

**T. C.**  
**HİTİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HALP SKORUNUN ORGANİK VE**  
**FONKSİYONEL DİSPEPSİ AYRIMINI**  
**ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ**

**DR. DİLRUBA NUR ÖZDEMİR**  
**İÇ HASTALIKLARI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. FATİH ESKİN**

**ÇORUM 2023**



## **Yardımcı Araştırmacılar**

Doç.Dr. Hüseyin KÖSEOĞLU

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD



**T.C.**  
**HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Fatih ESKİN  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Üye: Doç. Dr. Hüseyin KÖSEOĞLU  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Üye: Doç. Dr. Murat DOĞAN  
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN  
Dekan

## I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren bilgi ve tecrübelerini aktaran ve mesleki gelişimimde emeklerini esirgemeyen, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıları ABD'nin tüm öğretim üyesi hocalarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam Doç. Dr. Fatih ESKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürem boyunca, beraber asistanlık sürecinde her zaman desteklerini hissettiğim zorlu ve yorucu ama bizim için bir o kadar da kıymetli olan bu süreci paylaştığım asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman her konuda maddi manevi destek olan canım anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

Bana daima her konuda koşulsuz maddi manevi destek olan, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez ve eğitim sürecimde emeğini desteğini bir an esirgemeyen, eşim Alperen ÖZDEMİR'e ve hayatımıza girerek evimize neşe, hayatımıza anlam katan biricik kızım Asya'ya çok teşekkür ederim.

## II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR .....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	III
IV. ABSTRACT .....	V
V. KISALTMALAR .....	VII
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VI. ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Dispepsi .....	3
2.1.1 Tanım ve Sınıflama.....	3
2.1.2 Organik Dispepsi .....	3
2.1.3 Fonksiyonel Dispepsi.....	10
2.2 HALP Skoru .....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
3.1 Çalışma grubu .....	20
3.2 Yöntem.....	22
3.3 İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇ VE ÖNERİ .....	38
7. KAYNAKLAR .....	39
8. TEZ ETİK KURUL ONAM FORMU .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>
9. BİLİMSEL ÇALIŞMA İZİN FORMU .....	<b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>

### III. ÖZET

**Amaç:** Bu araştırmamızda dispepsili hastalarda HALP (Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit) skorunun dispepsi etyolojisinin organik ve fonksiyonel ayrımını öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2022 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde dispepsi nedeniyle üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi yapılmış ve endoskopik biyopsi örneği alınmış olan hastalar retrospektif olarak hastane kayıtlarından tarandı. Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Üst GİS endoskopi ve biyopsi patoloji raporlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I organik dispepsi hastalarını, Grup II ise fonksiyonel dispepsi hastalarını oluşturdu. Bu iki grup, HALP skoru ve demografik özellikler bakımından istatistiki yöntemlerle karşılaştırıldı. HALP skoru, üst GİS endoskopi işlemindeki hastaların en son hemoglobin, albümin, lenfosit, trombosit değerlerine göre ve  $\text{hemoglobin (g/L)} \times \text{albümin (g/L)} \times \text{lenfosit sayısı (/L)} / \text{trombosit sayısı (/L)}$  formülü ile hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 166 hastanın 113'ü (%68) organik dispepsi grubunu; 53'ü (%32) ise fonksiyonel dispepsi grubunu oluşturdu. Organik dispepsi grubunun HALP skoru=48,90±14,38, fonksiyonel dispepsi grubunun HALP skoru=60,60±21,09 olarak hesaplandı. HALP skoru, organik dispepsi grubunda fonksiyonel dispepsi grubuna istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktü ( $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, HALP skorunun dispepsili hastalarda organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngördürebilecek bir belirteç olabileceğini göstermiştir. Tüm hekimlerin kolaylıkla ulaşabileceği basit testlerle, düşük maliyetle ve non-invaziv bir yöntemle hesaplanabilen HALP skorunun, içerisinde erken tanı ve tedavinin önemli olduğu ve/veya komplikasyonlara neden olabilen hastalıkların da bulunduğu organik dispepsili hastaları fonksiyonel dispepsili hastalardan ayırt edebilmesinin önemli faydaları olacaktır. Özellikle birinci basamak sağlık merkezlerinde çalışan hekimlerin ileri tetkik yapılması gereken dispepsi hastalarını HALP skoru ile öngörebilmesinin, hastaların hem tanı gecikmesi hem de gereksiz invaziv tetkiklere maruziyetleri

konusunda önemli avantajlar sağlacadığını düşünmekteyiz. Dispeptik Şikayetler ile başvuran hastalarda HALP skorunun hesaplanmasını, düşük HALP skoru olan hastalarda ileri tetkiklerle organik dispepsi nedenlerinin araştırılmasının daha hassasiyetle yapılmasını önermekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Dispepsi, HALP skoru, Endoskopi



#### IV. ABSTRACT

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the role of HALP (haemoglobin, albumin, lymphocyte and thrombocyte) score in predicting whether the etiology of dyspepsia is organic or functional.

**Material and Methods:** Between January 2022 and December 2022, patients who underwent upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy and had endoscopic biopsy specimens taken in the Internal Medicine Clinic of Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital due to dyspepsia were retrospectively reviewed from hospital records. A total of 166 patients who fulfilled the study criteria were included in the study. Patients were divided into two groups according to upper GI endoscopy and biopsy pathology reports. Group I consisted of organic dyspepsia patients and Group II consisted of functional dyspepsia patients. These two groups were compared in terms of HALP score and demographic characteristics by statistical methods. HALP score was calculated by the formula  $\text{haemoglobin (g/L)} \times \text{albumin (g/L)} \times \text{albumin (g/L)} \times \text{lymphocyte count (/L)} / \text{platelet count (/L)}$  according to the latest haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet values of the patients before the upper GIS endoscopy procedure.

**Results:** Of the 166 patients included in the study, 113 (68%) were in the organic dyspepsia group and 53 (32%) were in the functional dyspepsia group. The HALP score of the organic dyspepsia group was calculated as  $48,90 \pm 14,38$  and the HALP score of the functional dyspepsia group was calculated as  $60,60 \pm 21,09$ . HALP score was statistically significantly lower in the organic dyspepsia group than in the functional dyspepsia group ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** This study showed that the HALP score may be a marker that can predict the distinction between organic and functional dyspepsia in patients with dyspepsia. The HALP score, which can be calculated with simple tests that are easily accessible to everyone, with a low cost and non-invasive method, will have important benefits in distinguishing patients with organic dyspepsia from patients with functional dyspepsia, including diseases in which early diagnosis and treatment are important and/or which

may cause complications. In particular, we think that the ability of doctors working in primary health care centres to predict dyspepsia patients who require further examination with the HALP score will provide significant advantages in terms of both delayed diagnosis and unnecessary invasive examinations. We suggest that the HALP score should be calculated in patients presenting with dyspeptic complaints, and in patients with low HALP scores, the investigation of organic dyspepsia causes with further investigations should be performed more sensitively.

**Keywords:** Dyspepsia, HALP score, Endoscopy



## V. KISALTMALAR

**GÖRH:** Gastroözofageal reflü hastalığı

**PPI:** Proton pompa inhibitörü

**GİS:** Gastrointestinal sistem

**HP:** Helicobacter pylori

**HALP:** Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit

**İBS:** İrritabl bağırsak sendromu

**NSAİİ:** Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar

**İTP:** İmmün trombositopenik purpura

**TTP:** Trombotik trombositopenik purpura

**DM:** Diabetes mellitus

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı

**NLR:** Neutrophil-Lymphocyte ratio

**PLR:** Platelet-Lymphocyte ratio

**MCV:** Mean corpuscular volume

**RDW:** Red cell distribution width

**CRP:** C-Reaktif protein

**ERCP:** Endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**ROC:** Receiver operating characteristic

## VI. TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Organik dispepsi etyolojik faktörleri .....	4
<b>Tablo 2.</b> Üst GİS endoskopi ve endoskopik biyopsi patoloji sonuçlarına ilişkin sayısal veriler .....	24
<b>Tablo 3.</b> Organik ve fonksiyonel dispepsi gruplarının demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması .....	26
<b>Tablo 4.</b> Endoskopi ve patoloji sonuçlarının HALP skoru karşılaştırması .....	29



## VI. ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Organik ve fonksiyonel dispepsi için HALP skoru.....	27
<b>Şekil 2.</b> Organik ve fonksiyonel dispepsi ayırımında HALP skoru için ROC eğrisi .....	28
<b>Şekil 3.</b> Peptik ülser olan ve olmayan hastaların HALP skorları .....	30
<b>Şekil 4.</b> Mide lseri olan ve olmayan hastaların HALP skorları .....	30
<b>Şekil 5.</b> HP (+) olan ve olmayan hastaların HALP skorları .....	31



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi, etyolojisinde birçok faktörün sorumlu tutulduğu ve daha çok üst gastrointestinal sistemle (GİS) ilgili semptomlar kompleksidir. Dispepsi semptomlarının mide-duodenum kaynaklı olduğu ve özellikle epigastrik bölgede hissedildiği kabul edilir (1). Epigastrik ağrı ve yanma, postprandiyal dolgunluk hissi ve erken doyma gibi semptomlardan biri veya daha fazlası olan hastalarda düşünülmesi gereken tanılardan biri de dispepsidir (2). Dispepsi toplumda oldukça sık görülmekte olup görülme sıklığı %40'lara kadar ulaşmaktadır (3). Ülkemizdeki veriler, gastroenteroloji poliklinik başvuruların yaklaşık yarısının, genel dahiliye poliklinik başvurularının ise %4-15'inin dispeptik yakınmaları olan hastalar olduğunu göstermektedir (4). Dispepsi semptomları genellikle hafif olduğundan çoğu hasta tarafından yeterince önemsenmez. Bazı hastalarda semptomlar aralıklı olarak görülürken bazı hastalarda ise sürekli ancak şiddeti artıp azalan şikayetler şeklindedir (5). Günümüzde dispepsi etyolojisinin araştırılmasında hastanın anamnezi, GİS'in endoskopik olarak görüntülenmesi ve gerekli görülen hastalarda işlem esnasında alınan doku örneklerinin patolojik olarak incelenmesi esastır.

Dispepsi, organik ve fonksiyonel olmak üzere iki başlıkta ele alınmaktadır. Organik dispepsi nedenleri arasında peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), GİS maligniteleri, pankreatikobiliyer sistem hastalıkları, sistemik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, Helicobakter Pylori (HP) enfeksiyonu, ilaçlar ve gıda intoleransı sayılabilir. Fonksiyonel dispepsi ise altta yatan organik bir sebebin bulunmadığı hastalık grubudur. (6,7).

HALP (hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit) skoru, sistemik inflamasyonu ve beslenmeyi değerlendiren yeni bir indeks olup,  $\text{hemoglobin (g/L)} \times \text{albümin (g/L)} \times \text{lenfosit (/L)} / \text{trombosit (/L)}$  formülü ile hesaplanmaktadır (8). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, HALP skorunun, inflamasyon ve beslenmenin etkili olduğu farklı malignitelerde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermiştir (9,10,11,12).

Çalışmamızda inflamatuvar süreçlerin ve/veya beslenme bozukluğunun eşlik ettiği organik dispepsi ile herhangi bir organik patolojinin eşlik etmediği fonksiyonel dispepsili hastaların ayrımını öngörmede HALP skorunun rolünü araştırdık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, HALP skorunun organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi ayrımını

öngörmedi rolünü araştıran literatürdeki ilk araştırmadır. HALP skorunun dispepsili hastalarda dispepsinin organik nedenlerinin erken saptanması ve gerekli durumlarda ileri tetkiklerin yapılmasına karar vermede klinisyene yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun sonucu olarak da dispepsili hastalarda tedaviye erken başlanabilmesi ve olası komplikasyonların mümkün olduğunca önüne geçilebilmesi gibi önemli faydalar sağlayabileceği kanaatindeyiz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Dispepsi

#### 2.1.1 Tanım ve Sınıflama

Dispepsi (dys=zor, pepsis=sindirmek, pişirmek), üst abdomende kronik ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanan bir sindirim güçlüğü durumudur (13). Bugünkü bilgilerimize göre dispepsi, belirli bir etyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık değil birçok faktörün sorumlu olduğu semptomlar kompleksidir (14). Semptomlar, defekasyonla rahatlamayan şişkinlik, erken doyma, tokluk duygusu ve bulantı gibi subjektif yakınmaları içerir. Önemli bir sağlık sorunu olan dispepsi, hastaların yaşam kalitesini de olumsuz şekilde etkilemektedir.

Dispeptik yakınmaların peptik ülser, gastrit, gastrik karsinom, metabolik hastalıklar, HP enfeksiyonu, laktoz intoleransı ve kolelitiazis gibi çeşitli organik sebepleri olabilmekte birlikte hastaların bir kısmında da bu yakınmaları açıklayacak organik bir sebep bulunamamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda dispepsi nedeniyle üst GİS endoskopisi yapılan hastaların yaklaşık %25'inde altta yatan organik patolojik bir bulgu tespit edilirken %75 hastada ise semptomları izah edecek organik bir patoloji tespit edilememiştir (15). Dispepsi, organik ve fonksiyonel dispepsi şeklinde ikiye ayrılarak sınıflandırılmaktadır (16).

#### 2.1.2 Organik Dispepsi

Dispepsi semptomlarına neden olabilecek lokal veya sistemik bir hastalık, metabolik hastalıklar, ilaçlar, toksik maddeler ve HP enfeksiyonu gibi etyolojik bir faktör belirlenebilirse bu durum organik dispepsi olarak kabul edilir. Organik dispepsiye neden olan ve klinik pratikte sık karşılaşılan hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir (16). Organik dispepsi tanısına anamnez, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar sonuçları yönlendirse de esas tanı üst GİS endoskopik görüntülemesi ve/veya endoskopi sırasında alınan biyopsinin patoloji sonucuna göre konmaktadır.

**Tablo 1.** Organik dispepsi etyolojik faktörleri

<b>GİS Hastalıkları</b>
Mide ve duodenum ülserleri
GÖRH
Safra kesesi ve pankreas ilişkili hastalıklar
GİS maligniteleri
Malabsorbsiyon sendromları
Midenin infiltratif hastalıkları
Barsak anjinası
HP enfeksiyonu
<b>Metabolik Hastalıklar</b>
Diabetes mellitus
Hiper-hipotiroidi
Hiperparatiroidi
Kronik böbrek hastalığı
<b>İlaçlar</b>
NSAİİ, aspirin, oral antibiyotikler, teofilin, oral demir, digital preparatları, alendronat, orlistat, akarboz, kalsiyum kanal blokörleri, metilksantin potasyum takviyeleri, dabigatran, D vitamini, serotonin geri alım inhibitörleri, sildenafil
<b>Diğer</b>
İskemik kalp hastalığı
Kollajen doku hastalıkları
Batın içi maligniteler
FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)
C1-esteraz eksikliği

Daha önceleri HP enfeksiyonu, fonksiyonel dispepsi etyopatogenezi başlığı altında incelenirken 2022 Helicobacter Pylori Maastricht VI/Florence Konsensus Raporu ile güncellenen bilgiler ışığında HP (+) hastalar organik dispepsi grubuna dahil edilmiştir (7).

### 2.1.2.1 HP Enfeksiyonu

HP enfeksiyonu, tüm dünyada görülmekle birlikte özellikle gelişmekte olan ülkelerde sıklığı daha yüksektir. Toplumda oldukça sık görülen HP enfeksiyonu prevalansı sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde özellikle Afrika ve Batı Asya'da %88'lerde iken gelişmiş ülkelerde %30'a hatta İsviçre'de %18,9'a kadar düşmektedir (17). Ülkemizde de bu oranın %78 civarında olduğu bildirilmiştir (18). HP enfeksiyonu, peptik ülser, mide maligniteleri, lenfoma, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP), demir eksikliği anemisi ve son zamanlarda vitamin B12 eksikliği dahil pek çok hastalığın etyolojisinde karşımıza çıkmaktadır (19,20).

HP, GİS'de koruyucu mekanizmaların hasarlanması ve zarar verici faktörlerin artışı ile etkisini göstermektedir. HP, amonyum açığa çıkararak mide mukozasının iyon dengesini bozar ve inflamasyon, submukozal hasar ve ülser neden olur (21). Bu nedenle mide mukozasında bu tür değişikliklere neden olan bir ajan normal mikrobiyatanın bir parçası olarak kabul edilmeyip bir patojen olarak kabul edilmektedir (22). HP enfeksiyonu mide ve duodenumda daima kronik mukozal inflamasyona neden olmaktadır. Bu inflamasyon gastroduodenal motilite ve duyarlılıkta anormalliklere neden olabileceği gibi her zaman bir bulguya da yol açmayabilir (23).

HP enfeksiyonu tanısında invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Non-invaziv testler, üre-nefes testi, gaitada HP antijen testi ve tarama amaçlı kullanılan serum HP immunglobulin düzeyidir. İnvaziv yöntemler ise doku örneği ile çalışılır ve bu doku örnekleri endoskopik biyopsi ile alınmalıdır. HP enfeksiyonunu göstermek için doku örneklerinde; kültür, sitoloji, histopatoloji, moleküler yöntemler (özellikle realtime polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), tam genom dizilimi ve dijital PCR) ve hızlı üreaz testi çalışılabilir. Bu testlerden altın standart olarak kabul edilen yöntem ise histopatolojik inceleme ve kültürde mikroorganizmanın üretilmesidir (24).

Klaritromisin direnci düşük (<%15) olan bölgelerde üçlü tedavi (klaritromisin, amoksisilin ve proton pompa inhibitörü (PPI) kombinasyonu) veya bizmutlu dördümlü tedavi (PPI, bizmut tuzu, metronidazol ve tetrasiklin) tercih edilmesi önerilir (25). Yanıt

alınamaması halinde 2. basamak tedavi rejimi olan levofloksasinli dörtlü tedaviye (PPI, levofloksasin, amoksisilin ve bizmut) geçilmesi önerilir (26). Bu tedavi rejimine de yanıt alınamaması halinde ise rifabutin bazlı tedavi (PPI, amoksisilin ve rifabutin) nerilmiştir (27). Klaritromisin direnci yüksek (>%15) veya klaritromisin direnci bilinmeyen bölgelerde tedavi, bizmutlu dörtlü tedavidir. Eğer bu mümkün değilse bizmut içermeyen dörtlü tedavi (PPI, klaritromisin, amoksisilin ve nitroimidazol) düşünülebilir. Yanıt alınamaması halinde 2. basamak tedavi rejimi olan levofloksasinli dörtlü tedaviye geçilmesi önerilmiştir (26). Bu tedavi rejimine de yanıt alınamaması halinde ise rifabutin bazlı tedavi basamağına geçilmesi önerilir. Ancak rifabutinin yan etkisi fazla olduğundan kullanımı kısıtlıdır ve sadece diğer tedavilerden yanıt alınamadığında kullanılması önerilmiştir (28). Daha nceki klavuzlarda l tedavi rejiminin 10-14 gün süre ile verilmesi önerilirken son klavuzlar tüm tedavilerin 14 güne tamamlanmasını önermektedir (29).

#### **2.1.2.2 Mide ve Duodenum lserleri**

Peptik ülser, en sık duodenum ve midede görülmektedir. Ayrıca zofagus alt ucu, jejunum, mide cerrahisi sonrası anastomoz yerinde veya nadiren heterotropik mide mukozası içeren herhangi bir yerde de (ileumda bulunan Meckel divertikülü gibi) görülebilir (30). Mide ve duodenum ülserleri asit ve pepsinin artışı ve koruyucu mekanizmaların bozulmasına bağlı mukozada oluşan defektlerdir. Duodenum lseri gastrik ülsere göre 3-4 kat daha sık olup daha geç yaşlarda izlenir ve mide ülserinin aksine semptomlar daha gürültülüdür. Her ikisi için de en sık neden HP enfeksiyonu ve NSAİİ'dir. Patolojik olarak duodenum ülserinde hiperasidite ön planda iken mide ülserinde koruyucu mukozal mekanizmaların yetersizliği ön plandadır. Gastrik ülserlerin malign orijinli olma riski daha fazla iken duodenumda malign natürde ülser nadir olarak görülür. Ülserli hastalarda çoğunlukla epigastrik ağrı ve/veya dispepsinin diğer semptomları izlenir. Tedavide amaç altta yatan sebebin düzeltilmesidir. NSAİİ kesilmesi, antiasit, mukoza koruyucu tedaviler ve HP varlığı gsterildiyse HP eradikasyon tedavisi ön plana çıkmaktadır (31,32).

### 2.1.2.3 GÖRH

GÖRH, normal anti reflü bariyerinin yetersiz kalması sonucu anormal miktardaki mide içeriğinin efor harcamaksızın özofagusa geçmesidir. GÖRH patogenezinde koruyucu faktörler ile saldırgan faktörler arasındaki dengesizlik rol oynar. Anti reflü bariyerini, alt özofagus sfinkteri (AÖS), diyafragmatik kruslar, AÖS'nin intraabdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamanlar oluşturmaktadır (33).

Hastalarda göğüste yanma ve ağza acı su gelmesi gibi semptomlar ön plandadır. Ancak ses kısıklığı, öksürük ve nefes darlığı gibi ekstraözofageal semptomlar da görülebilir.

Klinik pratikte asit baskılayıcı tedaviye yanıt alınıp tedavi bırakılınca semptomların başlaması tanıda sıklıkla kullanılmaktadır (34). Tanıda sık kullanılan tetkiklerin başında ise endoskopik inceleme gelmektedir. Diğer yöntemler ise; özofagus manometri, 24 saatlik özofageal pH metre, kablosuz pH metre ve çok kanallı intralüminal impedans-pH monitörizasyonudur (35,36).

Endoskopide hastaların çoğunda herhangi bir mukozal hasar görülmez (non-eroziv reflü hastalığı). Bazı hastalarda ise özofajit, peptik darlıklar ve Barrett özofagusu saptanabilir (37,38).

Tedavide ilk basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Yatak başını yükseltmek, yatmadan önce yemekten kaçınmak, yemeklerin miktarını ve yağ içeriğini azaltmak, kafein ve çikolata alımını azaltmak, sigarayı bırakmak, alkolün kesilmesi bunların başında gelir (37). İlaç tedavisi olarak antiasitler, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri, PPI ve prokinetikler kullanılan başlıca ilaç gruplarıdır. PPI tedavisi GÖRH'de hem semptomatik düzelme hem de mukozal iyileşmenin sağlanması açısından kullanılacak en etkin ve yararlı tedavidir (39). Reflünün mekanik olarak engellenmesinde endoskopik ve cerrahi tedavi seçenekleri de vardır (40,41).

#### **2.1.2.4 GİS Maligniteleri**

Özofagus ve mide kanserleri önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Dünyada en sık görülen sekizinci kanser olan özofagus kanseri, kansere bağlı ölümler sıralamasında altıncı sırada gelmektedir (42). Mide kanseri dünyada dördüncü sırada görülen kanser tipi iken, kanser ile ilişkili ölümlerde üçüncü sırada bulunmaktadır (43). Üst GİS endoskopisi tanı için altın standart yöntemdir (44). Üst GİS malignitelerinin en sık görülen semptomları, yutma güçlüğü, epigastrik bölgede ağrı, retrosternal yanma, dispepsi, kanama, bulantı, kusma ve kilo kaybıdır. Bununla beraber inatçı dispepsi, iştahsızlık, disfaji, yorgunluk, halsizlik gibi şikayetler hastaların sağlık merkezine diğer başvuru semptomlarıdır (45). Üst GİS maligniteleri genelde ileri yaşlarda görülür ancak genç yaşlarda da görülebilmektedir. Özellikle disfaji ve epigastrik ağrı durumunda uyanık olunmalı ve non-spesifik dispeptik belirtiler gösterebileceği de akılda tutulmalıdır. Alarm semptomlarının (ileri yaş, aile öyküsü, istenmeyen kilo kaybı, disfaji, odinofaji, açıklanamayan demir eksikliği anemisi, gastrointestinal kanama, inatçı kusma, palpe edilebilen kitle veya lenfadenopati) varlığında ise üst GİS endoskopisinin yapılması açısından daha hızlı olunmalı ve malignite şüphesi ön planda tutulmalıdır (46).

#### **2.1.2.5 Biliyer Patolojiler**

Biliyer patolojiler dispepsi şikâyeti ile gelen hastalarda akla gelmesi gereken durumlardan biridir. Klasik biliyer ağrı, karın sağ üst kadranında, epigastriumda hissedilen ve sırta yayılabilen özellikle olan künt bir ağrıdır. Terleme, bulantı ve kusma eşlik edebilir. Ağrı tipik olarak en az 30 dakika sürer ve bir saat içinde yayılır (47). Hastanın anamnezi, eski tanıları ve abdominal görüntülemeleri, daha önce biliyer patoloji ve pankreatit geçirme öyküsü, ağrının vasfı olası pankreatikobiliyer patolojilere yönlendirebilir (48). Bilier sistem hastalıklarında tanı anamnez, laboratuvar, abdominal ultrasonografi (USG), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) ile konulmaktadır. Tedavi, nedene yönelik olup semptomatik tedaviden cerrahi tedaviye kadar hasta bazlı geniş bir yelpazeye sahiptir. Olası komplikasyonların önüne geçmek adına dispeptik şikayetleri olan hastalarda pankreatikobiliyer sistem hastalıkları unutulmamalıdır.

### 2.1.2.6 Sistemik Hastalıklar

Birçok sistemik hastalıkta gerek emilim fonksiyonunun etkilenmesi gerekse kronik inflamasyona bağlı olarak tetiklenen patolojik mekanizmalar nedeniyle gastrik şikayetler görülebilmektedir. İnterlökin-1, interlökin -6 ve tümör nekrotizan faktör gibi sitokinlerin immün yanıt, akut faz yanıtı ve inflamasyon süreçlerini regüle ettiği gösterilmiştir (49). Kronik sistemik hastalıklarda (özellikle tiroid ve diabetes mellitus (DM) gibi otoimmünitenin ön planda olduğu hastalıklarda) bu sitokinlerin rol aldığı inflamatuvar süreçlerde sekonder dispeptik durumların ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Ayrıca farklı bir mekanizma ile otoimmün hastalıkların birbirini tetiklediği göz önüne alınarak otoimmün atrofik gastritte artış görüldüğü düşünülmektedir (50). Otoimmün atrofik gastritte gastrik pariyetal hücre zarında yer alan H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompasına karşı anti-pariyetal hücre antikoru gelişerek gastrik asiditenin azalmasına yol açmaktadır (51). Sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların ve bu hastalardaki olası psikolojik stresin de dispepsi şikayetlerinin ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmektedir (52).

### 2.1.2.7 İlaçlar

İlaç kullanımına bağlı olarak dispepsi şikâyeti sıklıkla görülür. Altta yatan bir peptik ülser hastalığı olsun veya olmasın NSAİİ ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dispepsiye neden olabilir. İlaça bağlı dispepsi ile ilişkili diğer ilaçlar arasında; oral antibiyotikler, teofilin, oral demir, digital preparatları, alendronat, orlistat, kalsiyum kanal blokörleri, metilksantin potasyum takviyeleri, akarboz, dabigatran, D vitamini, serotonin geri alım inhibitörleri ve sildenafil bulunur (53). Dispepsiye neden olan ilaçlar, gastrik lümenin asidik pH'sında iyonize olmayıp, gastrik mukozadan pH'ı 7 olan sitoplazmaya geçerek iyonize hale gelir. Buradan hücreler arasına geçen ilaçlar epitelyal bölgede hasara neden olurlar. Bu topikal etki genellikle saatler içerisinde oluşur ve günler içerisinde artan mukozal hücre çoğalması ve gastrik kan akımında düzelme sonucunda "adaptasyon fenomeni" adı verilen süreçle iyileşme eğilimine girer. Bu adaptif olayın yetersiz kaldığı bazı hastalarda ise ülser oluşumu meydana gelir (54). Ayrıca gastrik mukozal bariyer, COX aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak da hasarlanmaktadır. Özellikle aspirin ve NSAİİ grubu ilaçların dispepsi semptomlarına bu mekanizmalar ile neden olduğu düşünülmektedir (55).

### 2.1.3 Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi, yapılan araştırmalar neticesinde hastanın dispeptik yakınmalarını açıklayacak altta yatan organik bir patolojinin bulunamadığı durumudur. Fonksiyonel dispepsi aslında bir dışlama tanısı olup olası tüm organik dispepsi nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir. Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisinin araştırılması oldukça eskilere dayanmakta ve günümüzde de hala araştırmalar devam etmektedir. Fonksiyonel dispepsinin ilk tanımı, 1998 yılında Amerika Gastroenteroloji Birliği'nin kurduğu çalışma grubu ve Roma'daki Uluslararası Gastroenteroloji Kongresi'nin bir komitesi tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra, onu sırasıyla 1999 yılında Roma II ve 2006'da Roma III sınıflandırma sistemleri takip etmiştir (56). Fonksiyonel dispepsi tanısı için 2016 yılında, Roma IV tanı kriterleri belirlenmiş, Sindirim Sistemi Hastalıkları Haftası'nda sunulmuş ve gastroenteroloji dergisinde yayınlanmıştır (57). Günümüzde hala fonksiyonel dispepsi tanısında 2016 yılında modifiye edilen ROMA IV kriterleri kullanılmaktadır.

#### **ROMA IV kriterleri:**

1. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin olması
  - a. Postprandiyal dolgunluk (rahatsızlık)
  - b. Erken doyma
  - c. Epigastrik ağrı (rahatsızlık)
  - d. Epigastrik yanma (rahatsızlık)

2. Üst GİS endoskopisi dahil yapılan incelemelerde semptomları izah edecek sistemik, organik veya metabolik bir hastalık kanıtının olmaması (Semptomların tanı konulmadan en az altı ay önce başlamış olması ve tanı kriterlerini son üç aydır karşılıyor olması) (58).

Roma IV tanı kriterleri, fonksiyonel dispepsiyi epigastrik ağrı sendromu ve postprandiyal rahatsızlık sendromu olmak üzere iki alt grupta ele almaktadır (59). Epigastrik ağrı sendromunda ön planda epigastrik ağrı ve yanma görülürken postprandiyal rahatsızlık sendromunda tekrarlayan postprandiyal ağrı ve erken doyma görülür. Bu iki sendrom karşımıza çoğu zaman iç içe geçmiş olarak çıkmaktadır.

### **2.1.3.1 Fonksiyonel Dispepsi Epidemiyolojisi**

Dünya genelinde fonksiyonel dispepsi prevalansı %5-11 arasında iken batı ülkelerinde dispepsi prevalansının %25'lere kadar ulaşabildiği bildirilmiştir (60,61). Türkiye'de birinci basamak sağlık kuruluşlarındaki dispepsi prevalansı ise %44 olarak bulunmuştur. Gastroenteroloji polikliniğine başvuruların yaklaşık yarısını dispepsi şikâyeti olan hastalar oluşturmaktayken genel dahiliye polikliniği başvurularında ise bu oran %4-15 kadardır (4,62). Dispepsi için Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanus ülkelerinde yapılan çalışmalarda, %3 ile %40 arasında bir prevalans bildirilmektedir. Prevalanstaki bu büyük farklılığın bir kısmı dispepsi tanımlamasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (63).

### **2.1.3.2 Fonksiyonel Dispepsi Patogenezi**

Semptomları açıklayacak kesin bir patofizyolojik mekanizma bulunmamakla beraber patogeneizde; visseral hipersensitivite, gecikmiş gastrik boşalma, gastrik distansiyon, bozulmuş gastrik akomodasyon, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu, inflamasyon, psikososyal faktörler, yaşam tarzı faktörleri ve GİS mikrobiyotasının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (64,65). GİS mikrobiyotasının rolü, son yıllarda üzerinde özellikle durulan nedenlerden biri olmuştur (66).

#### **2.1.3.2.1 Visseral Hipersensitivite**

Visseral hipersensitivite, GİS fonksiyonel hastalıklarının patogenezinde suçlanan nedenlerden biridir. Fonksiyonel dispepsi hastalarında görülen semptomlardan şişkinlik, postprandiyal doygunluk ve mide bulantısı fonksiyonel dispepside görülen diğer semptomlara göre daha sıktır. Fonksiyonel dispepsili bireylerde görülen gastrik distansiyonun ana sebebi visseral hipersensitivite olsa da mide ve duodenumun safra asitlerine, bazı besin öğelerine ve asiditeye karşı aşırı duyarlı hale gelmesinin de etkisi vardır. Fonksiyonel dispepsi hastalarında gastrik distansiyon duyarlılığının %35-50 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda midede ağrının olduğu distansiyon hacmini belirlemek için balon tekniği kullanılır. Fonksiyonel dispepsili hasta gruplarının distansiyon hacmi sağlıklı bireylerin distansiyon hacmine göre daha düşük bulunmuştur (67,68). Fonksiyonel dispepsili bireylerin semptomlarını genellikle öğün sonrası yaşamaları nedeniyle, visseral hipersensitiviteyi değerlendirmek için distansiyon çalışmalarının yemek sonrası yapılması daha etkilidir (69).

#### **2.1.3.2.2 Bozulmuş Gastrik Akomodasyon**

Besinler mideye geldikten sonra fundusta akomodasyon refleksi oluşur. Sağlıklı bireylerde besinler bu refleks sayesinde belirli bir süre fundusta kalırlar. Ancak fonksiyonel dispepsili bireylerde akomodasyon refleksi zayıflamıştır. Buna bağlı olarak besin fundusta beklemesi gereken süreyi doldurmadan kısa bir süre sonra proksimal mideden distal mideye geçer. Erken doyumluk hissi de bu nedenle görülür. Gastrik akomodasyonun bozulması GÖRH'deki benzer mekanizmalarla özofagus alt sfinkterinin geçici gevşemesi ile ilişkilidir ve GÖRH ile fonksiyonel dispepsinin semptomlarının genellikle bir arada oluşu da kısmen bu şekilde açıklanmaktadır (67).

#### **2.1.3.2.3. Gecikmiş Gastrik Boşalma**

Fonksiyonel dispepside gastrik boşalmada gecikme, gastrik hipersensitivite, gastrik fundusun gevşeyememesi ve mide distansiyonu gibi fizyolojik gastrik faktörlerin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Hastaların mevcut dispeptik yakınmalarının da bu bozulmalardan kaynaklı olduğu düşünülmektedir (52). Gecikmiş gastrik boşalmanın fonksiyonel dispepsinin semptomlarına sebebiyet verdiğini gösteren kesin veriler vardır ama alt gruplardaki prevalansı değişkenlik göstermektedir (%10-40). Dispepsi nedeniyle incelenen bazı hasta gruplarında gastrik boşalmanın hızlı olduğu ve çoğu hastada da gastrik boşalma zamanının normal olduğu da görülmüştür. Bu nedenle dispepsi semptomların gecikmiş gastrik boşalma ile ilişkisi net değildir (70).

#### **2.1.3.2.4 Çevresel Faktörler**

Psikolojik faktörlerin pek çok sistem üzerine etkisi olduğu gibi GİS fonksiyonları üzerine olan etkisi de uzun zamandır bilinen bir durumdur. Birçok insan stres altında iken diyare ve abdominal ağrı gibi durumları yaşamaktadır. Geniş ölçekli yapılan bir epidemiyolojik çalışmada fonksiyonel dispepsinin semptomları görülen bireylerle semptomu olmayan bireylerin depresyon skorları karşılaştırılmış anlamlı bir farklılık bulunamamış, ancak anksiyete skorunun fonksiyonel dispepsili bireylerde yüksek olduğu görülmüştür (71).

Fonksiyonel dispepsi patofizyolojinde mekanizmalardan biri de “gastrointestinal beyin” ve merkezi sinir sistemi arasındaki bağlantıdır. Fonksiyonel GİS hastalıklarının anlaşılmasında psikolojik faktörler ve psikososyal durum önemli bir yere sahiptir. Fonksiyonel GİS hastalıklarına sahip hastalarda anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklar sık eşlik etmektedir (72).

Fonksiyonel dispepsi ile psikiyatrik semptomlar bazı hastalarda eş zamanlı gözlenirken bazı hastalarda önce psikiyatrik semptomlar ortaya çıkar sonra dispepsi semptomları görülmeye başlar. Bazı hastalarda ise aksine dispeptik semptomlar önce görülür daha sonra anksiyete ortaya çıkar (73). Beyin ile bağırsak arasındaki mekanizmanın fonksiyonel GİS hastalıklarındaki rolünü göstermeyi amaçlayan ve 12 yıl süren prospektif bir çalışmada, beyin-bağırsak aksındaki etkilenimlerin çift yönlü olduğu, beyin-bağırsak veya bağırsak-beyin akslarının herhangi birinde meydana gelecek bir disfonksiyonda fonksiyonel GİS hastalıklarının ortaya çıktığı gösterilmiştir (74).

#### **2.1.3.2.5. Gastrointestinal Sistem Mikrobiyotası**

Mikrobiyota, aslında insan vücudunda var olan yaklaşık 1014 çeşit mikroorganizmanın oluşturduğu topluluktur (75). Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda mikrobiyotada değişiklikler olduğu gözlemlenmiş ve kolon mikrobiyotasının iyileştirmeye desteklemeye yönelik tedavilerden olumlu sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmalar, mikrobiyotadaki değişikliklerin ve bozulmaların fonksiyonel hastalıkların nedeni mi yoksa hastalıklar sonucu mu mikrobiyota disbiyozisi olduğunu henüz gösterememiştir (76). Duodenum ile distal ileum arası kültür ile kolon kültürünü karşılaştıran çalışmalar, duodenoileal bölgede daha az bakteri içerdiğini göstermektedir. Fonksiyonel GİS hastalıklarında ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ve mikrobiyota disbiyogenezisi rol oynamaktadır. GİS motilitesinde bozulma, hem ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmanın hem de fonksiyonel dispepsinin eiyolojik nedenlerden biridir ve bu durum fonksiyonel dispepsi ile ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir (75). Artmış gaz üretimi, safra tuzları, toksik ürünler, bakteriyel metabolizma ilişkili artmış ozmotik yük nedeniyle ortaya çıkan kronik ishal, gaz, distansiyon, şişkinlik gibi semptomlar ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalmayı düşündürür (77).

Fonksiyonel dispepside gastrik sıvı mikrobiyotasındaki değişiklikler, bozulmuş gastrik fonksiyonlar ile ilişkilendirilmektedir. Gastrik boşalmanın gecikmesine bağlı olarak alınan besinlerin midedeki kalış süresinin uzaması mikrobiyotayı etkileyebilir. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili bireyler ve sağlıklı kontrollerin gastrik sıvı mikrobiyotası taksonomik analiz ile karşılaştırılmış ve her iki grupta da firmicutes en dominant filum olarak saptanmıştır. Ancak ikinci ve üçüncü majör filum, fonksiyonel dispepsi grubunda sırasıyla bacteroidetes ve proteobacteria iken sağlıklı bireylerde sırasıyla proteobacteria ve bacteroidetes olarak saptanmıştır. Fonksiyonel dispepsi

grubundaki hastaların gastrik sıvılarında sağlıklı kontrol grubundaki bireylere göre daha fazla prevotella cinsi olduğu saptanmıştır (78). Fonksiyonel dispepsi grubundaki hastalara probiyotik tedavisi verildikten sonra gastrik sıvıları tekrar incelendiğinde bacteroideteslerin proteobacteria'ya göre yoğunluğunda azalma gözlenmiş ve acidobacteria yokluğu düzelmiş, ayrıca Bacteroidetes sayısı azalırken proteobacteria sayısı ve actinobacteria sayısı artarak sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin gastrik sıvı mikrobiyotasına benzer hale gelmiştir (79).

#### **2.1.3.2.6 İnflamasyon**

Fonksiyonel dispepsili hastalarda duodenal inflamasyonun düşük düzeyde olduğu gözlenmekle beraber bu inflamasyonun kaynağı bulunamamıştır. İnflamasyondaki ana rolün intestinal bariyer geçirgenliğinin bozulmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fonksiyonel dispepside düşük dereceli duodenal inflamasyon ve bağırsak geçirgenliğinde artma dispepsi semptomlarında rol oynayan mekanizmalar arasında yer almaktadır (80).

Yapılan çalışmalarda fonksiyonel dispepsili bireylerin transepitelyal elektrik dirençte azalma ve parasellüler geçişte artış olduğu görülmüştür. Bu durumun mukoza bütünlüğünün bozulmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda eozinofil ve mukozal mast hücrelerinin de arttığı ve bu durumun hastalarda düşük dereceli inflamasyon varlığının göstergesi olduğu kabul edilmiştir (81).

#### **2.1.3.2.7 Genetik**

Fonksiyonel dispepside genetik faktörlerin de rol oynadığı ancak çok zayıf ilişkili olduğu öngörülmektedir (82). Dispeptik semptomların, fonksiyonel dispepside son yıllarda üzerinde durulan G-protein/beta-3 subunit (GNB3) geninde 825. pozisyonundaki nükleotid polimorfizmiyle ilişkisi olduğu gösterilmiştir (83). Fonksiyonel dispepsi etyopatogenezinde suçlanan diğer mekanizmalardan olan aside duyarlılık, Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 geni ile ilişkilendirilmiştir. Visseral ağrı ile de Tetrodotoksin'e dirençli sodyum kanalı ilişkilendirilmiştir (70). Japonya'da yapılan bir çalışmada da epigastrik ağrı baskın fonksiyonel dispepside homozigot GNB3 825C taşıyıcılığı olduğu gösterilmiştir (84).

### 2.1.3.2.8 Yaşam Tarzı Alışkanlıkları

Birçok çalışma ve kaynakta dispepsi semptomlarında yaşam tarzı faktörlerinin etkin rolü olduğu gösterilmiştir. Japon Gastroenteroloji Birliği Fonksiyonel Dispepsi Araştırma Grubu tarafından hazırlanan bir raporda, dispepsi şikayeti ile başvuran hastaların yaşam tarzı incelendiğinde düzensiz bir yaşam tarzı olduğu, yaşam tarzının ve diyetin düzenlenmesiyle semptomların düzeldiği ve hatta diyetin bozulması yaşam tarzı düzeninin bozulmasıyla da semptomların tetiklendiğini bildirilmiştir. Sigara, kafein, sosyoekonomik durumun kötü oluşu, yaşam ortamının optimal olmayışının da dispepsi semptomlarının ortaya çıkmasına veya semptomların şiddetlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (85).

Fonksiyonel dispepsili bireylerde bir diğer yaygın görülen durum da uyku bozukluğudur. Dispepsi semptomları uyku bozukluğu yapabilmekteyken, uyku bozukluğu da ağrı eşliğinde düşüşe neden olarak fonksiyonel dispepsi semptomlarını agra ve edebilmektedir. Yapılan bir araştırmada dispepsi ile takipli hastaların uykuya dalmada zorluk çektiği görülmüş ve aynı zamanda da uykuya dalmada zorluk dispepsi için ayrıca bir risk faktörü kabul edilmiştir (86).

Alkol ile fonksiyonel GİS hastalıkları arasında kesin bir ilişkili kurulamamıştır ancak alkolün GİS’de doza bağlı semptomlara sebep olduğu (düşük doz alkol tüketiminin GİS’de semptoma neden olmadığı veya var olan semptomları şiddetlendirmedeği) belirtilmiştir. Yüksek doz alkol kullanımının ise semptomlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (87).

Yine sigara kullanımı ile fonksiyonel GİS hastalıkları arasında da ilişki olduğu bilinmektedir. Sigara içen ve sigara içmeyen bireyler kıyaslandığında sigara içenlerde fonksiyonel GİS hastalıkları semptomlarında %50 artış görülmektedir. Fonksiyonel GİS hastalıkları olan bireylerde sigaranın bırakılması, yaşam tarzı değişiklikleri için en başta gelen öneriler arasındadır (88).

### 2.1.3.3 Tedavi

Fonksiyonel dispepside kesin ve tek bir tedavi şekli yoktur. Tedaviler, semptomatik tedaviler ve patogenezde suçlanan mekanizmalar üzerinden hasta bazlı tedaviler olarak düzenlenmektedir. Hafif semptomları olan hasta gruplarında genelde diyet önerileri, sigaranın bırakılması, stresten mümkün olduğunca uzak durulması gibi yaşam tarzı değişiklikleri yeterli olmaktadır. Diyet düzenlemesi olarak hastalara; öğünlerinin düzenli olması ile birlikte daha küçük ve az yağlı öğünler tavsiye edilir. Yağlı, baharatlı ve kızartılmış yiyecekler, gazlı içecekler ve hastanın semptomlarını tetikleyen besinlerden kaçınılması önerilir (89). Böylelikle besinlerin mide ve deudonumda sindirim süreçleri kolaylaştırılarak gastrik distansiyonun en aza indirilmesi amaçlanır. Düşük FODMAP (fermente edilebilir oligosakkaritler, disakkaritler, monosakkaritler ve polyooller) diyeti olarak bilinen bazı kısa zincirli karbonhidrat türlerinin kısıtlandığı diyetin de bazı hasta gruplarında faydası olduğu görülmüş ve önerilmektedir (90).

Pro ve prebiyotiklerin barsak mikrobiyotası üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu ürünlerin patojen bakterilerin kolonizasyonunu azalttığı, bakteriyel toksinleri azaltan bakteriyosin ve defensin salgıladıkları gösterilmiştir. Bazı hasta gruplarında pre-probiyotik sonrası semptomlarda azalma kaydedilmiştir (91). Bazı çalışmalar, gastrik boşalması yavaş olan hastalarda pre-probiyotiklerin gastrik boşalmayı hızlandırarak bu hastalarda iyileşme sağladığını göstermektedir (92). Ayrıca, antibiyotikle ilişkili GİS semptomların önlenmesinde de bazı probiyotiklerin (*Saccharomyces*, *Lactobacillus* gibi) olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (93).

Şiddetli ve sürekli semptomları olan hastalarda diyet, yaşam tarzı değişikliği, sigaranın bırakılması ve stresten uzak durulması gibi birinci basamak tedavi ve önerilere ek olarak bu hastaların tedavi planına farmakolojik tedavinin de eklenmesi önerilmektedir. Farmakolojik tedavi ajanları olarak; asit baskılayıcı ajanlar, prokinetik ajanlar ve psikotropik ajanlar bulunmaktadır (60).

**Asit baskılayıcı ajanlar:** Fonksiyonel dispepsili hastalarda dispeptik yakınmaların nedenlerinden biri mide asit sekresyonunun artışıdır. Bu nedenle mide asit salgısının baskılanması semptomların giderilmesinde fayda gösterecektir. H2 reseptör blokerleri (ranitidin, famotidin) veya PPI (omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol vb.) bu amaçla tercih edilen asit baskılayıcı ajanlardır (94).

**Prokinetik ajanlar:** Fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik motor fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak gecikmiş gastrik boşalma ve postprandiyal hipomotilite sık olarak görülmektedir. Prokinetik ajanların bu mekanizmalar üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Çalışmalar, metoklopramid, domperidone (dopamin D2 antagonisti) ve cisaprid (5-HT-4 agonisti) gibi prokinetik ajanların dispeptik semptomların giderilmesinde etkili olduğunu göstermiştir (95). Cisaprid kardiyak problemlere neden olabildiğinden (QT uzaması) kullanımdan kaldırılmıştır. Ancak domperidonun da yüksek dozlarda QT uzamasına yol açabileceği bilinmektedir (96,97).

**Psikotrop ajanlar:** İrritabl barsak sendromu tedavisinde trisiklik antidepresanlar uzun yıllar düşük dozda kullanılmıştır. Bu ajanların visseral sensitiviteyi azalttıkları düşünülmektedir. Asit baskılayıcı ve prokinetik tedaviye yanıt alınamayan bazı hastalarda düşük doz trisiklik antidepresanlar tercih edilebilir. Trisiklik antidepresanlardan özellikle imipramin tercih edilen ajandır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda anksiyete veya depresyon bazen neden bazen de sonuç olarak tabloya eşlik edebilir. Bu hastalarda antidepresif tedavinin fonksiyonel dispepsi semptomlarına da fayda göstereceği düşünülmektedir (98).

Tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin dispepsi tedavisindeki yeri tartışmalı olmasına rağmen psikoterapi ve hipnoterapi ile karın ağrısı, kabızlık ve şişkinlik şikayetleri için fayda gören hasta grubu da bildirilmiştir (99).

## 2.2 HALP Skoru

Lökosit sayısı (nötrofil, lenfosit ve monosit), trombosit sayısı, hemoglobin, albümin, C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri gibi hematolojik ve hematolojik olmayan bazı parametreler, tek tek veya bu parametrelerin çeşitli kombinasyonlarından oluşan bazı indeksler günümüze kadar malignitelerin prognozunun değerlendirilmesinde güvenilir belirteçler olarak kullanılmıştır (100).

Sistemik inflamatuvar yanıtın temel bileşenleri olan lenfositler ve trombositler, tümör mikroçevresinin kalıcı inflamasyonu ile ilişkilidir (101). Trombositlerin tümör hücreleriyle etkileşime girdiği ve farklı mekanizmalar yoluyla onların hayatta kalmasını ve metastazını desteklediği gösterilmiştir (102). Diğer bir çalışma, trombositlerin tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aracılı sitotoksiteden tümör hücrelerini koruduğu tespit edilmiştir (103). İlerlemiş kanser hastalarında sık görülen lenfopeninin de sağkalm için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (104). Gene hemoglobin düzeyinin, kanser hastalarında hayatta kalma ve tümörün ilerlemesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (105). Anemili kanser hastalarında prognozun daha kötü olduğunu ve hemoglobin düşüklüğünün bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (106).

Malignitelerin prognozunda beslenme ve bağışıklığın rolü oldukça önemlidir (107). Serum albümin düzeyi, beslenme durumunun iyi bir göstergesi olup akut hastalıklarda inflamasyon ve hastalığın şiddetini de yansıttığı bilinmektedir (108). Literatür, serum albümin seviyesinin kanserde hayatta kalma ile önemli ölçüde ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir ve hipoalbümineminin biyokimyasal nükle ilişkili olabileceğini de göstermiştir (109).

Hematolojik parametrelerin kombinasyonu olan nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve lenfosit/monosit oranı (LMR) gibi bazı indekslerin tümör mikroçevresindeki inflamatuvar değişiklikleri temsil ettiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (110). Son araştırmalar, NLR, PLR ve LMR indekslerinin malignitelerin prognozunu değerlendirmede ve inflamatuvar yükün gösterilmesinde kullanılabileceğini desteklemektedir (111,112).

Prognostik beslenme indeksi (PNI), dolaşımdaki albümin konsantrasyonunun lenfosit sayısı ile birleştirilmesiyle hesaplanır ve beslenme ve inflamasyon durumunu yansıtan bir indeks olarak kabul edilmiştir (113).

Son zamanlarda ise tüm bu çalışmalardan yola çıkılarak daha kapsamlı yeni bir indeks olan hemoglobin, albümin, lenfosit sayısı ve trombosit sayısı kullanılarak HALP skoru formülize edilmiştir. HALP skoru hemoglobin (g/L) × albümin (g/L) × lenfosit (/L) / trombosit (/L) formülü ile hesaplanmıştır (114). Malignitesi olan hastalarda anemi, demir emiliminin bozulması, kronik hastalık ilişkili ve yetersiz beslenmeye bağlı vitamin B12 gibi bazı vitamin eksikliklerine bağlı olarak gelişebilmektedir. Malignitelere hemoglobin düşüklüğü olumsuz prognostik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (115,116,117,118,119). Birçok çalışmada albümin düzeyinin inflamasyon ve beslenme durumunun bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır (120). İnflamatuar süreçlerde ve yetersiz beslenme durumlarında albümin seviyesinin düştüğü görülmüş ve birçok çalışmada prognoz ve tedavi yanıtını değerlendirmede albümin değeri kullanılmıştır (121,122,123). Lenfositler, inflamasyonun ortadan kaldırılmasında ve onarılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Düşük lenfosit sayıları da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (124). Trombositlerin kanser biyolojisi üzerinde çeşitli etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkiler, kanser hücrelerinin büyümesi, metastazı ve bağışıklık sistemlerinden kaçması, tümör anjiyogenezi ve bazen de tümör büyümesinin yavaşlaması olarak sıralanabilir (125). Tüm bu veriler ve bu verileri destekleyen birçok çalışmadan yola çıkılarak, hemoglobin, albümin ve lenfosit sayısının yüksek olmasının malignitelerin prognozunda olumlu risk faktörleri olduğu, trombosit sayısının yüksek olmasının ise olumsuz bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır. Buradan yola çıkılarak HALP skoru formülize edilmiştir (126). HALP skorunun, prognozu öngörmede hematolojik parametreler ve albüminin tek başına değerlendirilmesine göre daha doğru olduğunu gösteren çalışmalar vardır (127).

HALP skorunun birçok farklı malignitede prognozu öngörebildiğini gösteren farklı çalışmalar ve 2015-2022 yılları arasında yapılmış olan tüm bu çalışmaların literatür derlemesi de yapılmıştır (128).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

HALP skoru, sistemik inflamasyonu ve beslenmeyi değerlendiren yeni bir belirteçtir. HALP skorunun son zamanlarda yapılan birçok çalışmada inflamasyonun etkili olduğu farklı malignitelerde ve malignite harici durumlarda da prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Organik dispepsilerde de inflamasyon ve beslenmenin önemli olduğu bilinmektedir. Bu bakış açısıyla ucuz, kolay ulaşılabilir, invaziv olmayan bir belirteç olan HALP skorunun, organik ve fonksiyonel dispepsili hastaların ayırımında öngördürücü bir belirteç olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık.

#### 3.1 Çalışma grubu

‘HALP Skorunun Organik ve Fonksiyonel Dispepsi Ayırımını Öngörmedeki Rolü’ başlıklı tez çalışması Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan etik kurul onayı ve Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği’nden çalışma izni onayı alındıktan sonra başlandı (30/11/2022 tarih ve 2022-103 karar numaralı). Çalışma, Helsinki Deklarasyonu’na uygun şekilde yürütüldü.

Bu çalışma, kesitsel tipte retrospektif bir araştırma olarak planlandı. Ocak 2022 ile Aralık 2022 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji ve dahiliye polikliniğine dispeptik şikayetlerle başvuran, üst GİS endoskopisi yapılmış, endoskopik biyopsi alınmış olan ve çalışmaya dahil edilme/dışlama kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

***Çalışmaya dahil edilme kriterleri;***

- 1) Dispepsi tanısıyla üst GİS endoskopisi yapılan ve endoskopik biyopsi alınan 18-65 yaş aralığındaki hastalar
- 2) Endoskopi öncesi HALP skoru hesaplanması için gerekli tetkiklere sahip olan hastalar

***Çalışmadan dışlama kriterleri;***

- 1) Aktif anemi tedavisi almakta olan hastalar
- 2) Son 3 ay içerisinde GİS kanama öyküsü olan hastalar
- 3) Son 3 ay içerisinde Covid-19 geçirme öyküsü olan hastalar
- 4) Karaciğer sirozu olan hastalar
- 5) Malabsorbsiyon sendromu olan hastalar
- 6) Ülseratif Kolit ve Crohn tanısı olan hastalar
- 7) Malignitesi olan hastalar
- 8) Aktif enfeksiyonu olan hastalar
- 9) İTP-TTP veya hematolojik hastalık nedeniyle takipli hastalar
- 10) Akut veya kronik kolesistiti olan hastalar
- 11) Tip1 ve Tip2 DM olan hastalar

### 3.2 Yöntem

Hastaların bilgilerine hastane bilgi işlem kayıtları taranarak ulaşıldı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 166 hasta çalışmaya dahil edildi. Üst GİS endoskopi sonuçları ve biyopsi patoloji raporlarına göre hastalar iki gruba ayrıldı. Grup 1 organik nedenli dispepsi hastalarını, Grup II ise fonksiyonel nedenli dispepsi hastalarını oluşturdu. Endoskopi sonuçları; mide erozyonu, mide ülseri, duodenum ülseri, bulbit ve özofajit tanıları ile raporlanmıştı. Özofajit, Los Angeles Sınıflaması'na göre evrelendirilmişti. Endoskopik biyopsiler, Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda raporlanmıştı. Raporlar, Sydney Sınıflama Sistemi kullanılarak inflamasyon, atrofi ve intestinal metaplazi olup olmasına, nötrofil aktivitesine ve HP yoğunluğuna göre raporlanmıştı.

Üst GİS endoskopi ve/veya endoskopik biyopsi patoloji raporlarına göre; GÖRH, midede erozyon, mide ülseri, duodenum ülseri, bulbit, atrofi, metaplazi ve HP (+) saptanan hastalar organik dispepsi grubuna (Grup 1) dahil edildi. Biyopsi patoloji raporuna göre malignite tespit edilmiş olan hastalar, çalışma sonuçlarını olumsuz etkileyeceği düşüncesiyle çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan ve ROMA IV kriterlerine uyan hastalar, fonksiyonel dispepsi grubunu (Grup 2) oluşturdu.

Hastaların üst GİS endoskopi raporları, endoskopik biyopsi patoloji raporları ve yakın tarihli laboratuvar sonuçlarına hastane kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların hemoglobin, albümin, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı, MCV ve RDW değerleri kaydedildi. HALP skoru,  $\text{hemoglobin (g/L)} \times \text{albümin (g/L)} \times \text{lenfosit sayısı (/L)} / \text{trombosit sayısı (/L)}$  formülü ile hesaplandı.

### 3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Version 21,0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA, Lisans: Hitit Üniversitesi) programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde (%) kullanılarak raporlandı. Verilen normal dağılım sınaması Kolmogorov–Smirnov testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılan sürekli değişkenleri ortalama±standart sapmayla, normal dağılmayan sürekli değişkenleri ise median (25-75 çeyreklik) ile gösterildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için bağımsız gruplarda t-testi (Student's t-test), normal dağılmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arası karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. HALP skorunun organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi ayırımını yapma tahminindeki gücünü belirlemek için ROC analizi yapıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dispepsi nedeniyle gastroenteroloji ve dahiliye polikliniğine başvurmuş Üst GİS endoskopisi yapılmış, endoskopik patoloji örneği alınmış olan ve dahil edilme kriterlerine uyan 166 hasta alındı. Organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi grupları, hastaların üst GİS endoskopi ve endoskopik patoloji raporlarına göre oluşturuldu. Üst GİS endoskopi ve endoskopik biyopsi patoloji sonuçlarına ilişkin sayısal veriler Tablo 2’de verilmiştir.

**Tablo 2.** Üst GİS endoskopi ve endoskopik biyopsi patoloji sonuçlarına ilişkin sayısal veriler

		Sayı (n)		Yüzde (%)	
Endoskopik tanımlar	Peptik ülser	44		26,5	
	Mide ülseri	23		13,9	
	Duodenum ülseri	28		16,9	
	Bulbit	33		19,9	
	Mide erozyonu	24		14,5	
	Özofajit	Grade A	10	21	6
Grade B		10	6		
Grade C		1	0,7		
Biyopsi patoloji sonuçları	Helicobacter Pylori	91		54,8	
	Atrofi	8		4,8	
	İntestinal metaplazi	15		9	

Çalışmaya dahil edilen hastalar endoskopi ve endoskopik patoloji sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 113 (%68) hasta organik dispepsi, 53 (%32) hasta ise fonksiyonel dispepsi grubuna dahil oldu. Katılımcıların 89'u erkek, 77'si kadındı. Organik ve fonksiyonel dispepsi grupları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark yoktu (sırayla  $p=0,739$  ve  $p=0,345$ ).

HALP skorunu hesaplamak için hastaların laboratuvar değerleri incelendi. Hemoglobin değeri  $14,0\pm 1,73$  g/dL, MCV değeri  $86\pm 4,5$  fL, RDW değeri  $40\pm 3,3$  fL, Lenfosit sayısı  $2201\pm 656 \times 10^6/L$ , Trombosit sayısı  $258,195\pm 59049 \times 10^6/L$ , Albümin düzeyi  $4,3\pm 0,3$  g/dL, Nötrofil sayısı  $4088\pm 1209 \times 10^6/L$  ve NLR  $1,93\pm 0,92$  olarak tespit edildi. Tüm hastaların HALP skoru ortalaması  $52,64\pm 17,6$  olarak hesaplandı.

Bu değerler organik ve fonksiyonel dispepsi grupları için tekrar analiz edildi. Hastaların sonuçları değerlendirildiğinde hemoglobin, albümin ve RDW değerlerinde iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı (sırayla  $p=0,033$ ,  $p<0,001$ ,  $p=0,035$ ). Diğer laboratuvar değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu. HALP skoru karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiki anlamlılığa ulaşan bir fark vardı ( $p<0,001$ ) (Şekil 1). Grupların demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırıldığı ayrıntılı veriler Tablo 3'te verildi.

**Tablo 3.** Organik ve fonksiyonel dispepsi gruplarının demografik özelliklerinin ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırması

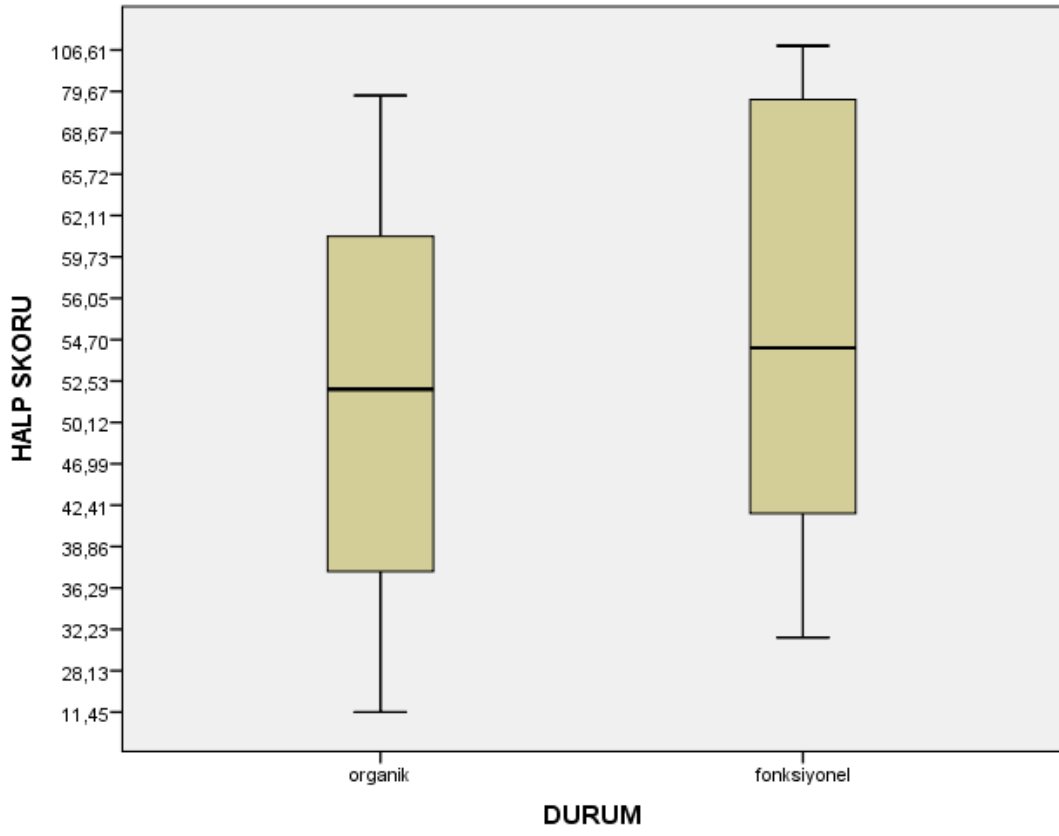
		Organik Dispepsi (n:113)	Fonksiyonel Dispepsi (n:53)	P
Cinsiyet	E	62	27	0,739 <sup>a</sup>
	K	51	26	
Yaş		45,46±12,48	43,09±15,98	0,345 <sup>b</sup>
Hemoglobin (g/dL)		14 (12,65-15,20)	14,7 (13,95-15,20)	<b>0,033</b> <sup>c</sup>
Albumin (g/dL)		4,3 (4,0-4,5)	4,5 (4,2-4,7)	<b>&lt;0,001</b> <sup>c</sup>
Lenfosit sayısı (10 <sup>6</sup> /L)		2155±588	2300±780	0,232 <sup>b</sup>
Trombosit sayısı (10 <sup>6</sup> /L)		259393±59701	255641±58115	0,701 <sup>b</sup>
HALP skoru		48,90±14,38	60,60±21,09	<b>&lt;0,001</b> <sup>b</sup>
Nötrofil sayısı (10 <sup>6</sup> /L)		4208±1165	3832±1271	0,071 <sup>b</sup>
NLR		2,08±0,84	1,88±0,99	0,201 <sup>b</sup>
RDW (fL)		40 (39-43)	39 (38-41)	<b>0,035</b> <sup>c</sup>
MCV (fL)		86 (83-89)	87 (85-88)	0,620 <sup>c</sup>

Kısaltmalar: HALP: hemoglobin, albumin, lenfosit, ve platelet NLR: Neutrophil-Lymphocyte Ratio RDW: Red Cell Distribution Width MCV: Mean Corpuscular Volum

<sup>a</sup>Chi-square test

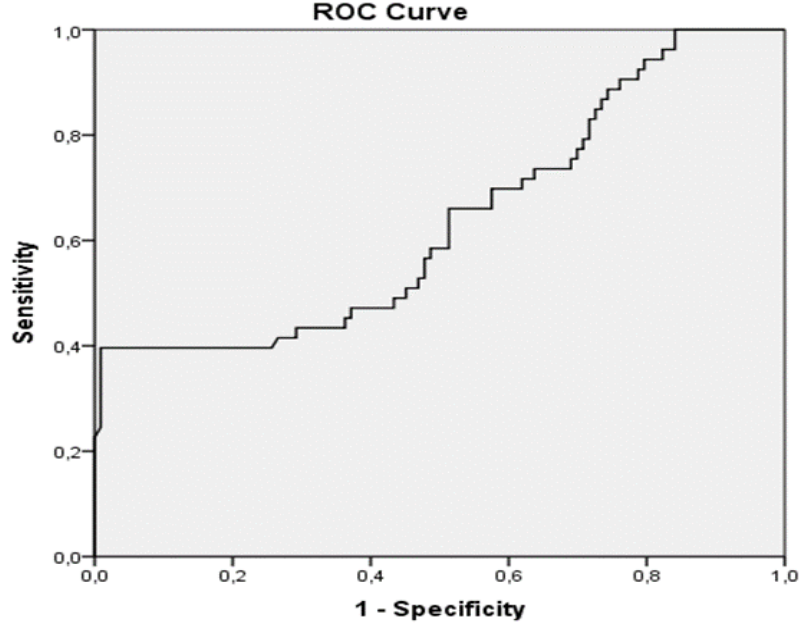
<sup>b</sup>Student's t-test

<sup>c</sup>Mann Whitney U testi



Şekil 1. Organik ve fonksiyonel dispepsi için HALP skoru

Organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımında HALP skorunun tahmindeki gücünü belirlemek için ROC analizi yapıldı. HALP skoru için cut-off değeri 44.2 kabul edildiğinde sensitivite %73,6 spesifite %36,3 olarak bulundu. Organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörmeye HALP skoru değerlendirilmesi ROC eğrisi sonucu Şekil 2'de verildi (AUC=0,638 (%95 CI 0,542-0,734), p=0,004).



Şekil 2. Organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımında HALP skoru için ROC eğrisi

Hastaların endoskopik biyopsilerinin patoloji sonuçları ile HALP skoru arasındaki ilişki değerlendirildi. Peptik ülser olan hastaların HALP skoru  $44,68 \pm 15,92$ , peptik ülser olmayan hastaların HALP skoru  $55,51 \pm 17,38$  olarak hesaplandı. Peptik ülser olan hastaların HALP skoru istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ( $p < 0,01$ ) (Şekil 3). Mide ülseri olan hastaların HALP skoru  $37,67$  ( $30,67-58,29$ ) olarak hesaplanırken mide ülseri olmayan hastaların HALP skoru  $54,15$  ( $42,39-64,42$ ) olarak hesaplandı. Mide ülseri olan hastaların HALP skoru istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulundu ( $p = 0,04$ ) (Şekil 4). Duodenum ülseri olan ve olmayan hastaların HALP skorları karşılaştırıldığında sırayla HALP skorları  $47,36$  ( $34,49-62,60$ ) ve  $53,28$  ( $40,64-63,85$ ) olarak hesaplandı. Duodenum ülseri olan ve olmayan hastaların HALP skorları arasında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde bir fark yoktu ( $p = 0,118$ ). Bulbiti olan hastalar ile bulbiti olmayan hastaların HALP skorları sırayla  $50,37 \pm 14,85$  ve  $53,20 \pm 18,25$  olarak hesaplandı. Bulbiti olan ve olmayan hastaların HALP skorları

arasında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde bir fark yoktu ( $p=0,355$ ). HP (+) olan ve olmayan hastaların HALP skorları sırasıyla  $49,44\pm13,95$  ve  $56,51\pm20,68$  olarak hesaplandı. HP (+) olan ve olmayan hastaların HALP skorları arasında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde bir fark yoktu ( $p=0,013$ ) (Şekil 5). Atrofi ve metaplazi olan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiki olarak değerlendirilemedi.

Hastaların endoskopi ve biyopsi patoloji sonuçları ile HALP skorlarının karşılaştırmasına ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 4’te gösterildi.

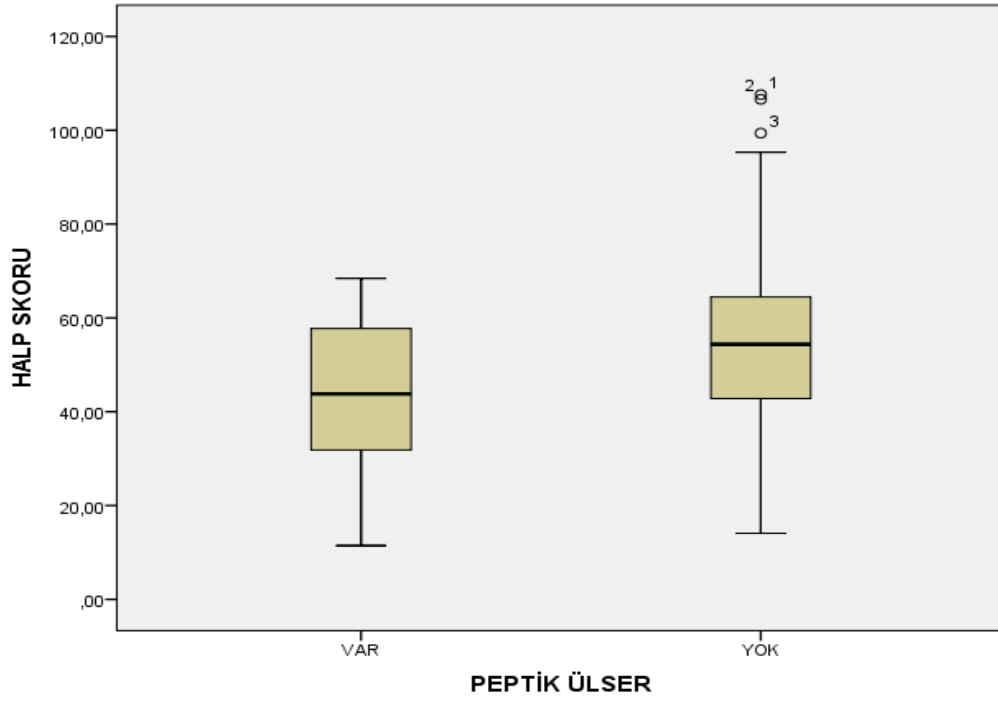
**Tablo 4.** Endoskopi ve patoloji sonuçlarının HALP skoru karşılaştırması

		HALP	P
Peptik ülser	Var	$44,68\pm15,92$	<b>&lt;0,01<sup>a</sup></b>
	Yok	$55,51\pm17,38$	
Mide ülseri	Var	37,67 (30,67-58,29)	<b>0,04<sup>b</sup></b>
	Yok	54,15 (42,39-64,42)	
Duodenum ülseri	Var	47,36 (34,49-62,60)	0,118 <sup>b</sup>
	Yok	53,28 (40,64-63,85)	
Bulbit	Var	$50,37\pm14,85$	0,355 <sup>a</sup>
	Yok	$53,20\pm18,25$	
HP	Var	$49,44\pm13,95$	<b>0,013<sup>a</sup></b>
	Yok	$56,51\pm20,68$	

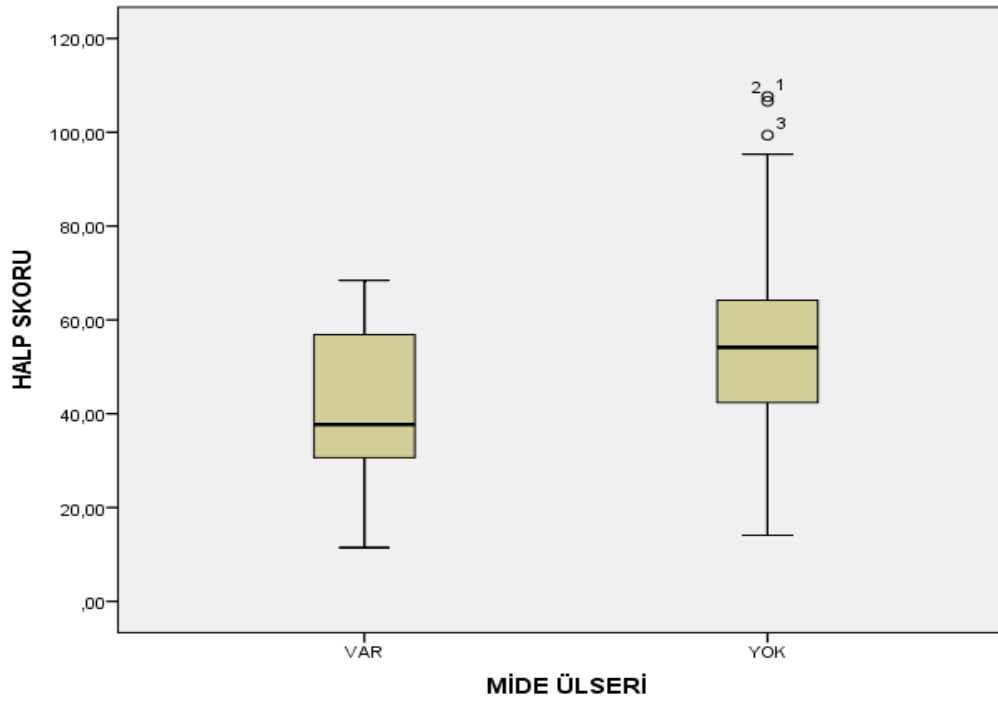
Kısaltmalar; HALP: hemoglobin, albumin, lenfosit ve platelet HP: Helicobacter Pylori

<sup>a</sup>Student’s t-test

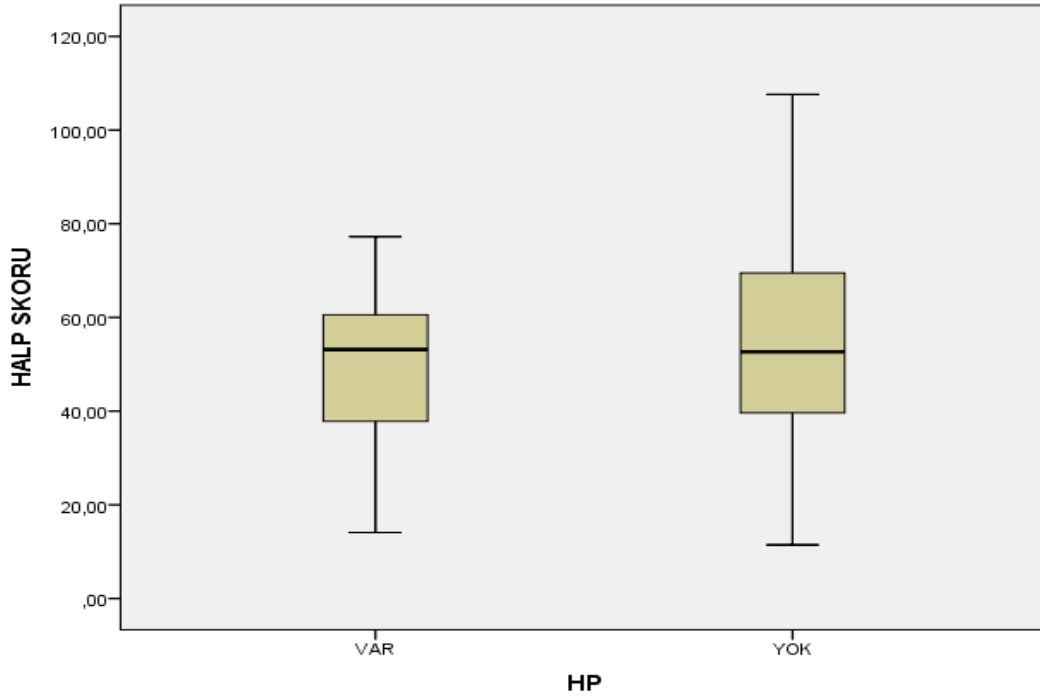
<sup>b</sup>Mann Whitney U testi



Şekil 3. Peptik ülser olan ve olmayan hastaların HALP skorları



Şekil 4. Mide ülseri olan ve olmayan hastaların HALP skorları



**Şekil 5.** HP (+) olan ve olmayan hastaların HALP skorları

Peptik ülseri olan ve peptik ülseri olmayan hastaların HALP skoru arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. HALP skorunun peptik ülseri olan hastaları tahmindeki gücünü belirlemek için ROC analizi yapıldı. Aynı şekilde istatistiki olarak HP (+) ve HP (-) olan hastaların HALP skoru arasında anlamlı fark vardı. HALP skorunun HP (+) olan hastaları tahmindeki gücünü belirlemek için ROC analizi yapıldı. Mide ülseri olan ve olmayan hastaların HALP skoru arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmasına rağmen hasta sayısı yetersiz olması nedeniyle ROC analizi yapılamadı.

Peptik ülser olan ve olmayan hastaların ayrımında HALP skoru için cut-off değeri 44.02 kabul edildiğinde sensitivite %74,6 spesifite %52,3 olarak bulundu (AUC=0,658 (%95 CI 0,560-0,755),  $p<0,001$ ).

HP (+) olan ve HP (-) olan hastaların ayrımında HALP skoru için AUC=0,576 (%95 CI 0,486-0,666),  $p=0,013$  olarak bulundu. Bu sonuç bize HP (+) ve HP (-) olan hasta gruplarında HALP skorunda istatistiki olarak anlamlı bir farklılığın olduğunu, ancak bu hasta gruplarının birbirinden ayırt edilebilmesi için HALP skorunun pozitif prediktif bir değerinin olmadığını gösterdi.

## 5. TARTIŞMA

Dispepsi, sindirim güçlüğü olarak tanımlanan, birçok faktörün sorumlu olduğu semptomlar kompleksidir. Semptomlar epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, epigastrik dolgunluk, şişkinlik, erken doyma, bulantı, kusma ve geğirme olarak karşımıza çıkmaktadır (129). Dispepsi toplumda oldukça sık görülmekte olup görülme sıklığı %40'lara varmaktadır (130). Gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık yarısı ve genel dahiliye polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %10'u dispepsi nedeniyle başvuran hastalardır (131).

Dispepsiler organik ve fonksiyonel olmak üzere iki başlıkta ele alınmaktadır. Fonksiyonel dispepsi ise altta yatan organik bir sebebin bulunmadığı hastalık grubudur. Organik dispepsi nedenleri arasında peptik ülser, GÖRH, GİS maligniteleri, pankreatikobiliyer sistem hastalıkları, sistemik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, HP enfeksiyonu, ilaçlar ve gıda intoleransı sayılabilir (6,7). Oldukça sık görülen bir klinik durum olması ve olası organik etyolojilerin önemli durumlar olabilmesi nedeniyle dispepsili hastalarda organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımının yapılması önem arz etmektedir. Günümüzde dispepsi etyolojisi araştırılmasında hastanın anamnezi ve GİS'in endoskopik olarak görüntülenmesi ve gerekli görülen hastalardan endoskopi esnasında alınan doku örneklerinin patolojik olarak incelenmesi esastır.

HALP skoru, beslenme ve inflamasyonu gösteren yeni bir indekstir (132). Birçok kanser türünde prognostik değeri araştırılmış ve prognozu öngörmeye başarılı olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmamızda, bir beslenme ve inflamasyon göstergesi olan HALP skorunun organik dispepsi ile fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörmedeki rolünü araştırmayı amaçladık. Beslenme ve inflamasyonun etkili olduğu organik dispepsili hastalarda HALP skorunun düşük olduğunu tespit ettik.

Birçok araştırma, hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit değerleri dahil olmak üzere beslenme ve inflamasyon durumunu ortaya koyan parametrelerin kanser sağkalımını değerlendirmede önemli rolleri olduğunu göstermiştir (133,134,135,136,137). Hemoglobinin düşüklüğü ve trombosit sayısının artışı inflamasyonu şiddetlendirebilirken, lenfositler inflamasyonu azaltır (138). Serum albümini ise beslenme durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve sistemik inflamasyon ve yetersiz beslenme durumlarında azalmaktadır (120,139).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), monosit-lenfosit oranı (MLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) gibi hematolojik parametrelerin kombinasyonlarının tek bir parametreye göre prognozu daha doğru bir şekilde tahmin edebileceği yapılmış olan çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (140,141). Öte yandan hematolojik parametrelerle albüminin kombine edilmesi ile oluşturulan HALP skorunun, bazı kanserlerde, sadece hematolojik parametrelerden oluşan indekslere göre prognozu daha iyi belirleyebildiği öne sürülmüştür (142). Cong ve arkadaşlarının (143) yaptığı bir çalışmada özofagus karsinomunda HALP skoru prognozu öngörmede NLR ve PLR ile karşılaştırılmış ve daha iyi bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Yine yakın bir zamanda metastatik prostat kanserli hastalar üzerine yapılan başka bir çalışmada HALP skorunun kanser prognozu için NLR ve PLR'den daha yüksek bir prediktif yeteneğe sahip olduğu ortaya kondu (144). Organik dispepsilerde etyolojik faktörler inflamasyon ve/veya beslenme bozukluğu ile ilişkilidir. Biz de inflamasyon ve beslenmenin bir göstergesi olan HALP skorunun, organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımında kullanılabileceğini öngörerek araştırmamızı planladık. Çalışma sonuçlarımız, hipotezimizi doğrular şekilde HALP skorunun organik dispepsi ile fonksiyonel dispepsi ayrımında öngördürücü bir indeks olabileceğini göstermiştir.

Yine, son zamanlarda yapılan çalışmalar, HALP skorunun, mesane (10), mide (11), özofagus (12), kolorektal (136), akciğer (137) ve prostat (144) kanserleri gibi çeşitli kanserlerde (kansere türüne bağlı olarak değişen kesme noktalarına sahip) hastanın sağkalımı için prediktif bir indeks olabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmalarda, düşük HALP skorunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Biz de inflamatuvar süreçlerin ve/veya beslenme bozukluğunun eşlik ettiği organik dispepsi ile herhangi bir organik patolojinin eşlik etmediği fonksiyonel dispepsili hastaların ayrımını öngörmede HALP skorunun rolünü araştırdık. HALP skorunun organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngördürebileceğini gösterdik. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, HALP skorunun, organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörmede kullanılabileceğini gösteren literatürdeki ilk araştırmadır. Ayrıca çalışmamızda organik dispepsi etyolojik nedenlerinden; peptik ülser, mide ülseri ve HP için de HALP skorunun kullanılabileceğini göstermiştir. Peptik ülser olan ve olmayan, HP (+) olan ve HP (-) olan ve mide ülseri olan ve olmayan hastaların ayrımında HALP skorunun kullanılabilirliğini gösterdik. Bildiğimiz kadarıyla literatürde peptik ülser, mide ülseri ve HP 'nin HALP ile ilişkisini gösteren başka çalışma yoktur. Organik dispepsinin diğer nedenlerinden atrofi

ve intestinal metaplazi sayı azlığı ile değerlendirilememiştir. Hasta sayısının daha yüksek olduğu atrofi ve intestinal metaplazi ve HALP arasındaki ilişkinin araştırılacağı başka çalışmaların yapılması önerilebilir.

Öte yandan, HALP skorunun kanser dışı durumlardaki prognostik rolünü araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Tian ve arkadaşları (132), akut iskemik stroklu hastalarda, yüksek HALP skorunun, rekürren strok ve ölüm için azalmış risk ile ilişkili olduğunu gösterdiler. Kanser dışı hasta popülasyonu üzerinde yapılan bu çalışmanın sonuçlarının oldukça önemli olduğu ve klinik pratik uygulamalarda akut iskemik stroklu hasta takibinde hekimlere yol gösterici özellik taşıdığı söylenebilir. Ölümle sonuçlanabilecek akut bir hadisenin mortalite tahmininin önceden yapılabilmesi gerek hekimlerin hasta yaklaşımları gerekse de hasta yakınlarının daha doğru şekilde bilgilendirilebilmesi açısından önemli katkılar sağlayacağı açıktır. Bizim çalışmamıza da kanserli hastalar dahil edilmedi. Hasta popülasyonumuz bu yönüyle Tian ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmanın hasta popülasyonu ile ortaktı. Bu çalışmada HALP skorunun mortalite ve nüksü tahmin edebileceği gösterilmiş, biz de çalışmamızda dispepsinin organik nedenlerini tahmin etmede HALP skorunun başarılı olabileceğini gösterdik. Hasta popülasyonumuz malign hastalardan oluşmasa da organik dispepsinin etyolojik faktörleri düşünüldüğünde bu faktörlerin premalign lezyonlar olabilmesi veya ciddi GİS kanaması yapabilme potansiyelleri nedeniyle önemli hastalıklar olduğu söylenebilir. Bu nedenle dispepsinin organik ve fonksiyonel ayrımının yapılması önemli avantajlar sağlayacaktır. Zira çalışmamız, HALP skorunun bu ayrımı yapabileceğini göstermiştir.

Yapılan başka bir çalışmada akut mekanik barsak obstrüksiyonu nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif HALP skorunun malign ve benign nedenleri ayırt edip edemediği araştırıldı (145). Çalışmanın sonucunda akut mekanik barsak obstrüksiyonlu hastalarda HALP skorunun maligniteyi belirlemede bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösterdiler ve HALP skorunun, klinisyen için malign ve benign kökenlere bağlı akut mekanik barsak obstrüksiyonunu ayırt etmede yararlı bir parametre olabileceği sonucuna ulaştılar. Eskin F. ve arkadaşları (146) ise 2023 yılında yaptığı bir çalışmada HALP skorunun ekstrahepatik biliyer obstrüksiyonlu hastalarda obstrüksiyona neden olan patolojinin malign ya da benign ayrımını yapabilecek bir parametre olduğunu gösterdiler. Bazı klinik durumlarda semptom ve bulgular malign nedenlerden kaynaklanabilir. Malign etyolojilerin aydınlatılabilmesi oldukça önemlidir. Hatta malign etyolojinin önceden tahmin edilebilmesi daha da önemlidir. Bu iki çalışmada malignite

öngördürücü bir parametre olarak HALP skorunun başarılı bir şekilde kullanılabilceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda HALP skoru, malignite ayrımı yapmasa da dispepsinin organik ve fonksiyonel etyolojisini öngörmeye yönelik bir parametre olabileceğini göstermiştir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, malign-benign etyolojik ayrımı haricinde, organik-fonksiyonel etyolojik ayrımını öngörmeye HALP skorunun kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır.

Organik dispepsiye yol açan etyolojik faktörler düşünüldüğünde önemli ve bazen de mortaliteye dahi yol açabilecek komplikasyonlarla seyredilen patolojilerdir. Bu nedenle dispepsinin organik nedenlerinin öngörülebilmesi erken tanı ve erken tedavi açısından oldukça önemlidir. HALP skoru, tamamen objektif özellikler taşıyan, kolay ulaşılabilen basit testlerle hesaplanabilen bir indekstir. Bu indeksin dispepsili hastalarda dispepsinin organik nedenlerinin erken saptanması ve gerekli durumlarda ileri tetkiklerin yapılmasına karar vermede klinisyene yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bunun sonucu olarak da böyle hastalarda tedaviye erken başlanabilmesi ve olası komplikasyonların mümkün olduğunca önüne geçilebilmesi gibi önemli faydalar sağlayacağı kanaatindeyiz.

ST elevasyonu miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında kardiyovasküler bozukluklara bağlı mortalite oranının yüksek olduğu bilinmektedir (147). Bu nedenle, STEMI hastalarında mortaliteyi öngörmek hastalığın daha iyi yönetilmesi açısından kritik ve hayati öneme sahiptir. Karakayalı ve arkadaşları (148), STEMI geçirmiş hastaların hastane içi mortalitesini öngörmeye HALP skorunun rolünü araştırmıştır. Çalışma sonucunda HALP skorunun STEMIde hastane içi mortaliteyi öngördürücü bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Yine mortaliteye seyredilen bir hastalık olan akut pankreatitle ilgili yapılan bir çalışmada da HALP skorunun mortaliteyi öngörmeye başarılı olabileceği gösterilmiştir. Çalışma sonucunda, akut pankreatitli hastalarda, kısa dönem mortaliteyi tahmin etmede HALP skorunun kullanılabilceği sonucuna varılmıştır (149). Çok yakın bir zamanda da Eskin F. ve arkadaşları (150), palyatif bakım ünitesindeki palyatif bakım tedavisi alan hastalarda mortaliteyi öngörmeye HALP skorunun rolünü araştırdılar. Palyatif bakım alan hastalarda düşük HALP skorunun artmış mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşıldı. Aynı çalışmada hem malignitesi olan hem de malignitesi olmayan hasta gruplarında düşük HALP skorunun mortalite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Yapılan bu üç çalışmada da HALP skorunun farklı hasta gruplarında mortaliteyi öngördürücü bir belirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Mortaliteye seyreden

hastalıklarda beslenme bozukluğu ve inflamasyonun önemli olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalar da göstermiştir ki, beslenme ve inflamasyonun göstergesi olan HALP skoru, mortaliteyi öngördürücü olarak kullanılabilir bir indekstir. Peptik ülser, GİS malignitesi ve HP enfeksiyonu gibi organik dispepsi etyolojilerinden bazılarının erken tanı konulmadığında ciddi durumlara yol açabildiği ve hatta mortaliteye kadar varan komplikasyonları olan patolojiler olduğu bilinmektedir. Yine bu patolojilerde de beslenme bozukluğu ve inflamasyonun etkisi önemlidir. Bizim çalışmamız, her ne kadar direkt olarak bir mortalite göstergesi olmasa da mortal komplikasyonlara ilerleyebilen dispepsinin organik etyolojilerinin fonksiyonel dispepsilerden ayrımında HALP skorunun öngördürebilirliğini göstermiştir. Beslenme ve inflamasyonun basit ve kolay ulaşılabilir yöntemlerle değerlendirilebilmesi klinisyenler için önemli avantajlar sağlayacaktır. Özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında ve/veya ileri tetkik imkanı olmayan merkezlerde çalışan hekimlerin ilk hasta değerlendirmelerinde önemli etyolojik faktörleri kan testleri gibi basit yöntemlerle öngörebilmeleri oldukça önemlidir. Zira bu öngörülere göre hastaların ileri tetkiklerle değerlendirilmeleri için daha ileri tanı ve tedavi merkezlerine erken aşamada yönlendirilmeleri önemli avantajlar sağlayacaktır. Bu avantajlar, maligniteler gibi erken tanı ve tedavinin son derece önemli olduğu hastalıkların erken tanı alması, mortalite tahminine göre hastalara genel tıbbi yaklaşımların oluşturulması, altta önemli etyolojik faktörlerin düşünülmediği hastaların ayırt edilerek bu hastaların gereksiz ileri tetkiklerle araştırılmasının önüne geçilmesi, gereksiz yapılan ileri tetkiklere bağlı olarak hastaların yersiz strese maruz bırakılmasının ve bu tetkiklere bağlı gereksiz sağlık harcamalarının önüne geçilmesi olarak sayılabilir. HALP skorunun dispepsili hastaların ilk değerlendirilmesinde organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörmeye başarılı olabileceğini göstermesi ile bahsedilen bu avantajları sağlayabileceği için çalışma sonuçlarımızın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Klinisyenler için hastalık yönetiminde her ne kadar tanı ve tedavi ana basamaklar olsa da komplikasyonların önlenmesi ve yönetimi de oldukça önemlidir. Bu nedenle olası komplikasyonların öngörülmesi, komplikasyonların yönetiminde önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda akut apandisitinin komplikasyonlarını öngörmeye inflamasyonun değerlendirilmesinde NLR ve beslenmenin değerlendirilmesinde albümin bazlı indeksler kullanılmış ve ayrı ayrı sonuçları anlamlı bulunmuştur (151,152,153). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda HALP skorunun NLR ve PLR ile karşılaştırıldığında prognozu ön görmede daha iyi ve güvenilir bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (154). Başka bir

çalışmada ise HALP skorunun diğer indekslerden daha güvenilir bir belirteç olmasından yola çıkılarak akut apandisit komplikasyonlarını öngörmeye HALP skorunun etkinliği araştırılmıştır. Düşük HALP skorunun peri-apendiküler apse, gangrenöz apandisit ve postoperatif komplikasyonların gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (155). Yapılan bu çalışmada görülen komplikasyonların ortak özelliği beslenme ve inflamasyonun etkilenmesiydi. Böylelikle HALP skorunun bir kez daha beslenme ve inflamasyonun etkilendiği durumlarda öngördürücü olabileceği gösterildi. Bizim çalışmamız her ne kadar komplikasyonları öngörmeye de ciddi komplikasyonlara yol açabilen organik etyolojileri öngörmeye HALP skorunun kullanılabilceğini göstermiştir. Organik dispepsi etyolojileri düşünüldüğünde ortaya çıkan komplikasyonlarda da beslenme ve inflamasyonun etkilenmesi önemli role sahiptir. Bu yönüyle bakıldığında çalışmamız diğer çalışmaları desteklemekte ve HALP skorunun beslenme ve inflamasyonu değerlendirmede iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın gücü, yeterli hasta sayısı ile yapılmış olmasıdır. Ancak, bu çalışmanın bazı sınırlamaları da vardır. Bu sınırlamalar, çalışmanın retrospektif olarak dizayn edilmesi, bazı hasta verilerine ulaşamadığı için çalışmaya dahil edilememesi ve tek merkez verilerine göre yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın bulgularını doğrulamak için daha büyük ölçekli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİ

Dispepsi, dünyada sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda basit, ucuz, kolay ulaşılabilir ve non-invaziv bir yöntem olan HALP skoru ile dispepsi hastalarında organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörebilmeyi araştırdık. Organik ve fonksiyonel dispepsili hastaların HALP skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve düşük HALP skorunun organik nedenli dispepsileri ayırt edebileceğini gösterdik. Buradan yola çıkarak organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımında HALP skorunun kullanılabilirliğini düşünüyoruz. Özellikle ileri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin bulunmadığı, endoskopik görüntülemenin yapılamayacağı merkezlerde çalışan klinisyenler için basit testlerle, kolayca hesaplanabilen, düşük maliyetli ve non-invaziv bir indeks olan HALP skoru, dispepsi etyolojisinin organik mi fonksiyonel mi olduğunu tahmin etmede kullanılacak faydalı bir biyobelirteç olabilir. Ayrıca çalışmamızda peptik ülser olan ve olmayan, mide ülseri olan ve olmayan, HP (+) ve HP (-) hastaların HALP skorları karşılaştırıldı. Peptik ülser, mide ülseri ve HP (+) olan hastaların olmayanlara göre HALP skoru düşük ve istatistiki olarak da anlamlı bulundu. Bu sonuçlar bize düşük HALP skorlu hastalarda peptik ülser, mide ülseri ve HP varlığını daha öncelikli olarak düşünülebileceğini gösterdi.

Tamamen objektif özellikler taşıması ve basit testlerle kolay bir şekilde hesaplanabilmesi nedeniyle HALP skoru, pratik kullanımda klinisyenlere önemli faydalar sağlayabilir.

Çalışmamız organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımını öngörmeye HALP skorunun kullanılabilirliğini gösteren ilk çalışmadır. Dispepsi ile gelen hastalarda demografik ve klinik özellikler ile HALP skorunun beraber değerlendirilmesini, HALP skoru düşük olan hastalarda hızlı ileri tetkiklerin yapılmasını ve altta yatan olası organik patolojiler açısından daha dikkatli değerlendirme yapılmasını öneriyoruz. Böylelikle ileri tetkik imkanı olmayan merkezlerde basit ve kolay ulaşılabilir olan HALP skorundan faydalanılabilir. İleri tetkik için hastaların erken sevk edilmesi dolayısıyla hastaya erken tanı konması ve tedaviye erken başlanması sağlanabilir. Böylelikle olası önlenemez komplikasyonların önüne geçilebileceği, hastaların tedavi şansının artacağı, hasta tanı, takip ve tedavi sürecindeki sağlık hizmetleri maliyetinin de azalacağı kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Khademolhosseini F, Mehrabani D, Zare N, Salehi M, Heydari ST, Beheshti M, et al. Prevalence of Dyspepsia and its Correlation with Demographic Factors and Lifestyle in Shiraz, Southern Iran. *Middle East Journal of Digestive Diseases*. 2010; 2(1): 24-30.
2. Okçu N, Yılmaz Ö, Dursun H, Polat G, Gürsan N, Çayır K, Dispeptik semptomlarla beslenme alışkanlıkları, endoskopik ve histolojik bulgular arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006; 5: 110-115.
3. American Gastroenterological Association Technical Review on the Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-1780.
4. Heading RC. Definitions of dyspepsia. *Scand J Gastroenterology* 1991; 182: 1-6.
5. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 1999; 231: 3-8.
6. Monas J, Adan A, Jose L, Segu A, Quality of Life in Functional Dyspepsia; *Digestive Diseases and Sciences* 2002; 47:20-26.
7. Sugano K. Should we still subcategorize Helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease? *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 366–371.
8. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Evre IV küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde (KHDAK) prognostik biyobelirteçler: nötrofil/lenfosit oranı (NLR), lenfosit/monosit oranı (LMR), trombosit/lenfosit oranı (PLR) ve ileri akciğer kanseri inflamasyon indeksi (ALI). *Transl Akciğer Kanseri Res* 2019; 8: 886-894.
9. Jiang H, Li H, Li A, Lokal ileri kolorektal kanserli hastalarda preoperatif kombine hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit seviyeleri sağkalımı öngörmektedir. *Oncotarget*. 2016; 7 (44): 72076-72083.
10. Peng D, Zhang CJ, Gong YQ, Hao H, Guan B, Li XS, Zhou LQ. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Sci Rep*. 2018; 8: 794.
11. Chen XL, Xue L, Wang W, Chen HN, Zhang WH, Liu K, Chen XZ, Yang K, Zhang B, Chen ZX, Chen JP, Zhou ZG, Hu JK, Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. *Oncotarget*. 2015; 6: 41370-41382.
12. Hu L, The value of the combination of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in predicting platinum-based chemoradiotherapy response in male patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol*. 2017; 46: 75-79.
13. Chang L. Epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 20: 31-39.

14. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 2005; 100: 2324.
15. H. Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 739-749.
16. Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan İ, Dispepsi, Helicobacter Pylori, Gastroenteroloji, TGV yayını. Ankara, 2002: 85-126.
17. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol*. 2017; 153: 420-429.
18. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993; 22: 15-19.
19. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 10: 134.
20. Siddique O, Ovalle A, Siddique AS, Moss SF. Helicobacter pylori Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance. *Am J Med*. 2018; 131: 473-479.
21. Goodwin C, Duodenal Ulcer, Camylobacter Pylori and The Leaking Roofl Concept. *Lancet*. 1988; 2: 1467-1469.
22. Sumi N, Haruma K, Kamada T, Inflammatory Cell Numbers in the Stomach of Japanese Subjects with Endoscopically Normal Mucosa without, Helicobacter Pylori Infection. *Dig Dis* 2021; 39: 598–605.
23. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology*. 2017; 112: 212.
24. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2012; 17: 1-8.
25. Yang X, Wang J-X, Han S-X, High dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98: e14396.
26. Gingold-Belfer R, Niv Y, Levi Z, Rifabutin triple therapy for first-line and rescue treatment of Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 1392–1402.
27. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6–30.
28. Gisbert JP, Rifabutin for the Treatment of Helicobacter Pylori Infection: A Review. *Pathogens* 2020; 10:15.
29. Howden CW, Graham DY, Recent developments pertaining to H. pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2021; 116:1-3.

30. Spechler SJ, Peptic Ulcer Disease and Its Complications. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Ed by: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH. 7th ed. Saunders Company, Philadelphia 2002; 1: 747-781.
31. Telatar H, Şimşek H. Duodenal Ülser. In: Telatar H, Şimşek H, Editors Gastroenteroloji. Section 35. 1 th ed. Ankara. Hekimler Yayın Birliği 1993; 305-318.
32. Andrew HS. Peptic Ulcer and Its Complications. In: Feldman M, Scharschmidh BF, Sleisenger MJ, Editors. Sleisenger abd Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section IV. Stomach and Duodenum, 6 th ed. Philadelphia. Saunders 1998; 620-665.
33. Klauser AG, Schindlebeck NE, Muller-Lissner SA, Symptoms of gastroesophageal reflux disease. Lancet 1990; 335: 205-208.
34. Dent J, Brun J, Fendrick AM, An evidence based appraisal of reflux disease management: The Geneva report. Gut 1999; 44: 1-16.
35. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, 24-h ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: aa multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. Am J Gastroenterology 2004; 99: 1037-1043.
36. GORHEN Study Group. Endoscopic Findings of Gastroesophageal Reflux Disease in Turkey: Multicenter Prospective Study (Görhen). Gastroenterology 2008; 134: 5
37. Mungan Z, Özofagus Hastalıkları. In: A. Ökten, ed Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2001; 1-35.
38. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and it's complications. In: Feldman M, Friedman SL, Brandt JL Ed. Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition. Philadelphia; Saunders Elsevier, 2006; 905-936.
39. Sung HJ, Cho YK, Moon SJ, Role of acid and weakly acidic reflux in gastroesophageal reflux disease off proton pump inhibitor therapy. J Neurogastroenterol Motil 2012; 18: 291-297.
40. Dimbarre D, de Loureiro PM, Claus C, Minilaparoscopic fundoplication: technical adaptations and initial experience. Arq Gastroenterol 2012; 49: 223-226.
41. Rosemurgy A, Paul H, Madison L, A single institution's experience and journey with over 1000 laparoscopic fundoplications for gastroesophageal reflux disease. Am Surg 2012; 78: 917-925.
42. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
43. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65: 5-29.
44. Salo M, symptoms and upper gastrointestinal malignancy in primary care endoscopy. Scand J Gastroenterol 2008; 43: 122-127.

45. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol* 2011; 62: 591-599.
46. Nieminen A, Kokkola A, Ylä-Liedenpohja J, Early gastric cancer: clinical characteristics and results of surgery. *Dig Surg* 2009; 26: 378-383.
47. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129: 1756.
48. Thistle JL, Longstreth GF, Romero Y, Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 891.
49. Bendtzen K, Buschard K, Diamant M, Possible role of IL-1, TNF-alpha, and IL-6 in insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Thyroid Cell Group. Lymphokine Res* 1988; 8: 335-340.
50. Meining A, Morgner A, Miehke S, Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 983-998.
51. Bassi V, Marino G, Iengo A, Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori*: the correlation is present only in Graves's disease, *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1093-1097.
52. Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, Masaoka T, Törnblom H, Simrén M, et al. In Functional Dyspepsia, Hypersensitivity to Postprandial Distention Correlates With Meal-Related Symptom Severity. *Gastroenterology*. 2013; 145: 566-573.
53. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 27.
54. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
55. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728- 738.
56. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 3: 53-60.
57. Bozdemir N. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD. Adana, 2003. 7. Türkolmez S, Cayır D, Aydoğan F, Korkmaz M. The relationship of *Helicobacter pylori* positivity with age, sex and ABO/rhesus blood groups in patients with gastrointestinal complaints in Turkey. *Helicobacter* 2007; 12: 244-250.
58. J. Stanghellini V, Chan LKF, Hasler LW, Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380-1392.

59. Michael JLS, Kenneth LK. Dispepsi. Health Press 2005; 9-15.
60. Longstreth GF, Lacy BE. Functional dyspepsia in adults. Up To Date Waltham, MA: Wolters Kluwer. 2017. 7. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1239-1255.
61. El-Serag H, Talley N. The prevalence and clinical course of functional Dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004; 19: 643-654.
62. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018; 115: 222.
63. Çetin F, Aygün C, Erman F, Aydın S, Poyrazoğlu OK, Bahçecioğlu İH. Fonksiyonel dispepside obestatin ve ghrelinin rolü. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2009; 8: 102-107.
64. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1262-1279.
65. Fang Y-J, Liou J-M, Chen C-C, Lee J-Y, Hsu Y-C, Chen M-J, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut*. 2015; 64: 1517.
66. Mahadeva S, Yadav H, Rampal S, Everett S, GOH KL. Ethnic variation, epidemiological factors and quality of life impairment associated with dyspepsia in urban Malaysia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010; 31: 1141-1151.
67. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y, Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ open gastroenterology*. 2016; 3: 109.
68. Vanheel H, Farré R. Changes in gastrointestinal tract function and structure in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 10: 142-149.
69. Kav T. Fonksiyonel Dispepside Kombinasyon Tedaviler. *Güncel Gastroenteroloji* 2016; 20: 421-426.
70. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 1853-1863.
71. Miwa H, Watari J, Fukui H, Oshima T, Tomita T, Sakurai J, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 3: 53-56.
72. De Palma G, Collins SM, Bercik P. The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes*. 2014; 5: 419-429.
73. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BM, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2012: 302167.
74. Longstreth GF, Lacy BE. Functional dyspepsia in adults. Up To Date Waltham, MA: Wolters Kluwer. 2017.

75. Costa MBG, Azeredo Jr IL, Marciano RD, Caldeira LM, Bafutto M. Evaluation of small intestine bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia through H2 breath test. *Arquivos de gastroenterologia*. 2012; 49: 279-283.
76. Choi CH, Chang SK. Role of small intestinal bacterial overgrowth in functional gastrointestinal disorders. *Journal of neurogastroenterology and Motility*. 2016; 22: 3.
77. Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM, A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139: 1894-1912.
78. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ open gastroenterology*. 2017; 4: 144.
79. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÁV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation functional dyspepsia. *Gut*. 2014; 63: 262.
80. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM, Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. *Journal of Gastroenterology*. 2015; 50(6): 601-613.
81. Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 10: 150.
82. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G, Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1239-1255.
83. Lacy BE, Everhart K, Crowell MD, Functional Dyspepsia Is Associated With Sleep Disorders. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 9: 410-414.
84. Yu J, Liu S, Fang X-C, Zhang J, Gao J, Xiao Y-L, et al. Gastrointestinal symptoms and associated factors in Chinese patients with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013; 19: 5357.
85. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, Read NW, Finger T, Bergmann JF et al. Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut* 1999; 44: 527-533.
86. Halder SLS, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ, Influence of alcohol consumption on IBS and dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2006; 18: 1001-1008.
87. Ohlsson B. The role of smoking and alcohol behaviour in management of functional gastrointestinal disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2017; 31: 545-552.
88. J Talley N, Goodsall T, Potter M. Functional dyspepsia. *Australian Prescriber*. 2017; 40: 209-213.

89. Stern EK, Brenner DM, Gut Microbiota-Based Therapies for Irritable Bowel Syndrome. *Clinical And Translational Gastroenterology*. 2018; 9: 134.
90. Pen J. Diet in the etiology and management of functional dyspepsia. In: Shaffer E, Curley M, editors. *Dyspepsia- Advances in Understanding and Management*. Rijeka: InTech; 2013; 1: 06.
91. Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *Journal of digestive diseases*. 2013; 14: 623-625.
92. Igarashi M, Nakae H, Matsuoka T, Takahashi S, Hisada T, Tomita J, et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ open gastroenterology*. 2017; 4: 144.
93. Loyd RA, Mcclellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. 2013.
94. Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Digestive Diseases*. 2014; 32: 230-234.
95. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, Ruggiero V, D'Ambrosio P, Castorani et al. Concomitant, sequential, and hybrid therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37: 647-650.
96. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000; 102: 1883–1885.
97. Kim SE, Kim N, Lee JY, Park KS, Shin JE, Nam K, et al. Prevalence and Risk Factors of Functional Dyspepsia in Health Check-up Population: A Nationwide Multicenter Prospective Study. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2018.
98. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017; 66: 411-420.
99. Morgan RM, Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. Philadelphia: Elsevier. 2016; 12: 856-867.
100. Tillisch K. Complementary and alternative medicine for gastrointestinal disorders. *Clinical medicine*. 2007; 7: 224-227.
101. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 88: 218-230.

102. Sejima T, Iwamoto H, Masago T, Morizane S, Yao A, Isoyama T, Ameliyat öncesi düşük serum albümin seviyeleri, lenf nodu metastazlarını öngörür ve sonuçta radikal prostatektomi hastalarında prostat kanserinin biyokimyasal nüksetmesi ile ilişkilidir. *Cent Avrupalı Urol.* 2013; 66: 126-132.
103. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW, Trombosit-kanser etkileşimleri: tümör hücresinin neden olduğu trombosit agregasyonunun mekanizmaları ve farmakolojisi. *Br J Pharmacol.* 2004; 143: 819-826.
104. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, Radikal sistektomi geçiren mesane kanserli hastalarda genel sağkalımı öngören preoperatif lenfosit-monosit ve trombosit-lenfosit oranları. *Tümör Biol* 2015; 36: 8537-8543.
105. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj K, Wettschureck N, Offermanns S, Trombosit türevi nükleotidler, P2Y2 reseptörü yoluyla tümör hücresi transendotelyal göçünü ve metastazı teşvik eder. *Kanser hücresi.* 2013; 24: 130-137.
106. Jo JK ve diğerleri. Mesanenin ürotelyal karsinomu nedeniyle radikal sistektomi uygulanan hastalarda preoperatif aneminin onkolojik sonuçlara etkisi. *Uluslararası üroloji ve nefroloji.* 2016; 48: 489-494.
107. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H et al. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 439.
108. Fukudo S, Kuwano H, Miwa H. Management and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Digestion.* 2012; 85: 85-89.
109. Caro J, Salas M, Ward A, Goss G. Kanserli hastalarda sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olarak anemi: sistemik, niceliksel bir inceleme. 2001; 91: 2214-2221.
110. Ayhan A, Günakan E, Alyazıcı İ, Haberal N, Altundağ Ö, Dursun P. Preoperatif albümin düzeyi, optimal olarak küçültülmüş epitelyal yumurtalık kanseri için bağımsız bir prognostik faktördür. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 296: 989-995.
111. Wang Y, Huang D, Xu WY, Prognostic Value of Pretreatment Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Oncol Res Treat* 2019; 42: 523-531.
112. Ryan A, Power D, Daly L, Cushen S, Ní Bhuachalla É, Prado C. Kanserle ilişkili yetersiz beslenme, kaşeksi ve sarkopeni: 40 yıl sonra hastane dolabındaki iskelet. *Proc Nutr Soc.* 2016; 75: 199-211.
113. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O, Soda H, Ikeda A, Cho A et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in Patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 170-176.

114. Shimizu T, Miyake M, Hori S, Ichikawa K, Omori C, Iemura Y, Owari T, Itami Y, Nakai Y, Anai S, Tomioka A, Tanaka N, Fujimoto K, Clinical Impact of Sarcopenia and Inflammatory/Nutritional Markers in Patients with Unresectable Metastatic Urothelial Carcinoma Treated with Pembrolizumab. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10: 310.
115. Raj DS. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2009; 38: 382–388.
116. Vignot S, Spano JP, and Club ANémie. [Anemia and colorectal cancer]. *Bull Cancer*. 2005; 92: 432-438.
117. Ogita M, Kawamori J, Yamashita H, Nakagawa K, Palliative radiotherapy for gross hematuria in patients with advanced cancer. *Sci Rep*. 2021; 11: 9533.
118. Kobayashi K, Goel A, Coelho MP, Medina Perez M, Klumpp M, Tewari SO, Appleton-Figueira T, Pinter DJ, Shapiro O, Jawed M. Complications of Ileal Conduits after Radical Cystectomy: Interventional Radiologic Management. *Radiographics*. 2021; 41249-41267.
119. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017; 101: 297-317.
120. Eckart A, Struja T, Kutz A, Baumgartner A, Baumgartner T, Zurfluh S, Neeser O, Huber A, Stanga Z, Mueller B, Schuetz P. Relationship of Nutritional Status, Inflammation, and Serum Albumin Levels During Acute Illness: A Prospective Study. *Am J Med*. 2020; 133: 713-722.
121. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol*. 2021; 184: 857-862.
122. Jiang Z, Li Y, Han G, Zhang J, Li Z, Wang D, Liu Y, Association of serum albumin level with clinicopathologic features and prognosis in colon cancer 2016; 19: 80-83.
123. Atsumi Y, Kawahara S, Kakuta S, Onodera A, Hara K, Kazama K, et al. Low Preoperative Albumin-to-Globulin Ratio Is a Marker of Poor Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. 2021; 35: 3555-3561.
124. Kim J, Song TJ, Park JH, Lee HS, Nam CM, Nam HS, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 464-467.
125. López JA. Introduction to a review series on platelets and cancer. *Blood*. 2021; 137: 3151-3152.
126. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436-444.
127. Dandan Zhang, Shan Chen, Wei Cao, Ningbo Geng, Chongjin Feng, HALP score based on hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet can predict the prognosis of tongue squamous cell carcinoma patients, *Heliyon*, 2023; 20126: 2405-8440.

128. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*. 2023; 14: 153-172.
129. Barzkar M, Pourhoseingholi MA, Habibi M, Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Pourhoseingholi A, et al. Uninvestigated dyspepsia and its related factors in an Iranian community. *Saudi medical journal*. 2009; 30: 397-402.
130. Chiarioni G, Pesce M, Fantin A, Sarnelli G. Complementary and alternative treatment in functional dyspepsia. *United European Gastroenterology Journal*. 2018; 6: 5-12.
131. Z. Köksal AŞ, Oğuz D, Özden A. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008; 7: 11-17.
132. Tian, M.; Li, Y.; Wang, X.; Tian, X.; Pei, L.L.; Wang, X.; Zhang, L.; Sun, W.; Wu, J.; Sun, S.; et al. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score Is Associated with Poor Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol* 2020; 11: 610318.
133. Lucijanac M, Veletic I, Rahelic D, Pejisa V, Cicic D, Skelin M, Livun A, Tupek KM, Stoos-Veic T, Lucijanac T, Maglicic A, Kusec R. Assessing serum albumin concentration, lymphocyte count and prognostic nutritional index might improve prognostication in patients with myelofibrosis. *Wien Klin Wochenschr*. 2018; 130: 126-133.
134. Liu X, Meng QH, Ye Y, Hildebrandt MA, Gu J, Wu X. Prognostic significance of pretreatment serum levels of albumin, LDH and total bilirubin in patients with non-metastatic breast cancer. *Carcinogenesis*. 2015; 36: 243-248.
135. Magdy M, Hussein T, Ezzat A, Pre-treatment Peripheral Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer* 2019; 50: 763-768.
136. Jiang H, Li H, Li A, Tang E, Xu D, Chen Y, Zhang Y, Tang M, Zhang Z, Deng X, Lin M. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7: 72076-72083.
137. Yang N, Han X, Yu J, Shu W, Qiu F, Han J. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score and neutrophil-to-lymphocyte ratio are novel significant prognostic factors for patients with small-cell lung cancer undergoing chemotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2020; 16: 1134-1139.
138. Barlas RS, Honney K, Loke YK, McCall SJ, Bettencourt-Silva JH, Clark AB, et al. Impact of hemoglobin levels and anemia on mortality in acute stroke: analysis of UK Regional Registry Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: 3019.
139. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M, Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.

140. Vartolomei D, Kimura S, Ferro M, Vartolomei L, Foerster B, Abufaraj M, Shariat F, Is neutrophil-to-lymphocytes ratio a clinically relevant preoperative biomarker in upper tract urothelial carcinoma? A meta-analysis of 4385 patients. *World J Urol* 2018; 36: 1019-1029.
141. Jan C, Hu Y, Yang W, Ou H, Combination of Platelet-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio as a New Promising Prognostic Factor in Upper Tract Urothelial Carcinoma with Large Tumor Sizes > 3 cm. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18: 484-500.
142. Abe T, Oshikiri T, Goto H, Albumin-Derived NLR Score is a Novel Prognostic Marker for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 2663-2671.
143. Cong L, Hu L, The value of the combination of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in predicting platinum-based chemoradiotherapy response in male patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 2017; 46: 75-79.
144. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, Zhang Z, Jin L, Yang B, Ye L, Yao X. The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score is a Novel Significant Prognostic Factor for Patients with Metastatic Prostate Cancer Undergoing Cyto-reductive Radical Prostatectomy. *J Cancer.* 2019; 10: 81-91.
145. Akbas A, Koyuncu S, Hacım NA, Dasiran MF, Kasap ZA, Okan I. Can HALP (Hemoglobin, Albumin, Lymphocytes, and Platelets) Score Differentiate Between Malignant and Benign Causes of Acute Mechanical Intestinal Obstruction? *Cancer Biother Radiopharm.* 2022; 37: 199-204.
146. Eskin F, Köseoğlu H, Düzenli T, Özden M, Bebek B, Kaya M, Sezikli M. A new index for predicting malignant causes in patients with extrahepatic biliary obstruction: the hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score. *Eur Rev Med Pharmacol* 2023; 27: 2514-2521.
147. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
148. Karakayali M, Omar T, Artac I, Ilis D, Arslan A, Altunova M, Cagin Z, Karabag Y, Karakoyun S, Rencuzogullari I. The prognostic value of HALP score in predicting in-hospital mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2023; 34: 483-488.
149. Güler İ, Ustaalioglu İ. Akut pankreatitli hastalarda kısa dönem mortaliteyi tahmin etmede HALP skorunun öngörü gücü. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023; 29: 1098-1102.
150. Eskin F, Tutan D. A novel prognostic tool for predicting mortality in palliative care patients: HALP score. *The Injector,* 2023; 2: 43-51.

151. Eren T, Tombalak E, Akut Apandisit Olgularında Nötrofil/Lenfosit Oranının Tanıda ve Hastalığın Şiddetini Belirlemedeki Prediktif Değeri, Dicle Tıp Dergisi 2016; 43: 279-284.
152. Gerçel G, Anadolu A, Akut ve Komplike Apandisit Ayırıcı Tanısında Laboratuvar Parametrelerinin Önemi, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty) 2022; 19: 617-620.
153. Onate-Ocana LF, Aiello-Crocifoglio V, Gallardo-Rincón D, Herrera-Goepfert R, Brom-Valladares R, Carrillo JF, et al. Serum albumin as a significant prognostic factor for patients with gastric carcinoma. Ann Surg Oncol 2007; 14: 381-389.
154. Magdy M, Hussein T, Ezzat A, Gaballah A, Pre-treatment Peripheral Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Gastric Cancer. J Gastrointest Cancer 2019; 50: 763-768.
155. Benli S, Tazeoğlu D. Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit (HALP) skorunun akut apandisit şiddetini ve ameliyat sonrası sonuçları belirlemedeki etkinliği. 2023; 75: 1197-1202.