUZBİR

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tanju BAŞARIR ÖZKAN

Bursa-2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	28
Tartışma ve Sonuç.....	42
Kaynaklar.....	52
Teşekkür.....	62
Özgeçmiş.....	63

ÖZET

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar (FGİH), 2006 yılında son kabul edilen Roma III kriterlerine göre, yapısal veya biyokimyasal anormal bulguların eşlik etmediği, açıklanamayan, değişen derecelerde kronik veya tekrarlayıcı gastrointestinal semptomlar olarak belirlenmiştir. Tedavinin öncelikli amacı ağrının tamamen eradike edilmesi değil mümkün olduğunca kontrol altına alınarak çocuğun düzenli okul devamlılığının, normal uykusunun ve ders dışı aktivitelere katılımının sağlanmasıdır.

Karın ağrısıyla ilişkili FGİH'lerin tedavisine ilişkin kanıtlar çok sınırlıdır ve bu konuda çok az plasebo kontrollü çalışma mevcuttur.

İntestinal mikrobiyotanın, gastrointestinal sistem epitelinin matürasyonu, mukozal bariyeri sağlama, viseral hipersensitivite, intestinal immün cevap, intestinal motilite üzerine olan olumlu etkileri göz önünde bulundurulduğunda FGİH'lerin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu aşamada probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin intestinal mikrobiyota ve disbiyozis üzerine önemli rolü bulunmaktadır.

Fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi gibi çocukluk çağında çok sık karşılaşılan rekürren karın ağrısı nedenleri ile ilgili olarak, probiyotik ve sinbiyotiklerin tedavideki etkinliği, serum pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin düzeyleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine Ocak 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında tekrarlayan karın ağrısı ile başvurup Roma III kriterlerine göre fonksiyonel karın ağrısı fonksiyonel dispepsi tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışma randomize çift kör plasebo kontrollü olarak yürütüldü, olgular poliklinik ilk başvuru zamanlarına göre sıra ile denek grubu (grup 1, n=39) ve kontrol grubu (grup 2, n=41) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmanın başında ve sonunda ağrı şiddeti, ağrı sıklığı ve okul devamsızlık, okula devamsızlık gün sayısı, günlük aktivitede kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler ile birlikte pro-inflamatuvar sitokinler; TNF α , IFN γ ve anti-inflamatuvar

sitokinler; IL-10, IL-13, regülatuar sitokin; TGF β serum düzeyleri değerlendirildi. Tedavi sonunda; tedavi başarısı (ağrı olmaması), şikayetlerde azalma oranı ayrıca değerlendirildi. SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi.

Fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsisi olan 80 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 11.48 ± 3.86 (ort \pm SD) yaş idi. Çalışmaya alınan hastaların 46'sı kız (%57.5), 34'ü erkek (%42.5) idi. Her iki grup, başvuru şikayetleri, ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, ağrı süresi ve ağrı lokalizasyonu açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel fark saptanmadı ($p > 0.05$). Tedavi öncesi IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). 8 haftalık tedavi sonrası tam düzelme (%100), grup 1' de $n=25$ (%58.1), grup 2'de $n=18$ (%41.9) olarak grup 1'de daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Şikayetlerde azalma oranı grup 1'de (80.64 ± 34.47), grup 2'ye (63.78 ± 42.24) göre daha fazla idi, sınırda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.05$). Tedavi sonrası IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmamızda çocuklarda tekrarlayan karın ağrısının önemli bir nedeni olan karın ağrısı ile ilişkili FGİH'lar ve alt grupları olan fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi incelendi.

Patofizyolojisinde genetik, çevresel, ailesel, psikososyal, gastrointestinal motilite, bozulmuş beyin-barsak aksı, mukozal immüendisregülasyon, disbiyozis, mukus sekresyon ve bariyer fonksiyon bozukluğu gibi birçok faktörün rol oynadığı bu karışık hastalık grubunda çalışmamızda probiyotiklerin tedavideki etkinliğini ve immün sisteme olan etkisini göstermeye çalıştık. Probiyotiklerin FGİH'larda hangi dozda, hangi probiyotik türü ile ne kadar süre verilmesi gerektiği, sitokin düzeylerine etkisi konusunda yapılacak diğer çalışmalara kaynak oluşturacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, sinbiyotikler, sitokinler

SUMMARY

Efficiency and Immunologic Effects of Synbiotics in Children with Functional Abdominal Pain

Rome III criteria updated in 2006 identify functional gastrointestinal diseases (FGD) as chronic, recurrent and unexplained gastrointestinal symptoms without any abnormal morphologic or biochemical findings. Primary goal of treatment is not complete resolution of pain; but controlling it as much as possible to allow the children to maintain regular school attendance, extra-curricular activities and a healthy sleep pattern.

Data about the treatment of FGDs associated with abdominal pain is limited; and there are few placebo controlled studies.

Intestinal microbiota has important effects on maturation of gastrointestinal epithelia, formation of mucosal barrier, visceral hypersensitivity, intestinal immune response and motility; and considered to play a major role in pathogenesis of FGDs. Probiotics, prebiotics and synbiotics has substantial effects on intestinal microbiota and dysbiosis.

Regarding the causes of functional abdominal pain and dyspepsia in children, we aim to investigate the efficacy of probiotics and synbiotics in treatment and their effects on levels of pro and anti-inflammatory cytokines in serum.

Patients presented with recurrent abdominal pain and diagnosed as functional abdominal pain and functional dyspepsia (Rome III Criteria) in Uludağ University Medical Faculty Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition department between January 2015 and May 2015 are enrolled in the study. Study was designed and conducted as double blind and placebo controlled. Cases were divided into two groups as subject group (group 1, n=39) and control group (group 2, n=41) according to their time of admittance. Pain intensity, frequency, number of days of school

nonattendance, limitation of daily activities and serum levels proinflammatory (TNF α , IFN γ) and anti-inflammatory (IL-10, TGF β , IL-13) cytokines were evaluated both at the beginning and the end of study. Treatment success (resolution of pain) and rate of reduction of complaints were also evaluated following treatment. Associations between variables were evaluated using statistical program, 'SPSS 16.0 for Windows'.

Eighty patients with functional abdominal pain and dyspepsia were enrolled. Mean age was 11.48 ± 3.86 (mean \pm SD) years. Forty six of patients (%57.5) were girls and 34 (%42.5) were boys. We found no statistical difference in presenting symptoms, pain intensity and frequency, location and duration of pain between groups. ($p > 0.05$). Pre-treatment levels of serum IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α were similar ($p > 0.05$). Complete resolution after 8 weeks of treatment was achieved in 25 patients (%58.1) in group 1 and 18 patients (%41.9) in group 2, difference was not statistically significant. ($p > 0.05$). Rate of reduction in complaints was higher in group 1 (80.64 ± 34.47) than group 2 (63.78 ± 42.24); difference was slightly significant ($p = 0.05$). Post-treatment serum levels of IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α were similar between groups ($p > 0.05$).

We investigated FGD; functional abdominal pain and dyspepsia; as major causes of recurrent abdominal pain in children.

Pathophysiology of FGDs includes genetic, environmental, familial, psychosocial factors as well as gastrointestinal motility, impaired brain-gut axis, dysregulation of mucosal immunity, dysbiosis, dysfunction of mucus secretion and barrier formation. We tried to evaluate the efficacy and immunologic effects of probiotics in this complex disease group. We believe our study can lead to other studies investigating dose, duration and choice of probiotics in FGDs; and also their effect on cytokine levels.

Key words: Functional gastrointestinal diseases, synbiotics, cytokines

GİRİŞ

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar (FGİH), 2006 yılında son kabul edilen Roma III kriterlerine göre, yapısal veya biyokimyasal anormal bulguların eşlik etmediği, açıklanamayan, değişen derecelerde kronik veya tekrarlayıcı gastrointestinal semptomlar olarak belirlenmiştir (1).

Tekrarlayan karın ağrıları ilk kez 1957'de Apley (2) tarafından üç aydan uzun süreli, aktiviteyi engelleyecek kadar şiddetli en az üç ağrı atağı olarak tanımlanmış olup etiolojide özellikle psikolojik sorunlar suçlanmıştır. Çocuklarda bu hastalıkları tanımlamak için 1997 yılında Roma'da bir komisyon toplanmış ve varılan sonuçlar 1999 yılında yayınlanmıştır (3). Daha sonra semptomlara dayalı bu ölçütler iki ayrı komisyon tarafından gözden geçirilmiş ve yenidoğanlar/süt çocukları ve çocuklar/ergenler olmak üzere iki ayrı grupta Çocuk Roma III ölçütleri olarak 2006 yılında yeniden yayınlanmıştır (4).

FGİH'lar Roma III kriterlerinde pediatrik hastalar için öncelikle yaş gruplarına göre sonrasında da semptom özelliği ve semptom alanına göre sınıflandırılmış ve bu sınıflama Tablo-1'de verilmiştir.

Çocuk ve ergenlerde karın ağrısıyla ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar aşağıda belirtilen şekilde sınıflandırılmıştır.

- ✓ Fonksiyonel dispepsi (FD)
- ✓ İritabl barsak sendromu (İBS)
- ✓ Abdominal migren
- ✓ Çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı (FKA)
 - Çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı sendromu

Biz çalışmamızda karın ağrısı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardan özellikle üst gastrointestinal sistemi ilgilendiren fonksiyonel dispepsi, çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı olan çocuk ve ergenleri inceledik.

Tablo-1: Roma III Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıkların pediatrik grupta sınıflandırılması

A. <u>Fonksiyonel hastalıklar: yenidoğan ve bebekler</u>
<ul style="list-style-type: none">• İnfantil regurjitasyon• İnfantil ruminasyon sendromu• Siklik kusma sendromu• İnfantil kolik• Fonksiyonel diyare• İnfantil diskezi• Fonksiyonel konstipasyon
B. <u>Fonksiyonel hastalıklar: çocuk ve ergenler</u>
<ul style="list-style-type: none">• <u>Kusma ve aerofaji</u><ul style="list-style-type: none">○ Ergenlik dönemi ruminasyon sendromu○ Siklik kusma sendromu○ Aerofaji• <u>Karın ağrısıyla ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar</u><ul style="list-style-type: none">○ Fonksiyonel dispepsi○ İritabl barsak sendromu○ Abdominal migren○ Çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı<ul style="list-style-type: none">➤ Çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı sendromu• <u>Kabızlık ve inkontinans</u><ul style="list-style-type: none">○ Fonksiyonel kabızlık○ Dışkı birikimi olmaksızın (nonretentive) dışkı inkontinansı

Karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ların patolojisi halen net olarak açıklanamamıştır (1). Karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ların semptomlarının açıklanabilmesi için; değişmiş bağırsak motilitesi, viseral hipersensitivite, anormal beyin-barsak aksı etkileşimleri, psikososyal husursuzluk ve immün sistem aktivasyonu gibi farklı nedenler belirtilmiştir (6,7).

FGİH belirtilerinin sık görülen gastrointestinal hastalıkları taklit etmesi ayırıcı tanıyı güçleştirse de ayrıntılı öykü, fizik muayene ve hekimleri organik

bozukluklara yönlendirecek alarm bulgularının varlığına dikkat edilmesi gereklidir, alarm bulguları Tablo-2’de verilmiştir. Ayrıca uzun dönemdeki hasta takibi tanının doğrulanması ve FGİH’ların doğal seyriyle ilgili bulguların saptanması açısından yararlı olacaktır. FGİH’lar pronozu iyi olmasına rağmen, baştan sona tüm etkileriyle kişinin yaşam kalitesini ve iyi hissetme halini ciddi şekilde azalmaktadırlar (1).

Tablo-2: Fonksiyonel gastrointestinal hastalık düşünülen bir çocukta alarm bulguları:

<ul style="list-style-type: none">• Hastanın yaşının beşten küçük olması
<ul style="list-style-type: none">• Eşlik eden ateş, istemsiz ağırlık kaybı, eklem problemleri, yineleyen ağız ülserleri olması
<ul style="list-style-type: none">• Yutma güçlüğü
<ul style="list-style-type: none">• Safralı ya da kanlı kusma
<ul style="list-style-type: none">• Çocuğu uykudan uyandıran gece yakınmaları olması
<ul style="list-style-type: none">• Sürekli sağ üst ya da sağ alt kadranda ağrısı olması
<ul style="list-style-type: none">• Dizüri, hematüri ya da yan ağrısı
<ul style="list-style-type: none">• Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı, peptik ülser ya da çölyak hastalığı bulunması
<ul style="list-style-type: none">• Büyüme geriliği, ergenlikte gecikme
<ul style="list-style-type: none">• Sarılık ya da ciltte solukluk olması
<ul style="list-style-type: none">• Fizik muayenede organomegali varlığı
<ul style="list-style-type: none">• Perianal hastalık (cilt katlantıları, fissür ya da fistüller)
<ul style="list-style-type: none">• Dışkıda gizli ya da bariz kan olması
<ul style="list-style-type: none">• Lökosit sayısında ve eritrosit sedimentasyon hızında artış
<ul style="list-style-type: none">• Anemi ve hipoalbuminemi

Epidemiyoloji:

Tekrarlayan karın ağrısı okul çağı çocuklarında yaygın bir şikayet olup, genel olarak %13-17 oranında görülmektedir (8). Karın ağrısıyla ilişkili FGİH’lar Amerika ve Avrupa’da okul çocuklarının % 0.3-19’unda görülmekte olup pediatristlere başvuruların en sık nedenlerinden biridir (9). Çocukluk

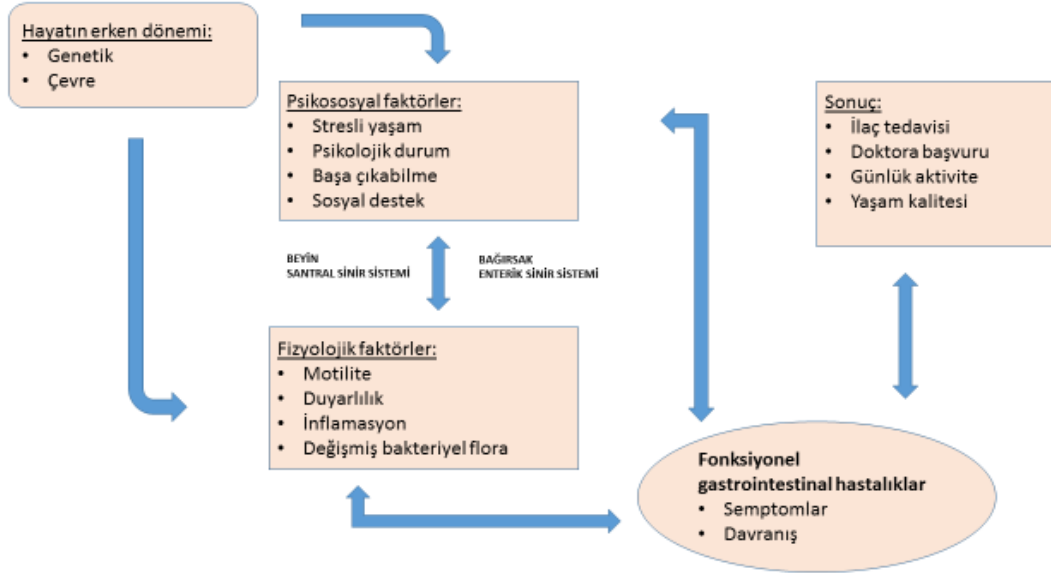
döneminde kız ve erkeklerde görülme sıklığı birbirine eşitken ergenlik döneminde kızlarda İBS sıklığı artmaktadır. Roma III kriterleri kullanılarak 1.805 Sri Lanka'lı okul çocuğunda yapılan bir çalışmada karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ların oldukça yaygın olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre FKA, İBS, FD ve abdominal migren sırasıyla %9.7, %4.9, %0.6, %1.9 olarak bulunmuştur (10). Kolombiya'da yapılan bir çalışmada karın ağrısı ile ilişkili FGİH sıklığı çocuklarda %27.9 olarak bulunmuş, FKA %2.4, İBS %5.1, FD%2.4, abdominal migren %1.6 olarak saptanmıştır (11).Türkiye'de bir çocuk gastroenteroloji kliniğine bir yıl içinde karın ağrısı yakınmasıyla başvuran 135 çocuğun incelendiği bir çalışmada %59'unda karın ağrısıyla ilişkili FGİH saptanmıştır. Bunlardan 47'si (%59) FD, 18'i (%22) FKA, 11'i (%14) İBS ve 4'ü (%5) karın migreni olarak bulunmuştur (5).

Patofizyoloji:

Yapısal (organik) hastalıklar klinisyenler ve patologlar tarafından tanımlanabilmesine ve tanı sırasında medikal olarak tedavi edilebilmesine rağmen, 'fonksiyonel' olarak tanımlanan yapısal olmayan semptomlar belirsiz olarak kalmakta, açıklanabilmesi ve tedavi edilmesi daha az ikna edici olmaktadır (12). Karın ağrısı ile ilişkili FGİH'ların patofizyolojisi halen açık değildir.

Şekil-1'de fonksiyonel gastrointestinal (Gİ) semptomlar ve klinik sonuçlar ile psikososyal ve fizyolojik faktörler arasındaki ilişki gösterilmektedir. Hayatın erken dönemindeki genetik, çevresel faktörler; istismar, major kayıplar gibi ailesel faktörler, geçirilen enfeksiyonlar, bireyin psikososyal gelişimi, psikolojik durumu, strese duyarlılık, stresle başa çıkabilme gibi etkenler bağırsak disfonksiyonuna duyarlılığı arttırabilmekte; abnormal motilite, değişen mukozal immünite ve bağırsak florasına ve viseral hipersensitiviteye neden olabilmektedir (12). Ayrıca, 'beyin-bağırsak' aksının karşılıklı olarak birbirlerinden etkilenimi hastalığın patogenezinde önemlidir. Bu nedenle, FGİH'lar psikososyal faktörler ile değişen bağırsak fizyolojisi ve 'beyin-bağırsak' etkileşimlerinin sonucu olarak ortaya çıkan bir klinik durumdur (13). Örneğin; bakteriyel gastroenterit veya başka bir bağırsak hastalığı olan bir kişide beraberinde psikosyal problemler

yoksa, stresle başa çıkabilme yeteneği iyi ise hastalık sonrası klinik sendrom (gastroenterit sonrası irritabl bağırsak sendromu veya dispepsi) gelişmez iken, artmış yaşam stresi, istismar veya stresle başa çıkabilme yeteneği zayıf olan başka bir kişide hastalık sonrası klinik sendrom gelişebilmekte, sıklıkla doktora başvurmakta ve genellikle tedavi cevapları zayıf olmaktadır (14-16).



Şekil-1: Fonksiyonel Gİ semptomları ve klinik sonuçları ile psikososyal ve fizyolojik faktörler arasındaki ilişki.

Genetik faktörler:

Genetik faktörler birçok farklı yol ile FGİH'ların patogenezinde rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda bazı İBS hastalarında düşük düzeyde saptanan IL-10'un (anti-inflamatuvar sitokin) bağırsaktaki nöral sensitiviteyi etkileyerek (17), serotoninin geri alımını sağlayan taşıyıcı nörotransmitterdeki polimorfizm 5-HT nörotransmitter seviyesini veya 5-HT'ni bloke eden ajanlara cevabı etkileyerek (18,19), g-protein polimorfizminin SSS ve bağırsak ile ilişkili hareketlerin herikisini etkileyerek (20), alfa-2-adrenoreseptör polimorfizminin bağırsak motilitesini değiştirerek etkilediği gösterilmiştir (21). 7p22.1 kromozomundaki bir lokusun kesin olarak İBS gelişiminde etkili olduğu erişkin çalışmalarında gösterilmiştir. TNFSF15 polimorfizminin hem konstipasyon dominant İBS, hem de diyare dominant İBS ve postenfeksiyöz

İBS ile birlikteliği saptanmıştır (22,23). Örneğin tek yumurta ikizlerinde İBS konkordansı %17, ayrı yumurta ikizlerinde ise %8'dir (24).

Aile öyküsü:

Ebeveynlerden birisinde İBS olmasının çocukta İBS görülme olasılığını artırdığı, sosyal öğrenme ve ailelerin eğitim şeklinin FGİH'ların gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (24). FGİH'lı çocukların aile üyelerinde yineleyen karın ağrıları ve migren baş ağrılarının daha sık görüldüğü de vurgulanmıştır; hastalar genellikle tıbbi yakınmaları fazla olan 'ağrılı ailelerden' gelmektedirler.

Hayatın erken dönemindeki olaylar:

İnek sütü protein allerjisi, pilor stenozu, umbilikal herni onarımı, Henoch-Schönlein purpurası gibi durumlar çocuklarda visseral hiperaljezi ve karın ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (25-27). Bu süreç ile ilişkili olası mekanizmalar, spinal nöronların duyarlılığındaki artış, bozuk stres yanıtı, limbik inhibitör kontrol mekanizmalarında değişiklikler olarak ileri sürülmüştür (28).

Psikolojik faktörler:

Psikolojik stresin çocuklarda FGİH'ların gelişiminde bir risk faktörü olduğu uzun zamandır bilinmektedir (29-31). Çocuklarda en iyi arkadaşından ayrılma, sınav başarısızlığı, ebeveynlerin işten ayrılması veya hastaneye yatışı veya çocuk istismarı (fiziksel, duygusal, cinsel) stres faktörü olabilmektedir. Depresyon ve anksiyetenin FGİH olan çocuklarda sağlıklı çocuklara göre çok daha sık olduğu gösterilmiştir (32-34).

Hayvan çalışmalarında stresin visseral hipersensitivite, dışkılama değişiklikleri, intestinal mukozal disfonksiyon, hipotalamopituitar-adrenal aks disfonksiyonu, intestinal mikrobiyotada değişikliğe yol açtığı gösterilmiştir (35-39).

Psikolojik stres, sağlıklı bireylerde Gİ fonksiyonları etkilemekte ve semptomlara yol açmaktadır, ancak FGİH olan kişilerde bu etkileri daha büyük olmaktadır. Kişinin başa çıkabilme yeteneği, sosyal desteği, ailenin ve kişinin psikososyal durumu ve gücü hastalıkla ilgili sorunları palyatif olarak

azaltabilmektedir. Ayrıca FGİH'ların kendisi psikososyal sonuçlara neden olabilmektedir, kişinin iyilik halini ve yaşam kalitesini etkileyebilmektedir.

Motilite bozuklukları:

Sağlıklı kişilerde emosyonel veya çevresel stres özofagus, mide, ince barsak ve kolonda motilite artışına yol açabilmektedir (41-43). Çalışma serilerinde rekürren karın ağrısı ve karın ağrısı ile ilişkili FGİH'lar ile bu hastalardaki antral gastrik motilitedeki anormal fizyolojik değişiklikler gösterilmiştir. Noninvasiv ultrasonografik yöntem kullanılarak RAP, FKA, İBS'li hastalarda antral motilitenin zayıfladığı ve likitlerle gastrik boşalmanın uzadığı bulunmuştur (44-46). Gastrik boşalma zamanı, FKA ve FD'li hastalarda semptomların şiddetiyle belirgin negatif korelasyon göstermektedir (45,46).

Proksimal midenin en önemli fizyolojik fonksiyonu yemeğin iletimini sağlamaktır. Erişkin FD hastalarda yemeğin iletimindeki değişiklikler olası patofizyolojik mekanizma olarak saptanmıştır.FD'li çocuklarda solid gıdalarla bu anormal gastrik iletim gösterilmiştir (47,48).

Mide musküler aktivitesi gastrik elektriksel aktivite ile değerlendirilebilmekte, FAP ve FGİH larda anormal gastrik myoelektriksel aktivite olabilmektedir. FD çocuklardaki bu anormal elektriksel ritim (taşigastri, bradigastri) birçok çalışmada gösterilmiştir (49,50).

Viseral hipersensitivite:

Viseral hipersensitivite, birçok FGİH'ta (örneğin; özofagus orijinli fonksiyonel göğüs ağrısı, epigastrik ağrı sendromu, İBS, fonksiyonel karın ağrısı sendromu) gastrointestinal motilite ile ağrı arasındaki ilişkiyi zayıfda olsa açıklamaya yardımcı olmuştur. Bu hastaların bağırsağın balon ile distansiyonunda daha düşük ağrı eşliğine sahip olduğu (viseral hiperajeksi), normal intestinal fonksiyona bile artmış sensitivite gösterdiği (örneğin, allodinia) ve visseral ağrının somatik ileti alanının artmış olabileceği belirtilmektedir (51,52). Kolonda tekrarlanan balon dilatasyonlarının ağrının şiddetini giderek arttırdığı ve bunun FGİH olan hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun ve daha şiddetli seviyelerde saptandığı gösterilmiştir (53).

Hipersensitivite ve sensitizasyonun mukozal inflamasyon (54), enterik sinirlere yakın olan mast hücrelerinin degranülasyonuna (55), artan seratonin aktivitesine (56,57), infeksiyonlar ve değişen bakteriyel mikrobiotaya (58,59) bağlı olarak myenterik plexus ve barsak mukozasında değişen reseptör sensitivitesine bağlı olabileceği belirtilmiştir:

İntestinal mukozanın inflamasyonu:

Neredeyse 15 yıldır araştırmacılar enterik mukozadaki veya nöral plexustaki artmış inflamasyonun semptomların gelişmesini tetiklediğini ileri sürmektedir (60). Ancak yalnızca birkaç yıl önce İBS hastalarının yaklaşık yarısında aktive olmuş mukozal inflamatuvar hücreler gösterilmiştir (54). Yapılan çalışmalarda İBS veya dispepsisi olan hastaların yaklaşık üçte biri semptomlarının akut enterik bir infeksiyon sonrasında başladığını belirtmiş ve bu hastaların %25 kadarında izleminde İBS benzeri veya dispepsi semptomlarının geliştiği (61,62), histopatolojik olarak mukozalarında inflamatuvar hücrelerin ve inflamatuvar sitokin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (15,63). Başka bir çalışmada FD şüphesi olan çocukların %71'nin duodenal biyopsilerinde eozinofili saptanmıştır (64).

Mast hücre disfonksiyonu ve 5-hidroksitriptamin (serotonin):

5 hidroksitriptamin (5-HT) beyin-bağırsak aksında önemli bir kimyasal bileşendir (65). 5-HT, intestinal mukozada enterokromaffin hücrelerden salınıp, etkisi 5-HT selektif reuptake transporter taşıyıcı reseptör (SERT) ve organik katyon transporter-1 (OKT) tarafından düzenlenmektedir (66). Çocuklarda yapılan bir çalışmada fonksiyonel dispepsi ve İBS olan hastalarda gastrik ve kolonik mukozada enterokromofin hücre artışı gösterilemese de, İBS'li hasta grubunda kolonik mukozada 5-HT içeriğinin arttığı gösterilmiştir (67).

Bakteriyel flora:

İBS'si olan bazı hastalarda bakteriyel aşırı çoğalmanın gösterildiği bir çalışmayla değişen bakteriyel floranın İBS semptomlarının gelişmesine etki ettiği görüşü ilgi odağı olmuştur (68). İBS semptomlarının *Bifidobacter infantis* 'e cevap olarak düzeldiği bir çalışmada beraberinde değişen IL-10/IL-12 oranı saptanmış, sağlıklı kişilere göre İBS'li hastalarda daha fazla lokal inflamatuvar

sitokin salgıladığı gösterilmiştir (69). Başka bir çalışmada ise İBS veya fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda anormal bakteriyel fermantasyon prevelansının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4). Karın ağrısı dominant FGİH'larda mikrobiotadaki bakteriyel dengedeki değişikliklerin viseral algıyı, bağırsak motilitesini, intestinal gaz üretimini ve metabolitleriyle birlikte bağırsak permeabilitesini değiştirerek etki edebileceği belirtilmektedir (70,71).

SSS-ENS yoluyla beyin-barsak etkileşimi:

Gastrointestinal kanalda bağırsak duvarında yer alan miyenterik ve submukozal pleksuslar bağırsağın motilitesinin düzenlenmesi ve duyuşal uyarıların algılanması ve salgı işlevlerinin yerine getirilmesinde rol oynarlar. Bu pleksuslarla birlikte interstisyel Cajal hücreleri bağırsak kasılmalarını kontrol ederler. Ara nöronlarla birbirine bağlanan tüm bu yapılar enterik sinir sistemini (ESS) oluşturur. ESS, santral sinir sistemi (SSS)'nin kontrolündedir. Birçok sağlıklı kişi için stresli durumlarda gastrointestinal yakınmaların ortaya çıkması sık rastlanan bir durumdur.

ESS ve beyin kimyasal haberleşme için birçok taşıyıcı molekül kullanmaktadır, son yıllarda bir nöro-iletici olarak ortaya çıkan serotoninin İBS patogeneğinde rolü olduğu ileri sürülmekte ve bazı tedaviler bu molekül üzerinde geliştirilmeye çalışılmaktadır (12). FGİH olan kişilerde çevresel uyarılara karşı artmış motor ve duyuşal reaktiflik olduğu, strese bağlı bağırsak reaktivitesinin nörokimyasal olarak kortikotropin salgılatıcı hormon düzeyinin artmasıyla birlikte olduğu gösterilmiştir (72-74).

Postenfeksiyöz nedenler:

Erişkin çalışmalarında akut gastroenterit enfeksiyonu sonrası İBS gelişebildiği belirtilmiştir (75). Genetik predispozisyon, akut inflamasyon sırasında serotonin metabolizmasındaki değişiklikler, enterik sinirlerde sensitivite, gastrointestinal yolakta artmış immnoaktivasyon ve değişen mikrobiyota olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (76).

Tanımlar ve tanı ölçütleri:

Tekrarlayan karın ağrısının bir tanı değil tanımlama olduğu unutulmamalıdır. Tekrarlayan karın ağrısının birçok organik ya da fonksiyonel bozukluğun sonucunda ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Günümüzde kullanılmakta olan FGİH ile ilgili tanımlamaların, karın ağrısıyla ilişkili FKA ve FD için geçerli olan tanı kriterleri, pediatrik Roma komitesinin 2006 yılında yayımlamış oldukları Roma III ölçütlerinde belirlenmiş olup Tablo-3 ve Tablo-4 'de verilmiştir.

Tablo-3: Çocukluk dönemi fonksiyonel karın ağrısı tanı ölçütleri*

- Epizodik veya sürekli karın ağrısı
- Diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar için tanı ölçütlerinin yetersiz olması
- Hastanın yakınmasını açıklayacak inflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir hastalık olmaması

**Belirtilen ölçütlerin tamamı karşılanmalı ayrıca yakınmanın tanıdan önceki son iki ay boyunca haftada en az bir kez olması gereklidir.*

Tablo-4: Çocukluk dönemi fonksiyonel dispepsi tanı ölçütleri*

- Üst karın bölgesinde (göbeğin üzerinde) persistan veya tekrarlayan ağrı ve rahatsızlık hissi
- Dışkılamayla rahatlamayan veya dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamında değişiklik ile ilişkili olmayan ağrı ya da rahatsızlık hissi
- Hastanın yakınmasını açıklayacak inflamatuvar, anatomik, metabolik, ya da neoplastik bir süreç olmaması”

**Yukarıdaki ölçütlerin tamamı karşılanmalı ayrıca yakınmanın tanıdan önceki son iki ay boyunca haftada en az bir kez olması gereklidir.*

Karın ağrısı ile ilişkili FKA ve FD çalışmamızın ana gruplarını oluşturmakta olup hastalarımız bu tanı ölçütleriyle çalışmaya alınmıştır.

FGİH' lar içerisinde tanımlanan diğer hastalıklar Tablo-5 ve Tablo-6' da verilmiştir.

Tablo-5: Çocukluk dönemi irritabl bağırsak sendromu tanı ölçütleri:*

Aşağıdakilerin her ikisi de bulunmalıdır

1. Karında rahatsızlık hissi (ağrı olarak tanımlanamayan rahatsızlık verici bir his) ya da ağrının zamanın en az %25'inde aşağıdakilerden en az iki ya da daha fazlasıyla ilişkili olması gereklidir:
 - a. Dışkılama ile rahatlama
 - b. Dışkılama sıklığındaki değişikliklerle birlikte yakınmaların başlaması
 - c. Dışkı kıvamındaki değişikliklerle birlikte yakınmaların başlaması

2. Hastanın yakınmasını açıklayacak inflamatuvar, anatomik, metabolik, ya da neoplastik bir süreç olmaması

* Yukarıdaki ölçütlerin tamamının karşılanması ayrıca yakınmanın tanıdan önceki son iki ay boyunca haftada en az bir kez olması gereklidir.

Aşağıdaki belirtiler İBS'yi destekler:

1. Anormal dışkılama sıklığı (günde üç kereden fazla ya da haftada üç kereden az)
2. Anormal dışkı kıvamı (sert ya da sulu/cıvık)
3. Anormal dışkılama (ıkınma, sıkışma hissi, yetersiz boşalma hissi)
4. Dışkıda mukus varlığı
5. Karında distansiyon ve gaz hissi

Tablo 6: Çocukluk dönemi karın migreni tanı ölçütleri*

Aşağıdakilerin hepsi bulunmalıdır

- Bir saat ya da daha uzun süren, ataklar şeklinde seyreden; şiddetli, akut periumblikal ağrı
- Ataklar arasında haftalar ya da aylar boyunca normal sağlıklı durumun sürmesi
- Günlük aktiviteleri etkileyecek şiddette ağrı olması
- Ağrı aşağıdakilerden iki ya da daha fazlasıyla birlikte:
 1. İştahsızlık
 2. Bulantı

3. Kusma
4. Baş ağrısı
5. Fotofobi
6. Solukluk

- Hastanın yakınmasını açıklayacak inflamatuvar, anatomik, metabolik ya da neoplastik bir süreç olmaması

**Yukarıdaki ölçütler son 12 ayda iki ya da daha fazla kez yerine gelmiş olmalı*

Klinik değerlendirme:

FGİH'ların tanısında sık görülen organik nedenleri dışlamak için ayrıntılı öykü ve fizik muayene gereklidir. FGİH düşünülen hastalarda alarm bulgularının değerlendirilmesi önemlidir. Öykü, hastanın gelişim yaşına uygun olarak, mümkünse kendisinden alınmalıdır. Yakınmaları çocuğun kendi ifadeleriyle dinlemek, ailenin çocuk üzerindeki etkisini en aza indirmek açısından önemlidir (77).

Ağrının yerini çocuğun kendi el ya da parmağıyla göstermesi istenmelidir. Ağrının şiddeti, sıklığı ve süresi sorgulanmalıdır. Ağrıya eşlik eden belirtiler ve çocuğu gece uykudan uyandıran ağrısının olup olmadığı sorgulanmalıdır. Gece uykudan uyandıran karın ağrısı genellikle organik bir patolojiye eşlik eder. Karın ağrısının periyodik olup olmadığı ve birlikte olan vazomotor değişiklikler, bulantı ve kusma sorgulanmalıdır. Ebeveynlerde migren baş ağrısının olması ve çocukta da karın migrenini düşündüren fakat ölçütleri tam karşılamayan sorgulama olası karın migrenini akla getirir (77).

Karın ağrısı ile FGİH'ların çeşitli psikolojik problemlerle yüksek derece birlikteliğinin olması nedeniyle, öyküde çocuğun psikolojik durumuna ait ipuçlarının değerlendirilmesi ve klinik olarak şüpheniildiğinde psikiyatrik açıdan profesyonel destek alınması gereklidir (1).

Fizik muayenede, çocuğun boy ve ağırlığı ölçülerek standart bir büyüme eğrisi ile değerlendirilmelidir, büyüme geriliğinin olmaması FGİH'lar açısından destekleyici bir bulgudur. Karın muayenesine başlamadan önce karında distansiyon, stria, genişlemiş damar varlığı ya da skar dokusunun

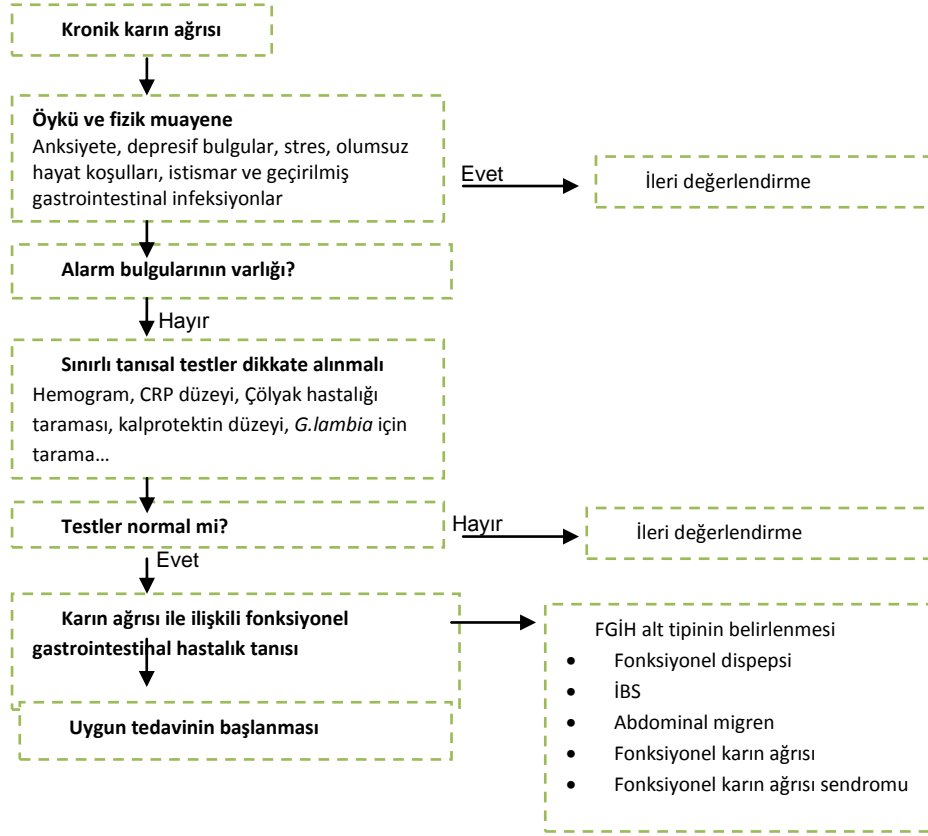
olup olmadığına dikkat edilmelidir. Bağırsak sesleri dinlenmeli, artmış ya da azalmış barsak seslerinin varlığı araştırılmalıdır. Karın palpasyonu önce yüzeysel, ardından derin palpasyon olacak biçimde yapılmalıdır. Karnın tüm kadrantları kitle açısından muayene edilmeli, karaciğer ve dalak muayenesinde organomegali ve hassasiyete dikkat edilmelidir. İdrar yoluyla ilgili sorunları saptamak için suprapubik bölgede, yan karın bölgesinde ve kostokondral bölgede hassasiyet olup olmadığı değerlendirilmelidir. Perianal bölge fistül, fissür, ya da cilt katlantıları açısından muayene edilmeli ve rektal tuşeyle muayene tamamlanmalıdır. Rektal tuşenin ağrılı olup olmadığı, anal sfinkter tonusu, rektum genişliği, rektumda dışkı varlığı ve kıvamına dikkat edilmelidir (77).

Laboratuvar değerlendirme:

Fonksiyonel karın ağrısı ile organik karın ağrılarını net olarak birbirinden ayıracak nitelikte laboratuvar testlerine ilişkin yeterli kanıt olmasa da, genel olarak idrar, kan ve dışkı analizi sıklıkla klinisyenler tarafından önerilmektedir (78). Özellikle yapılan çoklu testler spesifik olmayan sonuçlara yol açmakta ve bu sonuçların hastalığın semptomlarıyla ve kliniğiyle ilişkisi olmamakta, kafa karışıklıklarına, ileri testlere ve prosedürlere yol açmaktadır (79). Sınırlı ve nedene yönelik tarama protokolleri genellikle tam kan sayımı, C- reaktif protein düzeyi ve çölyak taramasını içerir.

Tekrarlayan karın ağrısı olan hastalarda aynı zamanda *H.pylori* enfeksiyonu bulunabilmektedir. Ancak bu bulgu ile *H.pylori* enfeksiyonu olan çocukların *H.pylori* enfeksiyonu olmayan çocuklara göre daha fazla sıklıkla karın ağrısının olduğu sonucu çıkarılmamalıdır (80). Ülkemizde ergenlik döneminde dahi *H.pylori* enfeksiyonu ve gastriti oldukça sıktır. *H. Pylori* ve semptom ilişkisi üzerine yapılan birçok çalışma enfeksiyon varlığıyla spesifik gastrointestinal belirti arasında ilişki bulunmadığını açıkça ortaya koymaktadır (1).

Çocuklarda fonksiyonel karın ağrısına tanısasal algoritma ile ilgili şema Şekil-2’de verilmiştir.



Şekil-2: Çocuklarda fonksiyonel karın ağrısında tanısasal algoritma.

Radyolojik ve endoskopik testler:

Yapılan çalışmalarda rutin ultrasonografinin karın ağrısı olan çocuklarda tanısasal değerinin olmadığı gösterilmiştir (77). Tekrarlayan karın ağrısı olan 644 çocuğun incelendiği retrospektif bir çalışmada, ancak %2 oranında ultrasonografide anormal abdominal bulgular saptanmıştır.

Kronik karın ağrısı olan 290 çocuğun değerlendirildiği prospektif bir çalışmada özofagogastroduodenoskopinin diagnostik değeri %38 olarak gösterilmiştir (81). FD’li çocuklarda anormal endoskopi oranı %6.3 saptanmıştır (82). Tekrarlayan veya kronik karın ağrısı olan atipik klinik bulguları ve alarm semptomları çocuklarda ultrasonografi ve

özofagogastroduodenoskopi tanısal çalışma için göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi stratejileri:

Karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ların tedavisi ebeveynlere ve çocuğa tanıyı anlatmakla başlar. Roma III kriterleri hekimleri, geniş kapsamlı diagnostik testler yaparak organik karın ağrısı nedenlerini dışlamaktansa, karın ağrısı ile ilişkili FGİH tanısı koyma konusunda cesaretlendirmektedir. Sosyal ve psikolojik komorbidite olan vakalarda mültidisipliner yaklaşım gereklidir. Tedavinin öncelikli amacı ağrının tamamen eredike edilmesi değil, mümkün olduğunca kontrol altına alınarak çocuğun normal hayatına devam etmesi, düzenli okul devamlılığının, normal uykusunun ve ders dışı aktivitelere katılımının sağlanmasıdır.

Hekimin aktif, dinleyici yaklaşımı ve tedavi konusundaki cesaretlendirici tavırları hastanın tedavi girişimlerine olan cevabını ve inancını arttırmaktadır (83). Ayrıca ailenin endişeli davranışlarının (özellikle anksiyete ve kaygıyı gösteren) çocuğun tedaviye cevabını negatif olarak etkileyebildiği aileye anlatılmalıdır (84). Semptomların persiste etmesi ve çocuğun iyilik halinin ciddi olarak bozulması durumunda farmakolojik veya non-farmakolojik tedaviler göz önünde bulundurulmalıdır.

Farmakolojik tedavi:

Karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ların tedavisine ilişkin kanıtlar çok sınırlıdır ve bu konuda çok az plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Tedavide kullanılan ajanlar antispazmotik, antidepressan, antireflü, antihistaminik ve laksatif ajanları içermektedir. Fonksiyonel hastalıkların tedavisinde plasebonun önemli bir yeri olduğu unutulmamalıdır.

Plasebonun rolü:

Birçok çalışmada güçlü bir plasebo cevabı görülmüştür (85,86). Araştırmacılar plasebonun ailenin ve çocuğun yüksek beklentilerini etkilediğini, hekim ile aile arasında düzenli bir bağlantı sağladığını hipotez etmişlerdir. Ayrıca hekimin aktif, dinleyici ve cesaretlendirici tavrının hastanın hem tedaviye hem de plaseboya cevabını olumlu etkilediği bilinmektedir

(87,88). Hekim hastaya hangi tedaviyi reçete ederse etsin tedavi şansının %50 oranında olduğunu akılda bulundurmalıdır (85,86).

Antispazmotikler:

Antispazmotik ajanların gastrointestinal yolakta düz kaslardaki spazmı azaltarak, karın ağrısını geriletmeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu ajanlar erişkinlerde İBS'de etkilidirler (89).

Antidepressanlar:

Trisiklik antidepressanlar (TCA) ve 5-HT geri alım inhibitörleri gibi ajanlar, karın ağrısı ile ilişkili FGİH'ların tedavisinde kullanılmaktadır (90). Amitriptilin (TCA) etkisini, öncelikle merkezi ve periferik antinöseptif yollarda ağrı toleransını arttırarak ve düşük dozlarda kullanıldığında antikolinergik etkisiyle göstermektedir (91).

Pediyatrik karın ağrısı ile ilişkili FGİH'da 5-HT geri alım inhibitörleriyle yapılan iki çalışma mevcuttur ve her ikisi de citalopram ile yapılmıştır. İlk çalışma rekürren karın ağrısı olan 25 çocuk hastada yapılmış, hastaların 12 haftalık tedavi sonrası karın ağrısı, anksiyete, depresyon ve somatik belirtilerinde başlangıç durumlarına göre belirgin iyileşme saptanmıştır (92). Ancak randomize plasebo kontrollü 115 fonksiyonel karın ağrılı çocuğun değerlendirildiği başka bir çalışmada 4. ve 12. haftalarda tedavi cevapları arasında plasebo ile sitolapram alan grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (93).

Antireflü ajanları

Çocuklarda proton pompa inhibitörlerinin FKA üzerine etkisi ile ilgili yapılan bir çalışma yoktur, ancak erişkinlerde proton pompa inhibitörlerinin non-ülser dispepside dispeptik semptomları belirgin azalttığı gösterilmiştir (94). H₂ reseptör antagonistlerinin gastrik asit sekresyonunu baskılayarak dispeptik hastalarda bir miktar iyileşme sağlayabileceği düşünülmektedir.

Antihistaminik ajanlar

Antihistaminik bir ajan olan siproheptadinin olası Ca kanal blokeri ve anti-5 HT etkisi mevcuttur. Siproheptadinin bu anti-5 HT etkisi nedeniyle pediyatrik karın ağrısı ile ilişkili FGİH'da faydalı olabileceği düşünülmektedir (1). Bununla ilişkili olarak çift-kör plasebo kontrollü yapılan bir çalışmada 2

hafta süreyle siproheptadin alan 29 FKA'lı pediatrik hastada karın ağrısının şiddeti ve sıklığında belirgin azalma gösterdiği saptanmıştır (95).

Laksatifler

Erişkinlerde laksatiflerin kabızlık baskın İBS de etkili olduğu bildirilmişse de, çocuklarda karın ağrısıyla ilişkili FGİH'da etkili olduğunu gösteren plasebo kontrollü bir çalışma yoktur (96).

Nonfarmakolojik tedavi

Diyet önerileri

Besinlerin karın ağrısıyla ilişkili FGİH'ları tetikleyebileceği bilinmektedir. Ancak hangi spesifik besin içeriğinin semptomları tetiklediğini belirlemek güçtür. Karbonhidratların malabsorpsiyonu ve intoleransı altta yatan neden olarak suçlanmaktadır. Kolonik mikrobiota tarafından fermente edilen sindirilmemiş karbonhidratlar, karın ağrısı, şişkinlik, karın gurultusu, gaz, diyare gibi karbonhidrat intoleransı bulgularına neden olmaktadır (97). Bu nedenle fonksiyonel barsak semptomlarının azaltılmasında laktoz en fazla diyet eliminasyonu yapılan karbonhidrattır (98). Ancak laktozun diyetle kısıtlanmasının FKA çocukların semptomlarının giderilmesinde etkili olmadığı gösterilmiştir (99,100).

Son zamanlarda Emilimi yetersiz olan, kısa zincirli fermente oligosakkarid, disakkarid, monosakkarid ve poliyollerin (FODMAP) diyetteki içeriğinin kısıtlanmasının gastrointestinal semptomların giderilmesinde etkili olduğu belirtilmektedir (100).

Diyetteki lifler sindirilmeyen karbonhidratlar olup gastrointestinal sistemin üst kısmında hidrolize ve absorbe edilmezler (101). Liflerin gaz üretimini arttırmak gibi istenmeyen yan etkisi olmasına rağmen, dışkının yumuşaklığını ve kolonik transitini arttırarak bağırsak fonksiyonlarını olumlu yönde etkiledikleri bilinmektedir (101,102). Çocuklarda kronik karın ağrısında liflerin etkinliğinin araştırıldığı 4 çalışmada lif desteğinin etkili olmadığı gösterilmiştir (103-106).

Probiyotikler

Barsak mikrobiyotası direkt olarak motiliteyi, intestinal ağrı modülasyonunu, immün cevabı ve besinlerin işlenmesini değiştirerek intestinal homeostazı etkilemektedir, ancak bakterilerdeki orantısız değişiklikler intestinal homeostazı bozabilmektedir (70). İBS'li erişkin ve çocukların sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında barsak mikrobiotasında farklılıklar olduğu saptanmıştır ve bununla karın ağrısıyla ilişkili FGİH' da probiyotikler ile düzelme sağlanabileceği mantıklı görülmektedir (107,108).

Probiyotikler, FAO/WHO tarafından 2002'de, uygun içerikte verildiği zaman, konakçı sağlığına olumlu katkısı olan, yaşayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (109).

Prebiyotikler, alındıklarında sindirilmeden ince barsaktan geçen ve kolona ulaştıklarında tek bir bakteri veya bakteri grubunu ya da probiyotikleri seçici olarak uyaran, sağlığa yarar sağlayan besin maddeleri olarak tanımlanır (109).

Sinbiyotikler prebiyotik ve probiyotikleri birlikte içeren ürünlerdir.

Pediyatrik randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde plasebo ile karşılaştırıldığında *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ve VSL#3 'ün tedavide belirgin olarak başarılı olduğu saptanmıştır (110) Subgrup olarak incelediğinde özellikle probiyotiklerin İBS' de etkin olduğu belirtilmektedir.

Bilişsel davranışsal terapi

FGİH'ların patofizyolojisinde psikososyal faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle tedavide aile terapisi, relaksasyon, hipnoterapi, bio-feedback, güdümlü imgeleme, bilişsel davranış teknikleri (BDT) gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Hipnoterapi:

Barsak üzerine etkili hipnoterapi, profesyonel bir terapist tarafından trans halini temel alan, telkinler ile intestinal hipersensitiviteyi değiştirmeyi, benliği güçlendirmeyi ve stresi azaltmayı amaçlayan bir terapi yöntemidir (111). Hipnoterapinin gastrointestinal motilite, viseral hipersensitivite,

psikolojik faktörler ve/veya merkezi sinir sistemi üzerinden kombine etkisinin olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (112,113).

Sitokinler

Sitokinler; lenfositler, monositler, iltihabi hücreler ve endotelial hücreler gibi immün sistem hücreleri arasındaki etkileşimleri düzenleyerek aktivitelerini yönlendiren polipeptid yapısında, molekül ağırlıkları 6.000 ile 60.000 kDa arasında değişmekte olan moleküllerdir (114). Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenezi veya tedavisinde sitokinlerin rolü bulunduğunu ortaya koymaktadır (115). Salgılandıkları zaman organizmada sistemik (endokrin), hücre çevresindeki hücrelere (parakrin) veya doğrudan salgılandıkları hücreler üzerine (otokrin) etkili olurlar (116).

Lenfositler tarafından salgılandıkları zaman lenfokinler, monosit ve makrofajlar tarafından salgılandıklarında monokinler, lökositler tarafından salgılandıklarında ise interlökin olarak adlandırılmaktadırlar. Kemokinler makrofaj ve monositleri enfeksiyon noktasına çekebilen sitokinlerdir. Sitokinler fonksiyonlarına göre 5 grupta incelenir (117):

1. Lenfoid hücrelerinin aktivasyon, çoğalması ve farklılaşmasını düzenleyen sitokinler: IL-2-4-5-12-13-14-15-16

2. İmmün cevabı artırmak ya da baskılamak sureti ile regüle eden sitokinler: IL-10 (sitokin sentez inhibitör faktör), TGF β

3. İnflamasyona katılan hücreleri aktive ederek, kemotaksisi sağlayan sitokinler: İnterlökinler (IL-1-5-6-8), interferonlar (IFN α ve IFN γ) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi proinflatuar sitokinler ile RANTES (regulated on activation normally T-cell express and secreted =T hücre regülasyonu) eosinofil ve monosit kemotaksisi, monosit kemoatraktan protein (MCP) 1, 2, 3 (monosit kemotaksisi), eotaksin (eosinofil kemotaksisi), makrofaj enflamatuar proteinler (MIP-1 α , MIP-1 β yoluyla T, B ile NK hücrelerinin kemotaksisi) gibi kemokinler.

4. Kemik iliği yoluyla hematopoietik regülasyonunu etkileyen sitokinler: Granülosit (G-CSF) ve granülosit-makrofaj (GM-CSF) koloni stimulan faktör.

5. Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmalarını sağlayan sitokinler.

Tümör nekrozis faktör (TNF)

Tümör nekrozu faktörü (TNF) birçok hücre tipinde salgılanan 185 aminoasit dizisinden oluşan bir glikoproteindir. TNF geninin, 6. kromozom üzerinde MHC II'de yer aldığı gösterilmiştir. Benzer biyolojik özelliklerde TNF α (kaşeksin) ve TNF β (lenfotoksin) olarak iki formu saptanmıştır (118). TNF α (kaşektin/kaşeksin): Makrofaj ve diğer bazı hücreler tarafından salgılanır. TNF β (lenfotoksin): T lenfositleri tarafından salgılanır.

Tümör nekrozis faktör α

Nötrofiller, aktive lenfositler, NK hücreleri, endotel hücreler ve mast hücreleri tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokindir (119). TNF α 'nın birçok fonksiyonu vardır. IL-1 ile idantiktir. IL-1 ile birlikte ya da ayrı ayrı sistemik inflamasyonun tetiklenmesine ve ateş gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Nötrofil ve monositler için kemotaktiktir. TNF α polimorf nüveli lökosit (PMNL) adheransını ve endotel hücrelerinden interselüler adezyon molekülü (ICAM-I) sentez ve ekspresyonunu arttıran bir sitokindir (120).

İnterferonlar

Virüslere karşı antiviral etkili 21-24 kDa ağırlığında glikoproteinlerdir. İki tip interferon vardır: Birincisi tip-1 IFN olarak da bilinen IFN α ve β , diğer ise tip-2 IFN yani IFN γ 'dır. Her iki interferonun birbirinden farklı, tipe özgül reseptörleri bulunur. IFN α esas olarak miyeloid hücrelerinden, IFN β stromal hücrelerden köken alır (121).

İnterferon γ

IFN γ immün IFN olarak bilinir ve aktive Th1 lenfositlerde, hemen tüm CD8+ T lenfositleri ve NK hücrelerinde yapılır (122). IFN γ mononükleer fagositlerin güçlü aktivatörüdür. Enzim sentezini direkt olarak uyararak, fagositte edilmiş mikroorganizmaların öldürülmesine neden olur. Tümör hücrelerinin makrofajlar tarafından yok edilmesinde TNF kadar etkilidir (123). T ve B lenfositlerini etkileyerek farklılaşmalarından ve nötrofil

aktivasyonundan sorumludur. IFN γ , T hücrelerine antijen sunulmasında da önemli rol almaktadır (124).

İnterlökinler

İnterlökinlerin vücudumuzdaki görevleri ve sayıları tam olarak bilinmemektedir. Her gün bir yenisini eklenerek sayıları artmaktadır. Vücudumuzun immun sistemini düzenleyen sitokinlerin düzeyleri yaşlanmayla azalmakta ve basit bir iltihabi olaydan otoimmun hastalıklara ve kanser gibi birçok hastalığa daha duyarlı hale gelebilmektedir (124).

İnterlökin-10

Aktive Th2 ve B lenfositleri, monosit, keratinositler, mast hücreleri ve Epstein-Barr virüsü ile enfekte hücreler tarafından üretilir. Sitokin sentez inhibitör faktör olarak bilinir (122). Th1 hücrelerinde IL-2 ve IFN γ , Th2 hücrelerinde IL-4 ve IL-5, fagositlerde IL-1 beta, IL-6-8-12 ve TNF α ve NK hücrelerinde IFN γ ile TNF α 'nın sentezini inhibe eder (119). IL-10 eozinofillerin yaşam süresini kısaltarak IgE sentezini azaltır (124).

Transforming growth faktör β

TGF β hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine inhibitör ve stimülatör etkili potent bir immunoregülatördür (125).

TGF β 1 barsaklarda potent bir immunosupresiftir ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek intestinal inflamasyonu ve çeşitli faktörlere (besin allerjileri vb.) duyarlılığı azaltmaktadır (oral tolerans) (126). TGF β , B lenfositlerde IgA izoformuna dönüşümünü uyarır (127). İnvitro ve hayvan deneylerinde IgA sentezi üzerine önemli etkisinin olduğu gösterilmiştir (128).

İnterlökin-13

IL-13, Th2 CD4+ T hücrelerinden üretilen IL-4'e yapıca benzer ve antiinflamatuvar bir etki gösterir. IL-13 etkisi ile monositlerden salınan proinflamatuvar moleküllerin salınımı bloke edilir. Ayrıca IL-13'ün B hücre proliferasyonunda önemli roller oynadığı bildirilmektedir. IL-13'ün aktifleşmesi, makrofajlar üzerinde inhibitör etki yaparak interferon gamayı inhibe eder. Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar (129).

İntestinal mikrobiyotanın immün sistem üzerine etkisi

İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş 1000'in üzerinde genustan oluşan, toplam insan hücre sayısının 10 katı üzerinde mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüsler, funguslar ve birçok ökaryotik mikroorganizma insan mikrobiyotasında yerini almaktadır. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı başta gastrointestinal sistem olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (130).

İntestinal mikrobiyotanın oluşumunda yenidoğanın steril barsak mukozasının uygun ve yeterli başlangıç kolonizasyonu en önemli basamaktır. Yeterli ve uygun kolonizasyonun sağlanması genetik, doğum şekli, beslenme şekli (anne sütü/formüla), ek besinlere geçiş, erken ve yoğun antibiyotik kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Normal kolonizasyon, vajinal yol ile doğum ve ilk 6 ay anne sütü ile beslenme ile yüksek olasılıkla sağlanmaktadır (131). İntestinal kolonizasyon ortalama olarak 12. ile 18. aylar arasında tamamlanmakta ve erişkin tipi floraya dönüşmektedir (130, 131).

İntestinal kolonizasyonun sağlanması sonucu kolonize bakterilerle altındaki epitel ve lenfoid doku arasında simbiyotik bir ilişki kurulur. Bu ilişki, patojenlere ve allerjenlere karşı nonspesifik ve immünolojik (kalıtsal ve edinsel immün cevap) ortaklaşa bir mukozal bariyer oluşumunu sağlar (131). Matür intestinal immün hemoastazisin en önemli bileşeni yararlı kommensal bakterilere ve allerjenlere karşı oral toleransın sağlanmasıdır (130). Prematüre doğum, sezeryan ile doğum, infant dönemde yoğun antibiyotik kullanımı, formüla ile beslenme, erken veya geç ek beslenmeye geçiş gibi durumlar yetersiz, uygun olmayan intestinal kolonizasyona ve disbiyozise yol açmaktadır. Disbiyozis ile immün aracılı ve allerjik hastalıklara yatkınlık oluşmaktadır (132).

Kolonize olan simbiyotik bakteriler çeşitli yollarla epitelyel bariyer fonksiyonlarına katkıda bulunmaktadır. Goblet hücrelerinden mukus

salınımını uyararak intestinal mukozada glikokalix benzeri bariyer tabaka oluşumuna katkıda bulunurlar. İntestinal epitel hücrelerinde tight junction proteinlerinin sentezini uyarırlar. Ek olarak, intestinal epitelyal ve paneth hücreleri uyararak antimikrobiyal molekül (defansin) sentezini artırır ve patojen bakterilerin penetrasyonunu engeller (133).

Kolonize simbiyotik bakterilerin, barsağın immün hücreleri ile olan simbiyotik ilişkileri aynı zamanda doğuştan ve edinsel immün cevapta da rol oynar (133). İntestinal epitel hücreleri, dentritik hücreler ve lenfositlerin hücre yüzeyinde ve sitoplazmasında hafıza reseptörleri bulunmaktadır. Bakterilerin hücre yüzeylerinde ekprese ettikleri veya intestinal lümene sekrete ettikleri moleküller, hafıza reseptörlerini uyarır ve akut, sınırlı bir doğuştan immün cevap oluşturarak patojenlerin epitele penetrasyonuna ve kana yayılmasına engel olurlar (134).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, doğuştan ve edinsel immün cevabın oluşmasında intestinal kolonize bakterilerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (135). Bu etkileşimler intestinal immün homeostasisi sağlamakta ve disbiyozisin engellenmesiyle immün aracılı hastalıkların (allerji, besin allerjisi, atopi, otoimmün hastalıklar) artışı engellenebilmektedir.

Aynı zamanda intestinal homeostasis, T yardımcı hücrelerin antijenlere ve bakterilere karşı toleransını artırır (oral tolerans) (136).

İntestinal mikrobiyotanın, gastrointestinal sistem epitelinin matürasyonu, mukozal bariyeri sağlama, viseral hipersensitivite, intestinal immün cevap, intestinal motilite üzerine etkileri göz önünde bulundurulduğunda FGİH'ların patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu aşamada probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin intestinal mikrobiyota ve disbiyozis üzerine önemli rolü bulunmaktadır. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin intestinal mikrobiyota üzerine etkileri, gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı hastalıklarda kullanımı üzerine pek çalışma yapılmıştır. Probiyotiklerin FGİH'lara etkisi üzerine yapılan çalışmalar göz önüne alındığında daha çok erişkinlerde ve İBS ile sınırlı çalışmalar yapıldığı, hangi mikroorganizmanın, ne kadar dozda, ne kadar

sürede verilebileceği konusunda yeterli bir konsensus oluşmadığı ve ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görölmektedir.

Çalışmamız çocuklarda FGİH'larda hem etyopatogenez hem de yaklaşım konusunda çalışmaların sınırlı olması nedeni ile; FKA ve FD' de hazırlayıcı ve tetiği çeken faktörleri, mikrobiyotayı destekleyen tedavilerin klinik tablodaki ve olası immünpatogenezdeki etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Prospektif olarak, FKA ve FD'si olan çocukların randomize, çift kör plasebo kontrollü olarak başlangıç, sinbiyotik tedavisi sonrasında klinik (sorgulama kartları ve muayene) ve laboratuvar incelemeleri (pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler) ile değerlendirilmesi hedeflendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2014-16/6 numaralı olur kararından sonra Helsinki Deklarasyonu Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine Ocak 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında tekrarlayan karın ağrısı ile başvurup, fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel dispepsi tanısı alan, yaşları 6-18 yaş olan hastalar alındı. Hastalara 2006 Roma III kriterlerinin klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri esas alınarak, tekrarlayan karın ağrısı alarm bulguları olan hastalar dışlanarak, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi tanısı koyuldu.

Roma III, Fonksiyonel karın ağrısı tanı kriteri; En az 2 aydır haftada en az bir kere epizodik veya devamlı karın ağrısı, diğer fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar için yeterli kriterin olmaması ve semptomları açıklayacak herhangi bir enfeksiyöz, inflamatuvar, metabolik, neoplastik vb. organik hastalığın olmaması tanı kriteri kabul edildi.

Roma III, Fonksiyonel dispepsi tanı kriteri; En az 2 aydır haftada en az bir kere üst karın bölgesinde (göbeğin üzerinde) persistan veya tekrarlayan ağrı ve rahatsızlık hissi, dışkılamayla rahatlamayan veya dışkılama sıklığı ve dışkı kıvamında değişikliklerle ilişkili olmayan ağrı ya da rahatsızlık hissi, hastanın yakınmasını açıklayacak inflamatuvar, anatomik, metabolik, ya da neoplastik bir süreç olmaması tanı kriteri olarak kabul edildi.

Dışlama kriterleri:

1-Karın ağrısına yol açabilecek başka organik neden saptanması (idrar yolu enfeksiyonu, gaitada parazit, gastroenterit)

2-Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı

3-Son bir ay içinde proton pompa inhibitörü veya H2 reseptör blokörü kullanımı.

Çalışmamız randomize çift kör plasebo kontrollü çalışma olarak yürütüldü, olgular poliklinik ilk başvuru zamanlarına göre sıra ile sorumlu

hemşire gözetiminde denek grubu (grup 1, n=39) ve kontrol grubu (grup 2, n=41) olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmadan sorumlu doktorun bilgisi dışında Grup 1'deki hastalara günde bir kez sinbiyotik içeren kapsül 8 hafta süre ile kontrol grubuna ise benzer ambalajda olan plasebo (maltodekstrin, aynı miktar) 8 hafta süreyle günde bir kez verildi.

Sinbiyotik olarak kullanılan ürünün her bir kapsülü; *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis*, *hindiba inülin* 100 mg olmak üzere toplam 7×10^9 CFU aktif probiyotik içeren Mamsel Maflor plus kapsülüdür.

Çalışma çift kör kontrollü olarak yapıldığından hastalara sinbiyotik veya plasebo, sorumlu hemşire tarafından verildi ve kaydedildi, ilgili hekim ve hastanın hangi gruba dahil olup sinbiyotik veya plasebo aldığına dair çalışma boyunca bilgisi olmadı.

Her iki gruptaki hastalar, tedavilerinin devamlılığı, klinik durumları, semptomları hakkında tarafımızca haftalık olarak telefonla arandı. Hastalardan karın ağrısının yeri kendilerinin göstermeleri istenerek belirlendi ve gösterdikleri karın bölgesi kayıt edildi. Ayrıca hastalardan tedavinin her haftası için doldurulmak üzere ağrının sıklığını haftada ikiden fazla, haftada iki, haftada bir ve ağrı yokluğu olarak kendilerine uyan şekilde kaydetmeleri, ağrının şiddeti (0= yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli), ağrı nedeniyle okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede ağrı nedeniyle kısıtlama olup olmadığını içeren 8 haftalık kayıt tutulması istendi. Tedavi öncesi kayıtları başvurudan 1 ay önceki ağrının sıklığı (1 haftadaki ağrının olduğu gün sayısı) , ağrının şiddeti (0= yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli), ağrı nedeniyle okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede ağrı nedeniyle kısıtlanma haftalık kayıt yapmaları istenerek elde edildi. Hastalar 8. haftanın sonunda çocuk gastroenteroloji polikliniğinde tekrar muayene edildi, hastalardan tedavinin başarısının değerlendirilmesi için 1'den 100'e kadar puan verilmesi istendi, puanlar hastalara refakat eden ebeveynin ortak kararı ile kaydedildi.

Çalışmanın başlangıcında ve bitiminde proinflamatuvar sitokinler; TNF α , IFN γ ve anti-inflamatuvar sitokinler; IL-10, TGF β , IL-13 serum

düzeylelerine bakılması için biyokimya tüpüne 5 ml kan örneği alındı. TNF α , IFN γ , IL-10, TGF β , IL-13 plazma düzeyleleri fakültemiz İmmünoloji Laboratuvarında; TNF α , IFN γ , IL-10, TGF β için *Boster Human ELİSA*, IL-13 için *Bioscience Human ELİSA* ticari kitleriyle, her bir kit için ticari üreticinin kullanım talimatlarına uygun olarak ve kendi içinde kontrollü çalışıldı. Optik dansite değlerleri 450 nm dalga boyunda, 620 nm referans dalga boyu ile birlikte, *ELİSA microplate* okuyucu (*Sunrise Remote/ Touch Screen, Tecan, Austria*) vasıtasıyla okundu. Sonuç değlerler, standart konsantrasyon değlerleyle lineer korelasyon oluşturularak, her bir sitokin için ayrı kalibrasyonlar eğrileri ile değlendirildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS 16.0 for Windows istatistik programı kullanarak değışkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik değışken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sürekli değışkenler için iki grup arasındaki fark student's t testi ile karşılaştırıldı. Anlamlılık düzeyi, $\alpha = 0.05$ ($p < 0.05$) olarak değlendirildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine Ocak 2015-Mayıs 2015 tarihleri arasında tekrarlayan karın ağrısı ile başvuru, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi tanısı alan, yaşları 6-18 yaş olan hastalar alındı. 2006 Roma III kriterlerinin klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri esas alınarak, tekrarlayan karın ağrısı alarm bulguları olan hastalar dışlandı, fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsisi olan 80 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşları 11.48 ± 3.86 yaş (ort \pm sd) idi. Hastaların 46'sı kız (%57.5), 34'ü erkek (%42.5) idi. Kızların ağırlık Z skoru ortalaması -0.23 ± 0.92 , boy Z skoru ortalaması -0.29 ± 1.09 iken, erkeklerde ağırlık Z skoru ortlaması 0.27 ± 1.22 , boy Z skoru ortlaması -0.20 ± 1.60 bulundu. Hastaların 42'sine (%52.5) fonksiyonel dispepsi, 29'una (%36.2) fonksiyonel karın ağrısı ve 9'una (%11.2) fonksiyonel dispepsi + fonksiyonel karın ağrısı tanısı kondu.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık şikayet hazımsızlık n=47 (%58.8) idi. Başvuru şikayetleri Tablo-7 de verilmiştir.

Tablo-7: Başvuru şikayetleri.

Şikayet	n	%
Hazımsızlık	47	58.8
Mide ağrısı	40	50
Bulantı	37	46.2
Mide yanması	34	42.5
Ağza acı su gelmesi	33	41.2
Geğirme	32	40
Karın şişliği	30	37.5
Ağız kokusu	30	37.5

Karın ağrısının en sık lokalizasyonu periumbilikal n=63 (%78.8) idi. Hipogastrik bölgede ağrı tarifleyen 4 hastamızın hiçbirisinde ürogenital patoloji saptamadık. Karın ağrısı lokalizasyonları Tablo-8' de verildi.

Tablo-8: Karın ağrısı lokalizasyonları.

Ağrı yeri	n	%
Periumbilikal	63	78.8
Epigastrik	13	16.2
Hipogastrik	4	5

Hastaların ortalama ağrı süresi 17.64 ± 18.58 ay olarak bulundu.

Hastaların 49'unda (%61.2) ailede gastroenterolojik yakınma (karın ağrısı, dispepsi, bulantı vb..), 35'inde (%43.8) annede gastroenterolojik yakınma öyküsü mevcuttu.

Hastaların tedavi öncesi ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler incelendi. Ağrı sıklığı haftada ikiden fazla n=49 (%61.2), haftada iki n=14 (%17.5), haftada bir n=17 (%21.2); ağrı şiddetleri incelendiğinde orta n=52 (%65), hafif n=16 (%20), şiddetli n=12 (%15) olarak bulundu (Tablo-9). Günlük yaşamı etkileyen diğer faktörler Tablo-9' da verildi.

Tablo-9: Günlük yaşamı etkileyen faktörler.

Tedavi öncesi	
Ağrı sıklığı (n-%)	
Haftada bir	17-%21.2
Haftada iki	14-%17.5
Haftada ikiden fazla	49-%61.2
Ağrının şiddeti (n-%)	
Hafif	16-%20
Orta	52-%65
Şiddetli	12-%15
Okula devamsızlık (n-%)	31-%38.8
Son 1 ay içinde devamsızlık gün sayısı (ort±sd)	0.95 ± 1.86
Günlük aktivitede kısıtlanma (n-%)	60-%75

Hastaların 39'u (%48.8) sinbiyotik (grup 1), 41'i (%51.2) plasebo (grup 2) alan grupta idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, boy ve ağırlık Z skorları için farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo-10: Grupların cinsiyet, yaş, ağırlık ve boy özellikleri.

	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=41)	p değeri
Cinsiyet (E/K)	18/21	16/25	0.51
Yaş (ort. yıl± sd)	11.90±3.92	11.09±3.80	0.35
Ağırlık Z skoru (ort±sd)	0.11±1.20	-0.13±0.96	0.30
Boy Z skoru (ort±sd)	-0.34±1.44	-0.17±1.21	0.59

Grup 1'de 19 (%23.8), grup 2'de 23 (%28.8) fonksiyonel dispepsi, grup 1'de 17 (%21.2), grup 2'de 12 (%15) fonksiyonel karın ağrısı, grup 1'de 3 (%3.8), grup 2'de 6 (%7.5) fonksiyonel dispepsi+ fonksiyonel karın ağrısı tanılı hasta mevcuttu. Gruplar arasında tanıların dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-10).

Tablo- 11: Gruplara göre tanılar.

Tanı	Grup 1(n-%)	Grup 2(n-%)	p değeri
Fonksiyonel dispepsi	19-%23.8	23-%28.8	0.33
Fonksiyonel karın ağrısı	17-%21.2	12-%15	
Fonksiyonel dispepsi+fonksiyonel karın ağrısı	3-%3.8	6-%7.5	

Şikayetler, ailedeki ve annedeki gastroenterolojik (GE) yakınma öyküsü gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-12). En sık şikayet her iki grupta da hazımsızlık idi.

Tablo-12: Gruplardaki şikayetler, ailedeki ve annedeki GE yakınma öyküsü

Şikayet	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=41)	p değeri
Hazımsızlık (n-%)	20-%42.6	27-%57.4	0.18
Mide ağrısı (n-%)	18-%45	22-%55	0.50
Bulantı (n-%)	19-%51.4	18-%48.6	0.66
Mide yanması (n-%)	17-%50	17-%50	0.84
Ağza acı su gelmesi (n-%)	13-%39.4	20-%60.6	0.16
Geğirme (n-%)	18-%56.2	14-%43.8	0.27
Karın şişliği	17-%56.7	13-%43.3	0.27
Ağız kokusu	17-%56.7	13-%43.3	0.27
Ailede GE yakınma öyküsü	25-%51	24-%49	0.61
Annede GE yakınma öyküsü	17-%48.6	18-%51.4	0.97

Ağrı yeri ve ağrı süresi gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-13).

Tablo-13: Gruplarda ağrının yeri ve süresi.

	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=41)	p değeri
Ağrı yeri (n-%)			
Periumbilikal	29-%46	34-%54	0.59
Epigastrik	8-%61.5	5-%38.5	
Hipogastrik	2-%50	2-%50	
Ağrı süresi (ort±sd)	19.14±16.33	16.21±20.60	0.48

Hastaların tedavi öncesi ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitedeki kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo-14).

Tablo-14: Gruplara göre tedavi öncesi ağrının sıklığı, ağrının şiddeti, günlük yaşamı etkileyen faktörler.

Tedavi öncesi	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=41)	p değeri
Ağrı sıklığı (n-%)			
Haftada bir	5-%6.2	12-%15	0.12
Haftada iki	6-%7.5	8-%10	
Haftada ikiden fazla	28-%35	21-%26.2	
Ağrının şiddeti (n-%)			
Hafif	6-%7.5	10-%12.5	0.22
Orta	29-%36.2	23-%28.8	
Şiddetli	4-%5	8-%10	
Okula devamsızlık (n-%)	13-%41.9	18-%58.1	0.33
Son 1 ay içinde devamsızlık gün sayısı(ort±sd)	0.94 ± 1.94	0.95 ± 1.80	0.99
Günlük aktivitede kısıtlanma (n-%)	29-%48.3	31-%51.7	0.89

Gruplara göre tedavi öncesi IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-15).

Tablo-15: Gruplara göre tedavi öncesi serum sitokin düzeyleri.

Tedavi öncesi (pg/ml)	Grup 1 (n=39) (ort \pm sd)	Grup2 (n=41) (ort \pm sd)	p değeri (ort \pm sd)
IL-13	0.80 \pm 1.18	1.59 \pm 3.42	0.17
IL-10	6.85 \pm 3.76	8.30 \pm 7.74	0.29
IFN γ	1.78 \pm 2.40	2.08 \pm 3.83	0.67
TGF β	698.25 \pm 194.41	683.70 \pm 157.75	0.71
TNF α	2.42 \pm 5.36	1.67 \pm 4.23	0.49

Gruplara göre 8 haftalık tedavi sonrası tam düzelme (%100), grup 1'de 25 (%58.1), grup 2'de 18 (%41.9) olarak grup 1'de grup 2'ye göre daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-16). Şikayetlerde azalma oranı karşılaştırıldığında grup 1'de (80.64 \pm 34.47), grup 2'ye (63.78 \pm 42.24) göre daha fazla idi, sınırda istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.05$), tedaviye yanıtızlık oranları grup 1'de 5 (%6.2), grup 2'de 11 (%13.8), grup 1'de grup 2'ye göre daha azdı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, ($p>0.05$), (Tablo-16).

Tablo-16: Gruplara göre tedavi sonuçlarının karşılaştırılması.

Tedavi cevabı	Grup 1(n=39)	Grup 2(n=41)	p değeri
Şikayetlerde tam düzelme (n-%)	25-%58.1	18-%41.9	0.07
Şikayetlere azalma oranı (ort. \pm sd)	80.64 \pm 34.47	63.78 \pm 42.24	0.05
Tedaviye yanıtızlık (n-%)	5-%6.2	11-%13.8	0.11

Gruplar arasında tedavi sonrası ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-17)

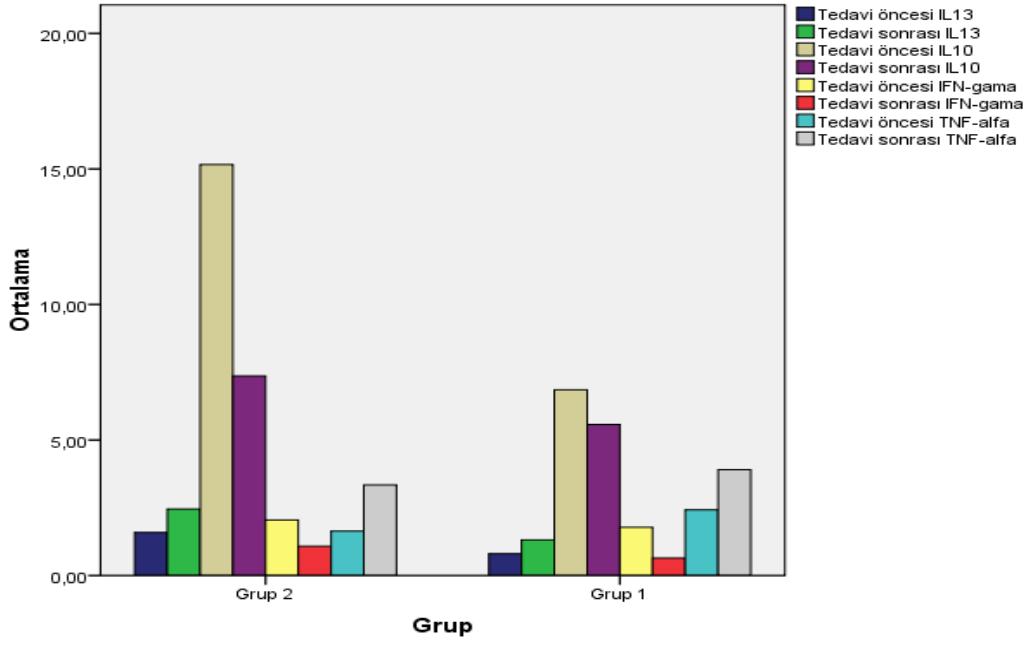
Tablo-18: Gruplara göre tedavi sonrası ağrının sıklığı, ağrının şiddeti, günlük yaşamı etkileyen faktörler.

Tedavi sonrası	Grup 1 (n=39)	Grup 2 (n=41)	p değeri
Ağrı sıklığı (n-%)			
Yok	27-%33.8	23-%28.8	0.24
Haftada bir	6-%7.5	5-%6.2	
Haftada iki	3-%3.8	3-%3.8	
Haftada ikiden fazla	3-%3.8	10-%12.5	
Ağrının şiddeti (n-%)			
Hafif	4-%5	4-%5	0.54
Orta	6-%7.5	9-%11.2	
Şiddetli	2-%2.5	5-%6.2	
Okula devamsızlık (n-%)	3-%3.8	5-%6.2	0.5
Son 1 ay içinde devamsızlık gün sayısı(ort±sd)	0.33 ± 1.36	0.75 ± 2.08	0.28
Günlük aktivitede kısıtlanma (n-%)	5-%6.2	9-%11.2	0.28

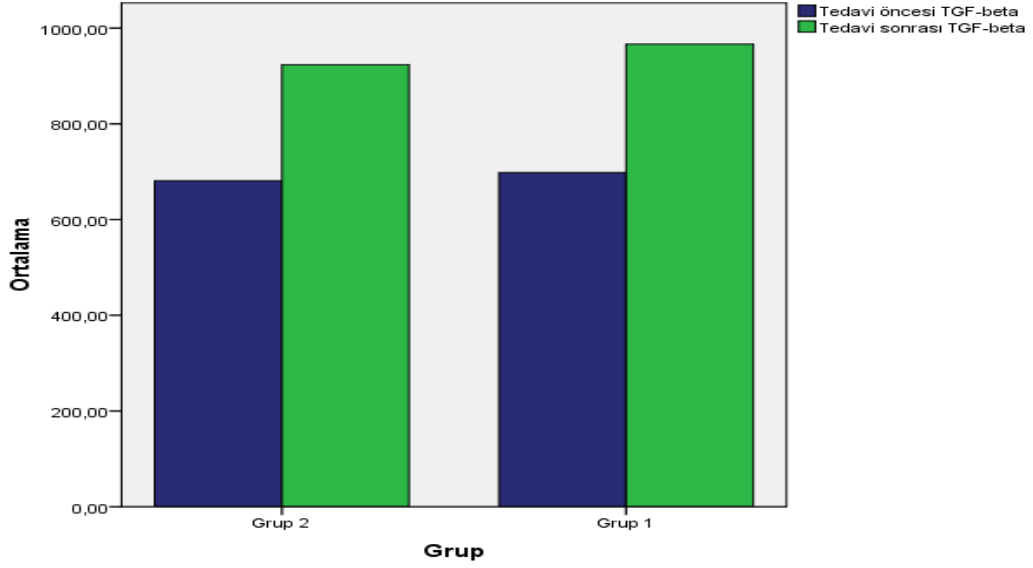
Gruplara göre tedavi sonrası IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-19).

Tablo-19: Gruplara göre tedavi sonrası serum sitokin düzeyleri.

Tedavi sonrası (pg/ml)	Grup 1(n=39) (ort\pmsd)	Grup 2 (n=41) (ort\pmsd)	p değeri (ort\pmsd)
IL-13	1.31 \pm 1.49	2.45 \pm 6.73	0.29
IL-10	5.56 \pm 2.16	7.36 \pm 11.30	0.33
IFN γ	0.64 \pm 1.3	1.08 \pm 2.08	0.24
TGF β	966.41 \pm 174.03	923.51 \pm 134.89	0.22
TNF α	3.90 \pm 10.42	3.34 \pm 6.42	0.77



Şekil-3: Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası IL-13, IL-10, IFN γ , TNF α ortalama serum düzeyleri.



Şekil-4: Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası TGF beta ortalama serum düzeyleri.

Fonksiyonel dispepsi tanısı alan hastalarda tedavi sonrası ağrı sıklığı değerlendirildiğinde, haftada ikiden fazla ağrısı olan olgunun grup 2’de (n=5, %11.9) grup 1’den(n=1,%2.4) daha fazla olduğu görüldü, ancak istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ağrı şiddeti, okula devamsızlık incelendiğinde gruplar arasında belirgin farklılık görülmezken, bu parametreler sayıların yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitedeki kısıtlılık gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (p>0.05), (Tablo-20).

Tablo-20:Fonksiyonel dispepsili hastalarda gruplara göre tedavi sonrası ağrının sıklığı, ağrının şiddeti, günlük yaşamı etkileyen faktörler.

Tedavi sonrası	Grup 1 (n=19)	Grup 2 (n=23)	p değeri
Ağrı sıklığı (n-%)			
Yok	11-%26.2	13-%31	
Haftada bir	5-%11.9	2-%4.8	
Haftada iki	2-%4.8	3-%7.1	
Haftada ikiden fazla	1-%2.4	5-%11.9	-
Ağrının şiddeti (n-%)			
Hafif	4-%9.5	2-%4.8	-
Orta	3-%7.1	6-%14.3	
Şiddetli	1-%2.4	2-%4.8	
Okula devamsızlık (n-%)	2-%4.8	2-%4.8	-
Son 1 ay içinde devamsızlık gün sayısı (ort±sd)	0.33 ± 1.36	0.75 ± 2.08	0.28
Günlük aktivitede kısıtlanma (n-%)	3-%7.1	5-%11.9	0.062

Fonksiyonel dispepsi tanılı hastalarda tedavi sonrası gruplara göre IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo-21).

Tablo-21: Fonksiyonel dispepsili hastalarda tedavi sonrası sitokin düzeyleri.

Tedavi sonrası (pg/ml)	Grup 1(n=19) (ort\pmsd)	Grup 2 (n=23) (ort\pmsd)	p değeri (ort\pmsd)
IL-13	1.65 \pm 1.88	2.30 \pm 5.83	0.64
IL-10	5.74 \pm 2.27	8.81 \pm 14.99	0.38
IFN γ	0.62 \pm 1.09	1.39 \pm 2.66	0.24
TGF β	988.36 \pm 198.74	935.78 \pm 132.15	0.31
TNF α	6.37 \pm 14.39	4.37 \pm 7.73	0.56

Fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarda tedavi sonrası ağrı sıklığı incelendiğinde ağrının yokluğu grup 1’de 16 hastada (%55.2), grup 2’de 7 hastada (%24.2) olarak bulundu, grup 1’de ağrısı olmayan hasta sayısının grup 2’den daha fazla olduğu görüldü ancak bu veriler istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Ağrı şiddeti, okula devamsızlık ve günlük aktivitedeki kısıtlanma sayısal nedenlerle gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Devamsızlık gün sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$), (Tablo-22).

Tablo-22: Fonksiyonel karın ağrılı hastalarda gruplara göre tedavi sonrası ağrının sıklığı, ağrının şiddeti, günlük yaşamı etkileyen faktörler.

Tedavi sonrası	Grup 1(n=17)	Grup 2 (n=12)	p değeri
Ağrı sıklığı (n-%)			
Yok	16-%55.2	7-%24.1	
Haftada bir	0-%0	2-%6.9	
Haftada iki	1-%3.4	0-%0	
Haftada ikiden fazla	0-%0	3-%10.3	-
Ağrının şiddeti (n-%)			
Hafif	0-%0	1-%3.4	-
Orta	1-%3.4	3-%10.3	
Şiddetli	0-%0	1-%3.4	
Okula devamsızlık (n-%)	0-%0	1-%3.4	-
Son 1 ay içinde devamsızlık gün sayısı(ort±sd)	0.05 ± 0.24	0,58 ± 2.02	0.39
Günlük aktivitede kısıtlanma (n-%)	0-%0	2-%6.9	-

Fonksiyonel karın ağrısı tanılı hastalarda tedavi sonrası gruplara göre IL-13, IL-10, IFN γ , TGF β , TNF α serum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$), (Tablo-23).

Tablo-23: Fonksiyonel karın ağrılı hastalarda tedavi sonrası serum sitokin düzeyleri.

Tedavi sonrası (pg/ml)	Grup 1(n=17) (ort\pmsd)	Grup 2 (n=12) (ort\pmsd)	p değeri (ort\pmsd)
IL-13	0.99 \pm 0.98	0.53 \pm 0.35	0.08
IL-10	5.61 \pm 2.21	6.06 \pm 1.76	0.56
IFN γ	0.74 \pm 1.08	0.90 \pm 0.92	0.66
TGF β	952.23 \pm 143.81	892.75 \pm 165.76	0.31
TNF α	1.68 \pm 3.21	2.93 \pm 4.74	0.40

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tekrarlayan karın ağrısı çocukluk çağında sık rastlanan bir semptom olup okul çağı çocuklarının %10-29'unu etkilemektedir (5). Bu semptomu yol açabilecek gastroözofageal reflü, peptik ülser, besin intoleransı, Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, idrar yolu enfeksiyonu, pankreatit gibi hastalıklar mevcuttur (137). Tekrarlayan karın ağrısı ile ilgili tanımlama ve sınıflandırmalar Apley ile başlayarak günümüze kadar şekillendirilmeye devam etmiştir. Tekrarlayan karın ağrısına yol açan organik nedenler daha önceleri çocukların %8'inde saptanabilirken yeni araştırma olanakları ile bu oran %30'a kadar yükselmiştir (2). Ancak halen bu çocukların büyük bir çoğunluğunda altta yatan bir neden saptanamayarak fonksiyonel gastrointestinal hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tedavi stratejileri ile ilgili olarak da oluşmuş net bir konsensus bulunmamaktadır.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, yapısal ve biyokimyasal bozukluklar ile açıklanamayan, kronik veya tekrarlayıcı bazı gastrointestinal yakınmalardan oluşan heterojen bir hastalık grubudur (4). Son olarak 2006' da yayınlanan Roma III kriterleri ile önceki tanım ve sınıflamalarda değişiklikler yapılmıştır; örneğin karın migreni hariç, tanı için gerekli olan süre üç aydan iki aya indirilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların karın ağrıları en az iki ay ve daha uzun süren olgulardı, ortalama ağrı süresi 17.64 ± 18.58 ay olarak bulundu. Çalışmamızdaki karın ağrısı sürelerinin uzun olması aslında tam olarak da hedeflediğimiz bir durumdu, çünkü bu olgular uzun süredir devam eden şikayetleriyle bir çok kez hekim kontrolünden geçmiş, çeşitli tedaviler almış ve fayda görmemiş, karın ağrısının nedeni saptanamamış olgulardı.

Roma III kriterlerine göre karın ağrısı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar fonksiyonel dispepsi, çocukluk çağı fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel karın ağrısı sendromu, karın migreni ve iritabl bağırsak sendromu olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Biz çalışmamızı Roma

III kriterlerini esas alarak fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanan hasta grupları üzerine oluşturduk. Çünkü hem tanımlama hem de çalışma sürecinin yürütülmesinde sınırlarımızı daha net belirlemek istedik ayrıca çocuklarda bu iki grup üzerine yoğunlaşmış çalışmaların sayısının az olması tanı grubu seçimimizde önemli faktörler idi.

Karın ağrısı ile ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda inatçı kusma, gece uykudan uyandıran ağrı, istemsiz kilo kaybı, ateş gibi alarm semptomlarının olmaması gereklidir (4). Çalışmamızda olgular, tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran, Roma III kriterlerinde belirtilen alarm semptomları olmayan hastalardı. Hastaların fizik muayene, temel ve gerekli diğer laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, akut faz reaktanları, dışkıda gizli kan, dışkıda kist ve parazit, tam idrar analizi) bir arada değerlendirilerek organik karın ağrısının dışlanması sonrasında fonksiyonel dispepsi ve fonksiyonel karın ağrısı tanısı kondu.

Olgularımızın yaş ortalamaları 11.48 ± 3.86 yaş idi. Literatürde yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi, yaş aralıkları 6 ila 18 yaş arasında değişen hastalardan oluşturulmuştur. Romano ve ark. yaptığı çalışmada 9.9 ± 1.45 , Saneian ve ark. yaptığı çalışmada 8.5 ± 2.1 yaş, Gawronska ve ark. yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda benzer şekilde 11.55 ± 2.85 olarak bulunmuştur (138-140). Çalışmamızda hastaların 46'sı kız (%57.5), 34'ü erkek (%42.5) idi, Saneian ve ark. çalışmasında kızların oranı %55.1, Gawronska ve ark. çalışmasında kızların oranı %53.8 olarak bulunmuştur. Genel olarak tekrarlayan karın ağrısının kızlarda daha sık görüldüğünü gösteren yayınların yanısıra her iki cinsten eşit olduğunu gösteren yayınlar da vardır (2).

Hastalarımızın boy ve ağırlık değerleri Z skorlarına göre normal aralıkta idi.

Hastaların 42'sine (%52.5) fonksiyonel dispepsi, 29'una (%36.2) fonksiyonel karın ağrısı ve 9'una (%11.2) fonksiyonel dispepsi + fonksiyonel karın ağrısı tanısı kondu. Genel olarak literatürde karın ağrısı ile ilişkili FGİH'da tanılarının sınıflandırılmasında oranların çok farklı olduğu görülmüştür. Walker ve ark. nın çalışmasında fonksiyonel dispepsi %15.9, fonksiyonel

karın ağrısı %8, iritabl barsak sendromu %44.9, karın migreni %4.7 olarak bulunmuştur (141). Schurman ve ark. ise en sık fonksiyonel dispepsi %57; iritabl barsak sendromunu %12, fonksiyonel karın ağrısını ve karın migrenini %10'un altında bulmuşlardır (142). Ülkemizden Soylu ve ark. çalışmasında, tekrarlayan karın ağrısı ile başvuran olgularda FGİH oranını %59 olarak bulmuşlar, fonksiyonel dispepsi %59, fonksiyonel karın ağrısı %18, iritabl bağırsak sendromu %11, karın migreni %4 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamız FGİH' da spesifik alt gruplarda olduğu için, biz fonksiyonel dispepsiyi, fonksiyonel karın ağrısından daha sık bulduğumuzu ve bununda belirttiğimiz literatürlerden bazılarıyla uyumlu olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda fonksiyonel dispepsi ile fonksiyonel karın ağrısı sınırlarının net olarak ayrılamadığı olguların olduğunu saptayarak bu olguları fonksiyonel dispepsi+ fonksiyonel karın ağrısı olarak belirttik ve oranı %9 olarak bulduk.

Karın ağrısının ana şikayet olduğu çalışmamızda en sık şikayet hazımsızlık olarak 47 (%58.8) hastada bulundu. Fonksiyonel dispepsi, Roma III tanı ölçütlerinde, üst abdomende yani göbek seviyesinin üstünde persistan veya tekrarlayan karın ağrısı ve rahatsızlık hissi olarak belirtilmiş, defakasyonla düzelme, dışkı sıklığı ve kıvamında değişiklik gibi semptomların olmaması ayrıca organik patolojiyi belirtecek alarm semptomlarının olmaması gerektiği belirtilmiştir (12). Sonuçta fonksiyonel dispepsi için spesifik başka bir semptom ve bulgu belirtilmemiştir. Ancak erişkinlerde fonksiyonel dispepsi tanımlaması daha spesifik semptomlarla ifade edilerek epigastrik ağrı veya rahatsızlık, postprandial dolgunluk, erken doyma gibi hazımsızlık bulgularını içeren semptomlar ölçütlerde yer almıştır (143). Erişkinlerde fonksiyonel dispepside %89-90 oranında epigastrik ağrı ve rahatsızlık hissi, postprandial dolgunluk %75-88, erken doyma ise %50-82 oranında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 49 (%61.25) hastaya fonksiyonel dispepsi (fonksiyonel dispepsi+ fonksiyonel karın ağrısı grubu dahil edilerek) tanısı konuldu, dolayısıyla hazımsızlık 47 (%58.8) en sık şikayet olarak bulundu. Olgularımızın 40'ı (%50) ağrıyı mide ağrısı olarak ve en sık ikinci şikayet olarak belirtti. Bulantı, mide yanması, ağza acı su gelmesi, geçirme, karın şişliği, ağız kokusu gibi şikayetler birincil şikayetler olmayıp ek şikayetlerin

sorgulanmasıyla elde edilen nonspesifik pediatrik gastroenterolojik şikayetlerdir. Ancak pediatrik fonksiyonel dispepsi için, spesifik olmamakla birlikte erişkinlere benzer şekilde en sık şikayetin hazımsızlık olduğunu belirtebiliriz.

Çalışmamızda en sık karın ağrısı lokalizasyonu, periumbilikal lokalizasyonda 63 (%78.8) idi. Epigastrik lokalizasyonlu karın ağrısı 13 (%16.29) idi. Bulgularımız Roma III ölçütlerinde alarm bulgularında belirtilen periumbilikal lokalizasyon dışındaki karın ağrılarının organik nedenli karın ağrısı olabileceğini desteklemektedir.

Hastaların 49'unda (%61.2) ailede gastroenterolojik yakınma öyküsü mevcuttu, 35 (%43.8) hastada ise annede gastroenterolojik yakınma öyküsü mevcuttu. Buonavolonta ve ark. çocuklarında FGİH bulunan ebeveynlerde, çocuklarında FGİH bulunmayan ebeveynlere göre daha yüksek prevalansta çocuklarıyla benzer hastalıklar olduğu belirtmişlerdir (144). Levy ve ark. çocukları İBS olan ebeveynlerin, çocukları İBS olmayan ailelere göre daha sık gastrointestinal problemlerle sağlık hizmeti aldıklarını saptamışlardır (145). Bizim çalışmamızda oranların yüksek olması grup 1 ve grup 2'deki bütün olgularımızın karın ağrısı nedeniyle başvuran hastalardan oluşmasıyla açıklanabilir. Çünkü sosyal öğrenmenin, çocukların ailelerinden öğrendiklerinin FGİH'ların gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği belirtilmektedir (24). Çocukların bakımından primer sorumlu olan annelerdeki gastroenterolojik yakınma ve karın ağrısının çocuklar tarafından da öğrenilmiş davranış olarak uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

Hastalarda tedavi öncesi ağrı sıklığı, ağrı şiddeti ve bununla ilgili okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler incelendi. Romano ve ark. fonksiyonel karın ağrılı çocuklarda *Lactobacillus reuteri* ile yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada tedavi öncesi haftalık ağrı sıklığını 2.66 ± 0.31 gün/hafta olarak bulmuştur (138). Gawronska ve ark. karın ağrısıyla ilişkili hastalıklarda *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)* ile yaptıkları çalışmada 3.5 ± 1.15 olarak bulmuştur (140). Çalışmamızda tedavi öncesi ağrı sıklığı haftada ikiden fazla olan 49 (%61.2), haftada iki olan 14 (%17.5), haftada bir olan 17 (%21.2) idi

olarak bulundu. Ortalama ağrı sıklığı literatürle benzer şekilde olguların % 61,2'sinde haftada iki veya daha fazla gün olarak bulduk. Hastaların kayıtları incelendiğinde hafif ağrısı olan 16 (%20), orta ağrısı olan 52 (%65), şiddetli ağrısı olan 12 (%15) olarak bulundu. Romano, Saneian ve Gawronska'nın yaptığı bizim çalışmamıza benzer çalışmalarda Wong-Baker yüz skalası kullanılmıştır: Bu skalada ağrının şiddetine göre soldan sağa doğru toplam 6 yüz şekli yer almakta, ağrının şiddetine göre ağrı puanı 0'dan başlayarak 10'a kadar 2'şer puan olarak artmaktadır. Ağrı şiddet puanlamasını hastaların kendi kayıtlarıyla Romano ve ark. 2.08 ± 0.14 , Saneian ve ark. 3.6 ± 0.85 , Gawronska ve ark. 4 ± 1.3 olarak bulmuşlardır (138-140). Bu çalışmalarda ortalama olarak puanlar 2 ila 6 puan arasında yani "azıcık acıtıyor" ile "daha fazla acıtıyor" arasında değişmektedir. Biz çalışmamızda Wong-Baker yüz skalası kullanmadığımız için çalışmamızı diğer çalışmalarla karşılaştırmak doğru olmayacaktır, ancak genel olarak çalışmamızdaki orta şiddette ağrının (%65) diğer çalışmalara benzer şekilde daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi faktörler karnı ağrıyan çocuğun ve özellikle ailesinin yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerdir. Çalışmamızdaki 80 hastanın tedavi başında ağrı nedeniyle son bir ayda okula gitmemesi 31 hasta ile %38.8 olarak bulunmuş olup karşılaştırma yapılabilecek sadece bir çalışmada (Gawronska ve ark. çalışması) %17.3'e göre yüksektir (140). Bunun nedeni Türk aile yapısında annenin ve ailenin koruyucu yapısı önemli bir faktördür. Gerçekten ağrı nedeniyle okula gidememenin aslında şiddetli ağrısı olan 12 hasta ile %15 olduğunu düşünmekteyiz (Okula devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi parametreleri, tedavi öncesi ve sonrası sinbiyotik ve plasebo gruplarımızı karşılaştırmada daha sağlıklı katkı sağlayacağı için inceledik, literatürde bu verilerle ilgili karşılaştırma yapılmamıştır).

Çalışmamızda sinbiyotik 39, (%48.8) ve plasebo 41(%51.2) alan olarak iki ana çalışma grubumuz mevcuttu. Sinbiyotik olarak *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis*, *hindiba inülin* 100 mg olmak üzere toplam 7×10^9 CFU aktif probiyotik içeren Mamsel Maflor plus

kapsül, plasebo olarak ise benzer form ve miktarda maltodekstrin günde bir kez olmak üzere 8 hafta boyunca kullanıldı. Literatürde çalışmamıza en yakın çalışma Gawronska ve ark. tarafından yapılmış, probiyotik olarak LGG günde iki kez toplam 3×10^9 CFU, 4 hafta süre ile kullanılmış, fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel dispepsi ve İBS alt gruplarından oluşturulmuştur (140). Probiyotikler genel olarak çocuklarda güvenlidir (138). Literatürde hangi probiyotik türünün, hangi dozda, ne kadar süre ile ve hangi hastalıkta kullanılabileceğine dair net bir protokol yoktur ve FGİH' da daha çok LGG ile çalışmalar yapılmıştır (138,140,146). Bu nedenle biz çalışmamızı sinerjik etki gösteren mikst tür içeren bir probiyotik+ prebiyotikten, hastalar için uygulama ve uyum kolaylığı nedeniyle günde 1 kez alınmasını planladık. Çalışmamızda ilaca uyumu sağlayabilmek için hastalar haftalık olarak arandı, tüm hastalar belirtilen şekilde tedaviyi tamamladı.

Çalışmamızda tedavi öncesi gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş, boy ve ağırlık Z skorları açısından farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Gruplar arasında tanıların dağılımı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Şikayet, ailedeki ve annedeki gastroenterolojik yakınma öyküsü gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). En sık şikayet her iki grupta da hazımsızlık idi. Ağrı yeri ve ağrı süresi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Tedavi öncesi ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitedeki kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Çalışmamızda belirttiğimiz tedavi öncesi tüm veriler incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmaması, aslında randomizasyonun ve çift kör çalışmanın sağlıklı yapıldığının, bilimsel yanlılığın olmadığı en önemli göstergesidir.

FGİH hastalıklar, yapısal ve patolojik değişikliklerin saptanamadığı ancak gastrointestinal motor fonksiyonların, visseral hiperaljezinin, değişen barsak mikrobiotasının ve disbiyozisin, bağırsak mukozasındaki mukus sekresyonun ve immüendisregülasyonun, genetik, çevresel ve psikososyal faktörlerin rol oynadığı bir hastalık spektrumudur (1). Çalışmamızda probiyotiklerin tedavi üzerine etkilerinin yanı sıra bağırsak mukozasındaki

immüdisregülasyona olan etkilerini inceleyebilmek için serumda sitokinler çalışarak daha objektif sonuçlar elde etmeye çalıştık. Bu konuda bize kaynak oluşturan literatür 2014 yılında Bashashati ve ark. tarafından yayınlanan İBS'de sitokin imbalansını değerlendiren, sistematik inceleme ve meta-analiz yayınıydı (147). Bu yayında İBS subtiplerinde (postenfeksiyöz, diyare veya kabızlık dominant) serum TNF α düzeylerinin kontrollere göre belirgin yüksek ($p<0.05$), serum IL-10 düzeylerinin ise erkek cinsiyetteki İBS hastalarında belirgin düşük olduğu ($p<0.05$) ve kolonik IL-10 mRNA'nın ise downregülasyonu saptanmıştır. İBS karın ağrısıyla ilişkili FGİH'lar içinde yer alan bir hastalıktır, çocuklarda İBS üzerine probiyotiklerin etkililiğini içeren çalışmalar mevcuttur, ancak bizim çalışmamız sadece fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsiyi içeren tek çalışmadır (138-140,146). Çalışmamızda proinflamatuvar özellikleri olan; TNF α , IFN γ , antiinflamatuvar özellikleri olan; IL-13, IL-10 ve immünregülatör TGF β serum düzeylerini çalışarak, immünregülasyona veya immüdisregülasyona etkisi olabilecek diğer sitokinleri de belirlemeye çalıştık. Sinbiyotikler ile placebo alanların tedavi öncesi TNF α , IFN γ , IL-13, IL-10, TGF β serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$).

Çalışmamızda 8 haftalık tedavi sonrası sonuçlar değerlendirildiğinde, tam düzelme (%100, hiç ağrı olmama) 43 hastada sağlandı, sinbiyotik alanlarda 25 (%58.1), placebo alanlarda 18 (%41.9) olarak, sinbiyotik alanlarda plaseboya göre daha yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gawronska ve ark. LGG benzer sayıda (52 probiyotik + 52 sinbiyotik) hasta ile yaptıkları çalışmada (fonksiyonel karın ağrısı, fonksiyonel dispepsi ve İBS), 4 haftalık tedavi sonrası tedavi başarısını (hiç ağrı olmama) değerlendirmişler ve bizim çalışmamızla uyumlu şekilde LGG ile placebo grubu arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır ($p>0.05$) (140). Bizim çalışmamızda şikayetlerde azalma oranı sinbiyotik alanlarda (80.64 ± 34.47) plaseboya (63.78 ± 42.24) göre daha fazla idi, sınırdaki istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0.05$). Daha geniş bir çalışma grubu oluşturulduğunda istatistiksel farklılığın saptanabileceği öngörülmektedir. Gawronska ve ark. şikayetlerde azalmayı LGG'de (%48),

plasebo'da (%44) olarak bulmuşlar anlamlı farklılık saptamamışlardır, bu fark bizim çalışmamızda farklı probiyotik mikst türü +prebiyotik (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis*, *hindiba inülin*) kullanmamız ve tedavi süremizin daha uzun olmasıyla ilişkili olabilir (140).

Tedaviye yanıtızsızlık karın ağrısının hiç düzelmemesiydi, sinbiyotik alanlarda 5 hastada (%6.2), plasebo alanlarda 11 hastada (%13.8), sinbiyotik alanlarda plaseboya göre daha azdı, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı, ($p>0.05$). Karşılaştırmalı olarak araştırdığımız literatürde tedaviye yanıtızsızlık (ağrının aynı şiddet ve sıklıkta devam etmesi) değerlendirilmemiştir.

Tedavi sonrası ağrı sıklığı, ağrı şiddeti, okula devamsızlık, devamsızlık gün sayısı ve günlük aktivitede kısıtlanma gibi günlük yaşamı etkileyen faktörler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Gawronska ve ark. tedavi sonrası bizim çalışmamızda olduğu gibi ağrı sıklığı ve ağrı şiddeti açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır (140). Fancivella ve ark. 83 İBS ve 58 fonksiyonel karın ağrılı çocukta, LGG ile 8 haftalık tedavi sonrası İBS grubunda ağrının sıklığında ve şiddetinde belirgin azalma bulurken fonksiyonel karın ağrılı çocuklarda anlamlı farklılık saptamamışlardır (146). Okula devamsızlık sadece Gawronska ve ark. nın yaptığı çalışmada değerlendirilmiş ve LGG alan grupta belirgin olarak azaldığını saptamışlardır, bizim çalışmamızda da okula devamsızlık sinbiyotik alanlarda (%3.8) plasebo alanlara (%6.2) göre daha az olmakla birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Günlük aktivitede kısıtlanma sinbiyotik alanlarda (%6.2) plasebo alanlara (%11.2) daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Tedavi sonrası TNF α , IFN γ , IL-13, IL-10, TGF β serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık oluşmamıştır ($p>0.05$). Literatürde hem erişkinlerde hem de çocuklarda fonksiyonel dispepsi ve fonksiyonel karın ağrısında serum sitokin düzeylerinin probiyotik öncesi ve sonrası karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamız çocuklarda serum sitokin değerlerinin geniş kapsamlı çalışıldığı ve karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda sinbiyotik ve placebo alanlar karşılaştırıldığında, tedavi sonrası ağrı sıklığı haftada ikiden fazla olanların sinbiyotik alanlarda (%2.4) plasebo alanlara (%11.9) göre daha az olduğu görüldü ancak yetersiz olgu sayısı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo-20). Gawronska ve ark. fonksiyonel dispepsili olgularında probiyotik ve plasebo arasında ağrı sıklığı açısından anlamlı fark saptamamışlardır (140). Ağrı şiddeti, okula devamsızlık incelendiğinde gruplar arasında belirgin farklılık görülmezken, bu parametreler istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Gawronska ve ark. ağrının şiddeti açısından probiyotik ve plasebo arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (140). Fonksiyonel dispepsili hastalarımızda tedavi sonrası TNF α , IFN γ , IL-13, IL-10, TGF β serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.05$) (Tablo-21)

Fonksiyonel karın ağrısı olan hastalarda tedavi sonrası ağrı sıklığı incelendiğinde sinbiyotik alanlarda (%55.2) plasebo alanlarda (%24.2) olarak ağrının kaybolduğu öğrenildi ancak bu veriler olgu sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilemedi (Tablo-22). Ağrı şiddeti, okula devamsızlık gruplar arasında olgu sayısı istatistik değerlendirme eşiği altında kaldığında istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Devamsızlık gün sayısı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Gawronka ve ark. fonksiyonel karın ağrılı hastalarda, probiyotik alanlarla plasebo alanlar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (140). Fonksiyonel karın ağrılı hastalarımızda tedavi sonrası TNF α , IFN γ , IL-13, IL-10, TGF β serum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda çocuklarda tekrarlayan karın ağrısının önemli bir nedeni olan karın ağrısı ile ilişkili FGİH'lar ve alt grupları olan fonksiyonel karın ağrısı ve fonksiyonel dispepsi incelendi. Çocuğun ve ailesinin günlük yaşam kalitesini ciddi olarak etkilediğini düşündüğümüz bu hastalıklar çocuk hekimleri ve çocuk gastroenterologlarına başvuruların önemli bir nedeni olmaktadır. Karın ağrısının nedeninin bulunamaması hekimi ve aileleri farklı arayışlara yönlendirmekte, çocuklarda anksiyeteye neden olmakta, hekimleri

çok ayrıntılı, kafa karıştırıcı tetkiklere zorlamaktadır. Bu aşamada Roma III tanı ölçütlerinin ve alarm bulgularının bilinmesi ve uygulanması çok önemli bir adımdır.

Patofizyolojisinde genetik, çevresel, ailesel, psikososyal, gastrointestinal motilite, bozulmuş beyin-barsak aksı, mukozal immüendisregülasyon, disbiyozis, mukus sekresyon ve bariyer fonksiyon bozukluğu gibi birçok faktörün rol oynadığı bu karışık hastalık grubunda çalışmamızda probiyotiklerin tedavideki etkinliğini ve immün sisteme olan etkisini göstermeye çalıştık. Probiyotiklerin FGİH'larda hangi dozda, hangi probiyotik türü ile ne kadar süre verilmesi gerektiği, sitokin düzeylerine etkisi konusunda yapılacak diğer çalışmalara kaynak oluşturacağını düşündüğümüz bu çalışmanın literatüre farklı bir kapı araladığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica* 2014; 103:365-72.
2. Apley J, Naish N. Recurrent abdominal pains: a field survey of 1,000 school children. *Arch Dis Child* 1958; 33: 165-70.
3. Rasquin- Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999; 45: 1160-8.
4. Rasquin A, Di Lorenza C, Forbes D, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/ adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130: 1527-37.
5. Soylu ÖB, Bayır Ö. Karın ağrısı ile başvuran çocukların Roma III ölçütlerine göre değerlendirilmesi. *Turkish J Pediatr Dis* 2009; 3: 15-20.
6. Crowell MD, Harris L, Jones MP, et al. New insights into the pathophysiology of irritable bowel syndrome: implications for future treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 272-9.
7. Simren M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-76.
8. Neilan NA, Garg UC, Schurman JV, et al. Intestinal permeability in children/ adolescents with functional dyspepsia. *BMC Research Notes* 2014; 7: 275-80.
9. Chitkara DK, Rawat DJ, Talley NJ, et al. The epidemiology of childhood recurrent abdominal pain in Western countries: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1868-75.
10. Devanarayana NM, De Silva DG, De Silva HJ. Recurrent abdominal pain syndrome in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2008; 54: 178-83.
11. Saps M, Nichols- Vinueza DX, Rosen JM, et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in colombian school children. *J Pediatr* 2014;164: 542-5.
12. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders Rome 3 process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-90.
13. Jones MP, Dille JB, Drossman D, et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroent Motil* 2006; 18:91-103.
14. Gwee KA, Leong YL, Graham C, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999; 44:400-6.
15. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in postinfections IBS. *Gastroenterology* 2003; 125: 1651-9.
16. Drossman DA, Li Z, Leserman J, et al. Health status by gastrointestinal diagnosis and abuse history. *Gastroenterology* 1996; 110: 999-1007.

17. Gonsalkorale WM, Perry C, Pravica V, et al. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory component? *Gut* 2003; 52: 91-3.
18. Yeo A, Boyd P, Lumsden S, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004; 53: 1452-8.
19. Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin- transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 425-32.
20. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein beta3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126: 971-9.
21. Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, et al. Association of distinct alpha (2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004; 53:829-37.
22. Swan C. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF α . *Gut* 2013;62: 985-94.
23. Zucchelli M. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut* 2011;60:1671-7.
24. Levy R, Jones KR, Whitehead WE, et al. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.
25. Saps M, Bonallia S. Early life events: infants with pyloric stenosis have a higher risk of developing chronic abdominal pain in childhood. *J Pediatr* 2011;159: 551-4.
26. Bonillia S, Saps M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol* 2013; 78: 82-91.
27. Rosen JM, Adams PN, Saps M. Umbilical hernia repair increases in the rate of functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr* 2013; 163: 1065-8.
28. Miranda A. Early life events and the development of visceral hyperalgesia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:682-4.
29. Chang L. The role of stress on physiologic responses and clinical symptoms in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;140: 761-5.
30. Bradford K. Association between early adverse life events and irritable bowel syndrome. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2012;10: 385-90.
31. Mayer EA, Naliboff BD, Chang L, et al. Stress and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol. Gastrointest Liver Physiol* 2001;280: 519-24.
32. Endo Y. The features of adolescent irritable bowel syndrome in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26: 106-9.

33. Park H, Lim S. Frequency of irritable bowel syndrome, entrance examination-related stress, mental health and quality of life in high school students. *Gastroenterol Nurs* 2011; 34: 450-8.
34. Campo JV. Recurrent abdominal pain, anxiety and depression in primary care. *Pediatrics* 2004; 113:817-24.
35. Coutinho SV, Plotsky PM, Sablad M, et al. Neonatal maternal separation alters stress-induced responses to visceromatic nociceptive stimuli in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282: 307-16.
36. Gareau MG, Jury J, Yang PC, et al. Neonatal maternal separation causes colonic dysfunction in rat pups including impaired host resistance. *Pediatr Res* 2006;59:83-8.
37. Gareau MG, Jury J, Perdue MH, et al. Neonatal maternal separation of rat pups results abnormal cholinergic regulation of epithelial permeability. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293: 198-203.
38. Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin – releasing factor neural systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology* 1996; 137: 1212-8.
39. Galley JD, MC Nelson, Yu Z, et al. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. *BMC Microbiol* 2014: 14;189-202.
40. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004;127:1592-622.
41. Quigley EMM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2001;120:263-86.
42. Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF, et al. AGA technical review on constipation. *Gastroenterology* 2000; 119; 1766-78.
43. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002; 123: 2108-31.
44. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Bandara C, et al. Ultrasonographic assessment of liquid gastric emptying and antral motility according to the subtypes of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 ;56:443–8.
45. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Perera MS, et al. Gastric emptying and antral motility parameters in children with functional dyspepsia: association with symptom severity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 : 1161–6.
46. Devanarayana NM, Rajindrajith S, Rathnamalala N, et al. Delayed gastric emptying rates and impaired antral motility in children fulfilling Rome III criteria for functional abdominal pain. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24, 420–5.
47. Chitkara DK, Camillere M, Zinsmeister AR, et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005;146;500–5.

48. Hoffman I, Vos R, Tack J. Assessment of gastric sensorimotor function in paediatric patients with unexplained dyspeptic symptoms and poor weight gain. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:173–9.
49. Riezzo G. Comparison of gastric electrical activity and gastric emptying in healthy and dyspeptic children. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 517–24.
50. Cucchiara S. Electrogastrography in non-ulcer dyspepsia. *Arch Dis Child* 1992;67:613–7.
51. Delgado-Aros S, Camilleri M. Visceral hypersensitivity 2. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:194–203.
52. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271–93.
53. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:55–63.
54. Chadwick VS, Chen W, Shu D, et al. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;122:1778–83.
55. Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693–702.
56. Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome 2. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:184–93.
57. Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, et al. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:349–57.
58. Spiller RC. Post infectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:1662–71.
59. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety and depression in post-infectious IBS. *Gastroenterology* 2003;125:1651–9.
60. Collins SM. Is the irritable gut an inflamed gut? *Scand J Gastroenterol* 1992;27:102–5.
61. McKendrick W, Read NW. Irritable bowel syndrome— post-salmonella infection. *J Infection* 1994;29:1–4.
62. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perelló A, et al. Dyspepsia after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98–104.
63. Gwee KA, Collins SM, Read NW, et al. Increased rectal mucosal expression of interleukin 1beta in recently acquired post-infectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:523–6.
64. Friesen CA, Sandridge L, Andre, L, et al. Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr* 2006; 45:143–7.
65. O'Mahony SM, Bulmer DC, Coelho AM, et al. 5-HT_{2B} receptors modulate visceral hypersensitivity in a stress-sensitive animal model

- of brain-gut axis dysfunction. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22:573–8.
66. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132:397–414.
 67. Faure C, Patey N, Gauthier C, Brooks, et al. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients. *Gastroenterology* 2010; 139, 249–58.
 68. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503–6.
 69. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterol* 2005;128:541–51.
 70. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:306–14.
 71. Ohman L, Simren M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15:323-30.
 72. Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, et al. Effect of a corticotrophin-releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2004;53:958–64.
 73. Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1998;42:845–9.
 74. Tache Y, Martinez V, Million M, et al. Role of corticotropin releasing factor subtype 1 in stress-related functional colonic alterations: implications in irritable bowel syndrome. *Eur J Surg* 2002;168:16–22.
 75. Halvorson, HA, Schlett CD, Riddle MS. Postinfectious irritable bowel syndrome--a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894–9.
 76. Spiller R, Lam C. An update on post-infectious irritable bowel syndrome: role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome. *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18:258–68.
 77. Baysoy G. İşlevsel Gastrointestinal Hastalıklar. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel İNS, Demir H (eds). *Çocuk Gastroenteroloji* Özen H (ed). *Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme*, İstanbul Akademi Yayınevi. 2013:109-122.
 78. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, et al. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40;249–61.
 79. Dhroove G, Chogle A, Saps M. A million-dollar work-up for abdominal pain: is it worth it? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51. 579–83.

80. Bode G, Brenner H, Adler G. Recurrent abdominal pain in children: evidence from a population-based study that social and familial factors play a major role but not *Helicobacter pylori* infection. *J Psychosom Res* 2003; 54:417–21.
81. Thakkar K, Chen L, Tessier ME, et al. Outcomes of children after esophagogastroduodenoscopy for chronic abdominal pain. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:963–9.
82. Tam YH. Impact of pediatric Rome III criteria of functional dyspepsia on the diagnostic yield of upper endoscopy and predictors for a positive endoscopic finding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52:387–91.
83. Levy RL, Olden KW, Naliboff BD, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1447–58.
84. Levy RL, Langer SL, Romano JM, et al. Cognitive mediators of treatment outcomes in pediatric functional abdominal pain. *Clin J Pain* 2014; 30:1033–43.
85. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005;147:197–201.
86. Saps M. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2009; 137:1261–9.
87. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008; 336:999–1003.
88. Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, et al. Patient and practitioner influences on the placebo effect in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med* 2009; 71:789–97.
89. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355–61.
90. Schurman JV, Hunter HL, Friesen CA. Conceptualization and treatment of chronic abdominal pain in pediatric gastroenterology practice. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2010; 50:32–7.
91. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, et al. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367–78.
92. Campo JV, Di Lorenzo C, Chiappetta L, et al. Adult outcomes of pediatric recurrent abdominal pain: do they just grow out of it? *Pediatrics* 2001; 108:1-7.
93. Roohafza H, Pourmoghaddas Z, Saneian H, et al. Citalopram for pediatric functional abdominal pain: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26:1642–50.
94. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;18:1-73.

95. Sadeghian M, Farahmand F, Fallahi GH, et al. Cyproheptadine for the treatment of functional abdominal pain in childhood: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Minerva Pediatr* 2008;60:1367–74.
96. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1–35.
97. Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerance: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999;28: 208–16.
98. Shepherd SJ, Lomer MC, Gibson PR. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108:707–17.
99. Dearlove J, Dearlove B, Pearl K, Primavesi R. Dietary lactose and the child with abdominal pain. *Br Med J Clin Res* 1983;286:1936.
100. Lebenthal E, Rossi TM, Nord KS, et al. Recurrent abdominal pain and lactose absorption in children. *Pediatrics* 1981; 67:828–32.
101. Eswaran S, Muir J, Chey WD, et al. Fiber and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2013;108: 718–27.
102. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1-11.
103. Christensen MF. Recurrent abdominal-pain and dietary fiber. *Am J Dis Child* 1986;140: 738–9.
104. Feldman W, Mcgrath P, Hodgson C, et al. The use of dietary fiber in the management of simple, childhood, idiopathic, recurrent, abdominal-pain—results in a prospective, double-blind, randomized, controlled trial. *Am J Dis Child* 1985; 139:1216–8.
105. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Glucomannan for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in children: a randomized trial. *World J Gastroenterol* 2013;19:3062–8.
106. Romano C, Comito D, Famiani A, et al. Partially hydrolyzed guar gum in pediatric functional abdominal pain. *World J Gastroenterol* 2013; 19:235–40.
107. Saulnier D M, Riehle K, Mistretta TA, et al. Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2011;141;1782–91.
108. Malinen E, Rinttila T, Kajander K, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients and healthy controls with real-time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005;100:373–82.
109. FAO/ WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada 2002.
110. Korterink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014; 103:365–72.

- 111.Green JP, Barabasz AF, Barrett D, et al. Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2005; 53: 259–64.
- 112.Vlieger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, et al. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430–6.
- 113.Lowen MB, Mayer EA, Sjöberg M, et al. Effect of hypnotherapy and educational intervention on brain response to visceral stimulus in the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1184–97.
- 114.Hill HR, Bohnsack JF, LaPine TR. The Natural (Innate) Defense System. In: Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (eds). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5 th edition. Philadelphia: Elsevier Inc 2004:245-272.
- 115.Lewis DB. Host Defense Mechanisms Against Bacteria, Fungi, Viruses, and Nonviral Intarcellular Pathogens. In: Polin AR, Fox WW, (eds). *Fetal and Neonatal PHysiology*, Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 1869-919.
- 116.Lewinson W, Jawetz E. İmmünoloji. In: İsmail H Dündar (ed). *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*, 5. ed.İstanbul: Barış Kitabevi/Appleton ve Lange;1998: 327-400.
- 117.Gillis S, Williams DE. Cytokine therapy: lessons learned and future challenges. *Current Opinion in Immunology* 1998;10:501-3.
- 118.Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, et al. Linkage map of the human histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:8535-9.
- 119.Borish LC and Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ;111:460-75.
- 120.Dustin ML, Springer TA. T-cell receptor cross-linking transciently stimulate adhesiveness through LFA-1. *Nature* 1989;341:619-34.
- 121.Özbal Y. İmmun sistem. Özbal Y (ed). *Temel İmmünoloji, Kayseri. Nobel Tıp Kitabevleri* 2000: 11-56.
- 122.Daniel PS, Abba IT, Tristram GP, et al. *Medical Immunology*. University of California, San Francisco. 1997: 146-68.
- 123.Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. *Cellular and Moleculer Immunology*. W.B. Saunders 2. baskı. Philadelphia 1994;136-86.
- 124.Özdamar ŞO, Kızan GM. İmmün Sistem. In: Kuzey GM, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S (eds). *Temel Patoloji*. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi 2007:52-5.
- 125.Wahl SM. Transforming growth factor-beta: the good, the bad, and the ugly. *J Exp Med* 1994;180:1587-90.
- 126.Strober W, Kessall B, Fuss I, et al. Reciprocal IFN-gamma and TGF-beta responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today* 1997;18:61-4.
- 127.Vlaselaer P, Punnonen J, De Vries JE. Transforming growth factor-beta directs IgAswitching in human B cells. *J Immunol* 1992;148:2062-7.

128. Stavnezer J. Regulation of antibody production and class switching by TGF-beta. *J Immunol* 1995;155:1647-51.
129. Zurawski G, de Vries JE. Interleukin-13, an Interleukin-4-like cytokine that acts on monocyte and B-cells, but not on T-cells. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
130. Çelebi G, Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17: 148-57.
131. Walker AW. Initial Intestinal Colonization in the Human Infant and Immune Homeostasis. *Ann Nutr Metab* 2013;63:8–15
132. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: from physiology to pathology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2012; 3: 27–43.
133. Walker AW. Intestinal Colonization and Programming of the Intestinal Immune Response. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:8-11.
134. Round JL, Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:313–23.
135. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336:1268–73.
136. Sudo N, Sawamura A, Tanaka K, et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997;159:1739–45.
137. Plunkett A, Beattie RM. Recurrent abdominal in childhood. *J R Soc Med* 2005;98:101-6.
138. Romano C, Ferrau V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2014;50:68-71.
139. Saneian H, Pourmoghaddas Z, Roohafza H, et al. Synbiotic containing *Bacillus coagulans* and fructo-oligosaccharides for functional abdominal pain in children. *Gastroenterol and Hepatol* 2014;8:56-65.
140. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177-84.
141. Walker LS, Lipani TA, Greene JW, et al. Recurrent abdominal pain: symptom subtypes based on the Rome II criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:187-91.
142. Schurman JV, Friesen CA, Danda CE, et al. Diagnosing functional abdominal pain with the Rome II criteria: parent, child and clinician agreement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:291-5.
143. Özden A. Fonksiyonel dispepsi. *Güncel gastroenteroloji* 2012;16:283-90.
144. Buonavolonta R, Coccorullo P, Turco R, et al. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:500–5.

145. Levy RL. Exploring the intergenerational transmission of illness behavior: from observations to experimental intervention. *Ann Behav Med* 2011; 41:174–82.
146. Francavilla R, Miniello V, Bucci N, et al. A randomized controlled trial of *Lactobacillus GG* in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010; 126:1445-51.
147. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A, et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1036-48.

TEŞEKKÜR

Birçok alanda ve mesleki açıdan bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, verdiğimiz klinik kararlar ve sonuçları konusunda beni ve çalışma arkadaşlarımı her zaman destekleyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Tanju B. ÖZKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca UÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'ında, eğitimimde emeği geçen hocalarımlın hepsine ve Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Betül SEVİNİR'e ayrıca teşekkür ederim.

UÜTF Çocuk sağlığı ve Hastalıkları AD'ında çalışan uzman ve asistan arkadaşlara; Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Taner ÖZGÜR, Uzm. Dr. Derya ALTAY, Uzm. Dr. N. Ülkü ŞAHİN, hemşire Asiye HACIARABACI ve hemşire Hacer KÖKDELEN'e teşekkür ederim.

Bu uzun ve zorlu eğitim sürecinde benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen öncelikle eşim Ali'ye, sevgili kayınvalidem Sönmez OTUZBİR'e oğluma ve kızıma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve liseyi sırasıyla Fevzi Çakmak İlkokulu, Gülhane Ortaokulu ve Ankara Çankaya Yabancı Dil Ağırlıklı Lise'de tamamladım. 1997-2003 yılları arasında Antalya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2004-2010 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında ihtisasımı tamamladım. 2010-2011 yılları arasında Gümüşhane Devlet Hastanesinde mecburi hizmet görevinde bulundum. 2011 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı'nda yan dal ihtisasıma devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk annesiyim.