

# Dispepsi

Mustafa GÜLŞEN

GATA, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**D**ispepsi terimi, Latince kökenli bir terim olup, anlamı, "sindirim bozukluğu" ya da "kötü sindirim" dir. Fakat bu olayı tanımlamak bu kadar kolay değildir. Dispepsi, bir semptomlar topluluğudur. Dispepsi için, çeşitli zamanlarda değişik tarifler yapılmıştır. Dispeptik semptomların tanımı, hastadan hastaya farklılık gösterebildiği gibi, hekimler tarafından da farklı olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yüzden tartışmalar günümüzde de sürüp gitmektedir. Dispeptik semptomlar, değişik etyolojik faktörler tarafından ortaya çıkılabildiği için bu tabloyu bir sendrom olarak da kabul etmek mümkündür (1). Dispepsinin maliyeti oldukça yüksektir. ABD'de her yıl dispeptik hastaların sadece tanı ve tedavisi için ortalama 2 milyar dolar harcanmaktadır. İşgücü kaybı buna dahil değildir (9). Kronik dispepsi; hayat kalitesini bozmakta, günlük aktiviteleri etkilemekte ve emosyonel stres artışına katkıda bulunmaktadır.

**Dispeptik Semptomlar Topluluğu Şunlardır:** Üst abdomende lokalize olan ağrı ya da rahatsızlık hissi, postprandial şişkinlik hissi, erken doyma, gaz, geçirtili, bulantı, ekşime.

1991'de uluslararası bir panelde klinik araştırmacılar, dispepsiyi de içine alan ve Roma kriterleri olarak da bilinen, fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarının tasnifini yapmışlar, 1999'da Roma-II konsensus toplantısında bu kriterler güncellenmiş ve burada dispepsi; üst abdomende odaklanan ağrı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanmıştır (2, 3).

Semptomların süresi, dispepsi tanımı için temel bir özellik olmayıp, semptomlar sürekli veya rekürren özellikte olabilirler. Çoğu araştırmacılara göre semptomlar en az 3 ay sürdüğünde, dispepsi kronikleşmiş demektir (4).

Dispeptik semptomlarla herhangi bir spesifik hastalık arasında ilişki kurmak mümkün değildir. Dispeptik semptomlarla doktora başvuran hastaların yarıdan fazlasında, tanıya varabilmek için yapılan araştırmalara rağmen dispepsinin sebebi bulunamamaktadır (5).

Kronik (1 yılda en az 3 ay devam eden) dispepsili hastalarda, tanı amaçlı rutin araştırmalara rağmen semptomların nedeni bulunamıyorsa ve mevcut semptomlar, defekasyon bozuklukları ve İBS bulgularıyla ilgili görünmüyorsa, artık fonksiyonel dispepsiden bahsedilmektedir. Sadece yapısal ya da biyokimyasal bir açıklama yapılamadığı zaman fonksiyonel dispepsi terimi doğru olur. Gastritte olduğu gibi yapısal lezyon saptansa bile, eğer bu lezyon ile semptomlar arasında net bir ilişki kurulamıyorsa, fonksiyonel dispepsi terimi yine uygundur. Gastrit ya da duodenitli hastalar, bu lezyonlar ile semptomlar arasındaki bağlantı henüz kurulamamış olduğu için, hali hazırda fonksiyonel dispepsi kavramı içinde bulunmaktadır (4).

Geçmiş yıllarda, fonksiyonel dispepsi teriminin yerine başka terimler de kullanılmıştır (non-ülser dispepsi, nonorganik dispepsi, idyopatik dispepsi, psikojenik dispepsi, endoskopi negatif dispepsi, esansiyel dispepsi vb.). Bunların içinden özellikle non-ülser dispepsi terimi sık sık fonksiyonel dispepsi teriminin yerine kullanılmaktadır. Ancak bazı araştırmacılar non-ülser dispepsi hastalarındaki semptomların ülser semptomlarıyla benzerlik taşıması gerektiği görüşünü savunurken, bazıları ise bu terimi, ülserle hiçbir ilişkisi olmayan semptomlar için kullandığından bu terimler artık kabul görmemektedir (4, 6, 7).

Fonksiyonel dispepsiyi (FD); ruminasyon sendromu, aerofaji ve fonksiyonel kusma kavramlarından da ayrı tutmak gerekmektedir. Fonksiyonel kusma kavramında, organik bir sebebin bulunmadığı bulantı-kusma şikayetinden başka bir şikayet yoktur. Fakat fonksiyonel kusmanın, bulantı şikayetinin ön planda olduğu dismotilite benzeri dispepsi ile örtüşebileceğini unutulmamalıdır (4).

Aerofajili hastalar, genellikle stresli ya da psikik bozuklukları olan kişilerdir. Bunlar farkında olmadan hava yutarlar ve buna bağlı olarak gastrik distansiyon gelişebilir, havanın bağırsaklara geçmesiyle bağırsaklarda da distansiyon gelişir. Anamnez tanıda yardımcıdır. Ruminasyon sendromunda ise tekrarlayan regürjitasyon ile birlikte yiyeceklerin yeniden çiğnenip yutulması söz konusudur. Bu sendromu da fonksiyonel dispepsinin dışında GÖRH ve gastroparezi ile de ayırt etmek gereklidir (4, 8).

Fonksiyonel dispepsi tanısının konulması için, mutlaka organik nedenlerin dışlanması gerektiği yukarıda belirtilmişti. Organik nedenler tüm dispepsili hastaların yaklaşık %30-50 kadandadır (2).

Tablo 1'de dispepsiye yol açan organik nedenler sıralanmıştır. Bunların içerisinde en önemlileri; GÖRH, peptik ülser ve malignitelerdir.

**Tablo 1.** Organik dispepsi nedenleri (2, 9)

-GÖRH,
-Peptik ülser,
-Gastrik maligniteler,
-Gastro pareziler (D.mellitus, skleroderma, vagotomi, kronik intestinal pseudoobstrüksiyon),
-Gastrik infiltratif hastalıklar (amiloidoz, Menetrier's hastalığı),
-Malabsorbsiyon sendromları, laktoz intoleransı,
-Parazitler (Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis),
-Kronik intestinal iskemi,
-Biliyer hastalıklar ve kronik karaciğer hastalıkları,
-Pankreatik hastalıklar (kronik pankreatit, ca),
-Sistemik hastalıklar (D.mellitus, tiroid hastalıkları, hiperparatiroidizm, renal yetersizlik, gebelik, addison),
-İlaçlar, gıda ve içecekler (NSAİİ, teofilin, digital, potasyum, demir, kinidin, antibiyotikler, alkol, iritan gıdalar vb.),
-Diğer nedenler: Kronik enfeksiyonlar (AIDS, tbc, sy), Crohn hastalığı vs.

### Fonksiyonel Dispepsinin Tasnifi

FD'li hastalar çok çeşitli semptomlarla hekime başvurdukları için, tedavide kolaylık sağlaması gayesiyle FD alt gruplara ayrılmıştır. Bunlar:

1. Ülser benzeri FD,
2. Motilite bozukluğuna benzer FD,
3. Non-spesifik FD,
4. Reflü benzeri FD.

Ülser benzeri FD'de ana semptom; üst abdomende lokalize olup, yiyecek ve antasitlerle geçen ağrıdır.

Motilite bozukluğuna benzer FD'de; üst abdomende bir rahatsızlık duygusu söz konusu olup, öğünlere bağlı olarak ortaya çıkan erken tokluk, bulantı, karında şişkinlik ve gaz şikayetleri de eşlik edebilmektedir.

Nonspesifik FD'de ise mevcut üst abdominal semptomlar yukarıdaki alt gruplardan hiçbirine uymamaktadır.

Reflü benzeri FD'de ise ana semptomlar pirozis ve/veya regürjitasyon olup, tablo GÖRH'yı andırmaktadır (10). Fakat yapılan araştırmalarda bu alt grubun bir dispepsi alt grubu olmadığı, noneroziv GÖRH ya da yeterince araştırılmadığı için doğru tanı konulamamış GÖRH olduğu anlaşılmış ve dispepsi alt grubu olmaktan çıkarılmıştır (1, 11-15). Bu yüzden reflü semptomlarının belirgin olduğu hastalarda, GÖRH dışlanmadan FD tanısı konulmamalıdır. Bu gruplandırılmalar klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak semptomlar birbirleriyle azımsanmayacak düzeyde çakışıkları için semptom kategorizasyonunun geçerliliği kanıtlanmamıştır. Hansen'in çalışmasında (16) semptomlara dayanan tedaviyi desteklemeyen sonuçlara ulaşılmıştır.

Kategorizasyon sırasında genellikle sadece spesifik semptomlar dikkate alınmış ve semptomların şiddeti gruplandırmada rol oynamamıştır. Talley ve ark. lannın bir çalışmasında (17), en belirgin semptomu dayanılarak yapılan gruplandırmanın yararlı olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, spesifik semptomların varlığı önem taşısa da, spesifik bir semptomun şiddeti daha yararlıdır. Zaten klinik pratikte hastalar, genellikle önce, en fazla rahatsızlık veren semptomu bildirirler.

Çeşitli çalışmalarda FD ile İBS semptomlarının sıklıkla çakışıkları görülmüştür. FD'li hastaların %30 kadandadır İBS de bulunabilmektedir (18, 19). İBS

hastalarının %80 kadarmda dispepsi vardır (2). Bu durum iki farklı bozukluk arasındaki tesadüfi birlik-teliğe bağlanabilir, ancak FD ile İBS'nin ortak pato-fizyolojik temellerinin bulunması ihtimali ağır bas-maktadır.

## FD EPİDEMİYOLOJİSİ

FD, tüm dispepsilerin %50-70 kadarmı oluşturmaktadır (2). Değişik coğrafi bölgelerde gerçekleştiril-miş olan popülasyon çalışmalarmda, prevalans oranları %7-41 olarak bulunmuştur (4). Bu farklılık-ta tanı kriterlerinin ve semptomların değerlendiril-mesinde kullanılan yöntemlerin farklılığı ve belki *Hp* prevalansının da bölgelere göre farklılıklar gös-termesi rol oynamış olabilir.

Dispepsi insidansı da %0.8-9 arasında değişmekte-dir (4). Genel pratikteki tüm hekim başvurularının %2-5 kadarmı, gastroenteroloji polikliniklerine ya-pılan başvuruların ise %40-60 kadarmı dispepsi oluşturmaktadır. Dispeptik hastaların %50'den azı-nın hekime gittiği sanılmaktadır (1, 4).

Yaşlılarda dispepsi prevalansının düşük, erkekler-de ise kadınlara göre biraz daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır (1). Dispepsili hastaların %30'unda bir yıllık izlemden sonra semptomların iyileştiği görülmektedir (20). Bir başka çalışmada (18) ise bir yıllık izlemden sonra hastaların %57'sin-de dispepsi semptomlarının geçtiği görülmüştür. Dispepsi semptomlarının kendiliğinden iyileşmesi olumlu bir durumdur. Fakat henüz semptomların kendiliğinden iyileşme ihtimalini saptayacak bir yöntem yoktur ve bundan ötürü dispepsinin özel-liklerini belirlememize ve epidemiyolojisini anla-mamıza yardımcı olabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## FONKSİYONEL DİSPEPSİNİN FİZYOPATOLOJİSİ

FD'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda semptomların gelişimiyle yakından ilişkili olan anormalliklerin yanı sıra, semptomların gelişimiyle doğrudan bağlantılı olmayan anor-mallikler de söz konusudur.

Bu hastalarda aşağıdaki fizyopatolojik mekaniz-malar üzerinde durulmaktadır:

### 1. Gastroduodenal Motilite Bozuklukları:

**Gastrik Boşalmada Gecikme veya Gastroparezi:** Gastrik nöromüsküler disfonksiyonun en aşın formudur. Birçok hastada gastropareziden önce viral gastroenterit veya grip benzeri bir hastalık görül-

mektedir. Dispeptik hastaların %40 kadarmda gastrik boşalmada gecikme olduğu gösterilmiştir (21). Gastrik boşalmadaki gecikme ciddi postpran-dial dolgunluk şikayeti olanlarda daha fazla görül-mektedir. Terapötik çalışmalar; gastrik boşalma hızındaki değişiklikler ve semptomların düzelmesi arasında zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (2). Toplumda, midede geç boşalma sorununun prevalansı da bilinmemektedir.

**Gastrik Akkomodasyonda Yetersizlik:** Dispeptik hastaların %40'dan fazlasında proksimal mide kıs-mında akkomodasyon yetersizliği vardır (2). Bu yüzden gıdalar, antruma vaktinden önce gönde-rilmekte, antral dilatasyon gelişmektedir. Antrum-daki bu ani ve uzun süreli distansiyon da dispepsi-ye yol açabilmektedir. Vagotomize hastalarda ve vagal otonomik disfonksiyonu olanlarda akkomo-dasyon bozulmaktadır.

**Myoelektriksel Bozukluklar:** Düşük komplianslı perfüzyon sistemleri kullanılarak, antral ve duode-nal motor aktiviteler değerlendirilebilmektedir. Pek çok çalışmada hastaların bir kısmında öğün-lerden sonra antral ve duodenal hipomotilite sap-tanmıştır (4). Elektrogastrografi ile FD'li hastaların %40'ında, normal kontrollerin ise %20'sinde gastrik aritmiler saptanmıştır (2). Fakat bu tür myoelektrik-sel bozuklukların klinik bulgularla net bir ilişkisi ortaya konulamamıştır.

### 2. Visseral Hipersensitivite:

Fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik ve du-odenal distansiyonun algılanma eşliğinin düştüğü saptanmıştır (22, 23). Bu bulgu, visseral afferent fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir. FD'de visseral hiperaljezinin lokalize mi olduğu, yoksa gastrointestinal sistemin tamamını mı etkilediği ve-ya lokalizasyonun semptom paternini yansıtır yansıtmadığı hala tartışmalıdır (4). Mevcut veriler, visseral fonksiyondaki değişikliklerin; semptomla-ra doğrudan yol açan bir mekanizma olmaktan çok, hastaların bir bölümündeki fonksiyonel gast-rointestinal bozuklukları yansıttığını düşündürmek-tedir (4). Visseral hipersensitivitenin, gastrointesti-nal sistem düzeyindeki duyu eşiklerinin değişme-sinden mi, yoksa medulla spinalis veya beyin dü-zeyinde sinyallerin işlemden geçirilmesindeki de-ğişikliklerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir.

### 3. Gastrik Mukozal Fibrozis:

Khuma tarafından dispepsinin patogenezinde kro-nik gastrit ve bununla ilişkili olarak gastrik muko-zal fibrozisin rolü olabileceği ileri sürülmüştür (50).

#### 4. Otonomik Nöropati:

Otonomik nöropati, motilite bozukluğunun potansiyel sebeplerinden birisidir. Vagotomi sonrasında hastalar tarafından şişkinlik ve postprandiyal dolgunluk hissi sıkça bildirilmektedir. Trunkal vagotomili ve fonksiyonel dispepsili hastalarda, öğün sonrası relaksasyonun önemli ölçüde azalması, dismotilite benzeri fonksiyonel dispepsi bulunanlarda gözlenen gastrik relaksasyon bozukluğunun, altta yatan bir vagal defekte bağlı olabileceğini düşündürmektedir (4). Bu konu ile ilgili verilerin ışığında; ekstraintestinal nöropati bulgusu olmasa bile, alt ya da üst gastrointestinal sistemde fonksiyonel bozuklukları bulunanlarda, otonomik nöropatinin, motilite bozukluğunu açıklama potansiyeli taşıdığı söylenebilir.

#### 5. Duodenogastrik Reflü:

FD'nin patogeneğinde, duodenogastrik reflünün rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak, opere edilmiş kişiler dikkate alındığında, FD'si bulunanlarda duodenogastrik reflü sıklığının kontrollere göre daha düşük sıklıkta olduğunu ve semptomlarla ya da antral hipomotiliteyle ilişkili olmadığını düşündürdüğü güçlü kanıtlar bulunmaktadır (4).

#### 6. Mide Asit Sekresyonunda Bozukluklar:

Fonksiyonel dispepsili hastalarda yapılan çalışmalarda, bazal ve pik asit çıkışının kontrol gruplarındakilere benzer olduğu bulunmuştur (24, 25). Fakat bu bulgu, gastrik asidin sekonder bir rolü olabileme ihtimalini dışlamamaktadır; çünkü FD'li hastaların mide mukozalarının asite daha duyarlı olmaları mümkündür, ancak bunlar tüm vakaların küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.

#### 7. Psikososyal Faktörler:

FD'li hastalar İBS'li hastalara benzerler, anksiyete ve nörotisizm bakımından normal insanlara göre daha yüksek skorlara sahiptirler. FD'li hastaların belirli bir kişilik profilleri tanımlanmamıştır. FD'li hastalarda, psikiyatrik bozukluklara (depresyon, panik atak, generalize anksiyete bozuklukları, somatoform hastalıklar) daha sık rastlanmaktadır (2, 27). Erckenbrecht'in çalışmasında (26) tıp öğrencilerin girdiği sınavların stres yapıcı etkisi prospektif olarak değerlendirilmiş ve stresin dispeptik semptomları başlattığı ve semptomların anksiyete dahil, kişilik özellikleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur.

FD semptomlarının etyolojisinde ve alevlenmesinde muhtemelen santral sinir sistemindeki bozukluklarla ilgili olarak, psikolojik faktörlerin rol oynadığına ilişkin bir kanıt bulunsa da, mekanizmaları hakkında fazla bir bilginiz yoktur ve semptomların sadece bu çeşit mekanizmalarla açıklanıp açıklanamayacağı da açık değildir (4).

#### 8. Hormonlar:

Dispepsi semptomları genellikle premenstrüel dönemde daha da kötüleşir. Midenin nöromusküler fonksiyonu, menstrüel sıklusa bağlı hormonlarca etkileniyor olabilir. Östrojen ve progesteron sağlıklı kadınlarda bulantı ve gastrik disritmiye neden olur. Hormonların salınımı, midenin hafif nöromusküler anormalliklerini daha da kötüleştirebilir ve aynı zamanda başka semptomlara da yol açabilir (49).

#### 9. Yiyecek İntoleransı ve Allerji:

FD hastalarının çoğunluğu, bazı belirli besinlerin semptomlarını kötüleştirdiğini bildirmektedir (28). Spesifik besinlerin kimyasal özelliklerinin semptomların gelişimini kolaylaştırabileceği düşüncesi akla yatkın olsa da, yiyecek intoleransının semptomların gelişimindeki rolü hakkında fazla bilginiz yoktur. Gerçek besin alerjisi nadir görülür ve FD'de önemli bir rolü olmadığı düşünülmektedir (4). Bu konu ile ilgili olarak özellikle laktoz intoleransını unutmamak gerekmektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 470 sağlıklı kişide laktoz prevalansı %71.3 olarak bulunmuştur (97). Bu yüzden laktoz intoleransı dışlanmadan FD tanısı konulmamalıdır.

#### 10. *Helicobacter pylori*:

*Hp* enfeksiyonu; histolojik gastrit, peptik ülser hastalığı, gastrik kanser ve MALT lenfoma gelişimi ile ilişkilidir. FD'de rolü ise halen tartışılmaktadır. Literatürde bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Akut *Hp* enfeksiyonunun bulantı, kusma, karın ağrısı gibi geçici dispeptik semptomlara yol açtığı bilinmektedir.

FD'li hastalarda *Hp* prevalansı %40-87 arasında değişmektedir (4, 15). Kliniğimizde yapılan 113 vak'alık bir çalışmada bu oran %85 olarak bulunmuştur (29). Toplumumuzdaki *Hp* prevalansı da oldukça yüksektir (%70-80) ve yaşla birlikte *Hp* prevalansı da artmaktadır. FD'li hastalarda *Hp* prevalansının daha yüksek olduğunu bildiren çalışmaların büyük kısmında (4, 30-34), yaş, etnik köken ya da sosyoekonomik duruma göre ayarlama yapılmış uygun nitelikte kontrol grupları yer almamış olup, *Hp* ile spesifik semptomlar arasında da ikna edici bir bağlantı kurulmamıştır.

Danesh ve arkadaşlarıncı gerçekleştirilen (35) oldukça geniş kapsamlı bir metanalizde *Hp* enfeksiyonu ve dispepsi arasında kuvvetli bir ilişkinin bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Kronik *Hp* enfeksiyonu ile doğrudan ilişkili spesifik semptomlar da söz konusu değildir (2).

*Hp*'nin FD'deki rolü ile ilgili sonuçlara ulaşmada terapötik çalışmalardan da yararlanılmıştır. *Hp* ile enfekte FD'li 900 hastayı içeren 3 randomize, prospektif, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, başanlı *Hp* eradikasyonunu takip eden, 1 yılın sonunda, dispeptik semptomlarda anlamlı bir iyileşmenin olmadığı gösterilmiştir (36-38). Bu çalışmalarda tedavi ve kontrol gruplarının her ikisinde de hastaların %25 kadarında semptomatik iyileşmeler gözlenmiştir. Yedi prospektif terapötik çalışmayı kapsayan bir metanalizde, FD'li hastalarda başanlı bir *Hp* eradikasyonunu takiben, kontrol grubuna kıyasla anlamsız bir Odds oranı rapor edilmiştir (39). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada da, *Hp* eradikasyonu sağlanan ve sağlanamayan FD'li hastalarda semptomatik düzelme bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (29).

Oniki çalışmayı içeren başka bir metanalizde ise *Hp* eradikasyonu sağlananlarda, kontrol grubuna kıyasla semptomların düzelmesi bakımından %9'luk anlamlı bir relatif risk azalması rapor edilmiştir (39, 40). Fakat bu metanalizdeki bazı çalışmalarda GÖRH semptomları olanların da bulunması, eleştirilme konusu olmuştur.

Şayet *Hp* ve FD arasında bir neden-sonuç ilişkisi varsa bile, bunun yalnızca hastaların küçük bir bölümü için geçerli olma ihtimali yüksektir.

## ***Hp* FD'YE YOL AÇIYORSA BURADAKİ MUHTEMEL MEKANİZMALAR NELER OLABİLİR?**

Kronik gastrik enflamasyon, visseral hiperaljezinin muhtemel bir sebebidir ve bu nedenle *Hp*, bu hastaların duyu eşliğindeki azalmadan sorumlu olabilir. *Hp* ve visseral duyu fonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada (41) *Hp* (+) ve (-) hastalar arasında, duyu eşikleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Diğer bir çalışmada ise, *Hp* antikör titrelerine göre daha yoğun bağışıklık verdiği saptanan hastalarda, duyu eşiklerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu *Hp*'ye karşı yoğun bağışıklık cevabının, FD'li hastaların bir kısmında semptomların gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bir başka çalışmada da IgG sınıfı anti-*Hp* antikörlerinin yüksek olmasının, FD gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu, orta düzeyde antikörleri olan hastalardaki *Hp* enfeksiyonunun ise semptom gelişimi riskini artırmadığı saptanmıştır (43). *Hp* (+) non-ülser dispepsili hastalarda, gastrin salgısının arttığı ve gastrini serbestleştiren peptide mide asit cevabının yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda dispeptik semptomların şiddeti ile *Hp*'nin oluşturduğu asid hipersekresyonu derecesi açısından pozitif bir ilişki bulunmuştur (46). *Hp* enfeksiyonunun antral motiliteyi etkileyerek de dispepsiye yol açabileceği ileri sürülmüşse de çoğu araştırmalar gastrik boşalmanın *Hp* enfeksiyonu ile ilişkili olmadığını ortaya koymaktadır (47).

*Hp*'ye ait özelliklerin, eradikasyon sonrası semptomatik iyileşmeye etkili olup olmadığı da araştırılmaktadır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada (29), CagA varlığının eradikasyon sonrası semptomatik iyileşmede rol oynamadığı gösterilmiştir. Xia ve ark. nın çalışmasında da (48), *Hp* (+) FD'li hastalarda CagA ve VacA varlığının eradikasyon sonrası dispeptik semptomlarla ilgili cevabı etkilemediği gösterilmiştir.

Mc Namara ve ark. lan, *Hp* tedavisini takiben FD'li hastaların 5 yıl boyunca izlemişler ve *Hp* (+) kalanlarda semptom skorlarında anlamlı bir değişim olmazken, *Hp* (-) kalanlarda semptom skorlarının anlamlı olarak düştüğünü göstermişler ve FD'li hastalarda *Hp* eradikasyonunun faydalı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (44).

FD'li hastalarda, 1 yıl içinde %4-21 oranında peptik ülser gelişebilmektedir (45). *Hp* eradikasyonu, peptik ülser riskini hemen hemen ortadan kaldırdığı gibi, mide kanseri ve mide lenfoması riskini de oldukça azaltmaktadır. Avrupa'da dispeptik hastalarda, genel pratisyenlerin %66'sı, dahiliyecilerin %49'u ve gastroenterologların %43'ü *Hp* tedavisi uygulamaktadır (45). Her ne kadar *Hp*-FD ilişkisi konusunda kesin bir karar verilmese de, ülkemizde de sıklıkla *Hp* eradikasyon tedavilerine başvurulmaktadır.

Genel olarak bakıldığında, var olan verilerin gastrik *Hp* kolonizasyonu ile FD arasında bir neden-sonuç ilişkisi kurmak için yeterli olmadığı görülmektedir. Ancak bu veriler, bir grup hastada, *Hp* enfeksiyonunun patofizyolojik olayları başlatıp, fonksiyonel anormalliklere yol açması ihtimalini dışlamamaktadır. FD'li, hastalarda *Hp* eradikasyon tedavisine karar verirken tedavinin maliyetini (14 günlük en ucuz tedavi 54 YTL'dir.), ilaçların yan

etki profillerini ve ilaçlara karşı dirençten kaynaklanan tedavi yetersizliklerini de gözönünde bulundurmalıdır.

## FD'DE KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

El-Serag tarafından gerçekleştirilen sistematik review'da (52); 13 çalışmanın 10'unda hastaların en azından yarısında, 6 çalışmada ise en azından 2/3'ünde semptomların kayboldukları bildirilmektedir. İyileşme oranları retrospektif çalışmalarda (%48-80), prospektif çalışmalara göre biraz daha yüksek (%30-70) olarak bildirilmiştir. Bonnevie'nin çalışmasında (53), uzun klinik anamneze sahip olanlarda klinik seyrin daha olumsuz olduğu bildirilmiştir. Hsu ve arkadaşlarının çalışmasında (54), 209 hasta 2 yıl takip edilmiş ve *Hp* (+) olanlarda, (-) olanlara göre semptomların düzelmeye oranı daha düşük bulunmuştur (%49'a karşı %58).

FD'de prognoz kötü görünmemekle birlikte, çalışmalarda oldukça değişiklikler göstermekte olup, prognozu etkileyen faktörler de tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Popülasyon çalışmalarında semptomlarda önemli düzeyde dalgalanmalar gözlenmiştir ve semptomatik kişilerin en az 1/3'ünde (yukarıda belirtildiği üzere) semptomlar iyileşir ve hastalar yıllarca hiçbir semptom yaşamazlar (94-96). Üçüncü basamak merkezlere başvuran ya da sevk edilen hastalar, semptomları daha ağır olan ve tedaviye sıklıkla cevap vermeyen hastalardır. Bundan ötürü, söz konusu hasta grubunda, prognoz genellikle daha olumsuzdur. Genel olarak günümüzdeki geçerli terapötik seçeneklerin hiçbirinden tam iyileşme beklenmemelidir.

## ARAŞTIRILMAMIŞ DİSPEPTİK HASTAYA YAKLAŞIM

Önceden diagnostik araştırmaların yapılmamış olduğu dispeptik vakalar araştırılmamış dispepsi olarak adlandırılmaktadır. Bu tür vakalar karşısında hekimin başta endoskopi olmak üzere diagnostik araştırmalar yapıp yapılmamasına karar vermesi önem arz etmektedir. Bu araştırmalar, semptomların yapısal nedenlerinin belirlenmesine ve tedavinin doğru olarak uygulanmasına yardımcı olurlar. Yapısal anormalliği bulunan dispeptik hastalarda tanı testlerinin yararları daha kesin olarak tanımlanabilirse de, en sonunda FD tanısı alan hastalarda da tanı testleri yararlı olmaktadır. Özellikle endişeli veya fobik hastalarda normal çıkan test sonuçları, hastayı rahatlatarak ve böylece uygun tedavi ve gereksiz kaynak kullanımı azaltılabilir.

İdeal koşullarda, yalnızca tanı için kullanılan testlerin ve tedavinin maliyetini değil, iş gücü ve iş günü kaybı gibi dolaylı maliyetleri de dikkate alan etkili yaklaşımlara gerek bulunmaktadır. Dispepsinin yüksek prevalansı göz önüne alınırsa, dispeptik hastalara yaklaşım kılavuzlarının geliştirilmesi ve geçerlilik testlerinden geçirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Ancak farklı tanısal ve terapötik yaklaşımların değeri konusundaki veriler sınırlı ve değişken olup, ideal olarak, dünyanın farklı bölgelerinde spesifik kılavuzların geliştirilmesi ve denemesi önerilmektedir. Bizim de yurdumuz için en uygun dispeptik hastaya yaklaşım kılavuzunu geliştirmek zorunluluğumuz söz konusudur.

### Araştırılmamış Dispeptik Hastalar İçin Dört Ayrı Yaklaşım Sözkonusu Olabilir:

1. Tüm hastalara başta üst gastrointestinal endoskopi olmak üzere diagnostik testlerin uygulanması,
2. Belirli bir gruba hastaya diagnostik testlerin uygulanması,
3. Doğrudan ampirik tedavilerin uygulanması,
4. *H. pylori* testi yapıp, ona göre tedavi uygulanması.

• Yaşı kaç olursa olsun, bir ya da daha fazla alarm özelliği gösteren hastalar doğrudan diagnostik incelemelere tabi tutulmalıdırlar. Alarm semptom ve özellikler Tablo 2'de görülmektedir.

Dispeptik hastaların araştırılmasındaki 45 yaş sınırının mantığı; gastrik kanserin 45 yaş altında nadir görülmesidir. 1998'deki dünya gastroenteroloji kongresinde bu yaş sınırını 50 olarak önerilmiştir

**Tablo 2.** Alarm semptom ve özellikler

-45 yaşından sonra yeni başlamış dispepsi varlığı,
-Gastrointestinal kanama varlığı,
-Vücut ağırlığının % 10'dan fazlasının kaybı,
-İştahsızlık / erken doyma,
-Persistan kusmalar,
-Anemi varlığı,
-Abdominal kitle veya lenfadenopati varlığı,
-Progressiv disfaji ve/veya odinofaji,
-Ailede üst gastrointestinal sisteme ait kanser hikayesi,
-Önceden geçirilmiş gastrik cerrahi veya malignite hikayesi,
-Sanlık,
-Semptomların uykudan uyandırması,

(55). Fakat ülkemizde gastrik malignitelere daha genç yaşlarda da azımsanmayacak sıklıkta rastlandığından, bu yaş sınırının 40 olması gerektiği tartışılmaktadır. Genç dispeptik hastalarda alarm belirtilerinin bulunmayışı, malignitelerin de bulunmadığının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. İngiltere’de 940. 000 kişiyi içine alan bir çalışmada 55 yaşın altında olan gastrik veya özofageyal kanserli 169 vak’ının sadece 5’inde alarm belirtilerin mevcut olmadığı görülmüştür (56). Bununla birlikte alarm belirtilerin pozitif prediktif değeri düşüktür. Semptomların uzun süreli varlığı da kanser ihtimalini azaltmakla birlikte, bu sürenin sınırını belirleyici çalışmalar literatürde mevcut değildir.

Alarm özelliklerinin görülme sıklığı gözönüne alındığında; kilo kaybı, persistan kusmalar, disfaaji, anemi ve kanamalar önde gelmektedir (56).

Alarm semptomlara sahip olan hastaların dışında; 45 yaş üstünde yeni başlayan dispeptik semptomlara sahip olan hastalar, verilen ampirik tedavilerden faydalanmayan hastalar; aşın korku ve anksiyete gösteren hastalar da diagnostik incelemelere alınmalıdır.

- Bu tür hastalara uygulanacak diagnostik incelemeler bakımından altın standart seçim, üst gastrointestinal sistem endoskopisidir (57). Bu yöntem sayesinde özellikle peptik ülser, reflü özofajit, kanser gibi tanılar kolayca konulup, tedavileri de buna göre yapılır. Ancak endoskopide saptanan tüm yapısal bozuklukların her zaman semptomlara yol açtığını söylemek mümkün değildir. Yapılan bir çalışmada (58), 172 asemptomatik erişkin gönüllü ve dispeptik semptomları bulunan 119 hastaya endoskopi yapılmış ve asemptomatik grupta %7.2, semptomatik grupta ise %23.5 oranında peptik lezyonlar saptanmıştır. Asemptomatik kişilerdeki %7.2’lik oran kayda değer bir bulgudur.

Noneroziv reflü hastalarını da endoskopi ile FD’den ayırt etmek mümkün değildir, bunun için pH metreye gerekir.

Endoskopiye karar verirken işin maliyet boyutunu da gözönünde bulundurmalıdır. Kişinin sağlık güvencesinin bulunması endoskopi tercihini kolaylaştırmaktadır. ABD’de endoskopinin maliyeti 500 dolar civarında olduğundan, bütün dispeptik hastalara önerilmemektedir. Ancak ülkemiz gibi endoskopi maliyetinin düşük olduğu yerlerde (50-200 YTL), hekimler daha kolay endoskopi isteğinde bulunabilmektedirler. Endoskopi, tekrarlayan konsültasyon ihtiyacını azaltır ve hekimin ilaç tedavisini

optimize etmesine yardımcı olur. Sonuçta çoğu hekimler; persistan ya da tekrarlayıcı dispepsisi olan hastaların bu araştırmayı geçirmeleri gerektiğine kuvvetle inanmaktadırlar (49).

- FD’yi değerlendirmek için sık kullanılan ancak tanı koymadaki başarısı düşük olan diğer bir yöntem de abdominal ultrasonografidir. Bu tetkiki özellikle; şüpheli biliyer kolik, kolesistit, koledok obstrüksiyonu veya pankreas hastalığı olan hastalar için istemelidir. Ülkemizde bu tetkikin maliyeti oldukça düşüktüğü için, hemen her dispeptik hasta için, hekimler tarafından kolayca istenmektedir. Fakat maliyeti düşük olsa da hekimin zamanını alan bir işlem olduğundan her hastaya değil de, gerekli hastalara istemeye özen gösterilmelidir.

- Dispeptik hastaların büyük bir bölümünün kan testleri normal olmakla birlikte; kan sayımları, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, enflamatuvar olayları ya da karaciğer hastalıklarını değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadırlar. Bu testlerin yapılmasının hastaya güven duygusu vermesinin dışında ne kadar işe yaradıkları ile ilgili kapsamlı çalışmalar yoktur.

- Özofageal pH monitörizasyonu, midede boşalma hızı ölçümü (sintigrafik çalışma, gastrik ultrasonografi), elektrogastrografi (FD’ nin gastrik boşalmadaki gecikmeye bağlı olduğu düşünülen vak’alarda faydalı olabileceği gösterilmiştir (51)), gastrik barostatografi, ince bağırsak manometrisi ve laktoz tolerans testleri gibi fonksiyonel testler; organik bozukluk bulunmayan hastaların %50 kadandanda bazı bozuklukları gösterebilmektedirler (4). Ancak bu tür testleri seçilmiş vak’alarda uygulamalıdır. Ör; ince bağırsak manometrisini, intestinal pseudo-obstrüksiyon düşünülen vakalarda istemelidir.

- Araştırılmamış dispeptik hastalarda bir diğer yaklaşım da, doğrudan ampirik antisekretuar ilaçların uygulanmasıdır. Yaşı 45’in altında olan ve kısa süreli dispepsi anemnezi veren hastalara, şayet alarm semptomları da yoksa, 4-8 hafta kadar ampirik tedavi uygulanması, popüler bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım azımsanmayacak oranda genç hastaların boş yere araştırılmasını önler. Böylece hem zaman, hem de para tasarrufu sağlanmış olur. Hastaların büyük bölümü, semptomları düzeldiği için geri dönmez ve sonrasında da antasitler ve hayat tarzındaki değişikliklerle kontrol altına alınmış olurlar. Bu yaklaşımın başarılı olmasında; uygun hasta seçimi, doktorun klinik tanı yeteneği, doktorun hastayı acil araştırmanın gerekmediğine inandırması ve güvenini kazanması büyük önem

taşımaktadır. Bu yaklaşım doğru şekilde uygulanmadığında, optimal tedaviyi geciktirebilir ve maliyet-etkinlik oranını düşürebilir (49). Bu yaklaşım uygulanırken, semptom kümeleri ya da FD alt gruplarının kullanılabilmesi tasarlanmıştır. Böylece alt gruba göre ilaç seçiminin daha faydalı olacağı düşünülmektedir. Örneğin dismolyte benzeri FD'de prokinetik ilaçlar daha faydalı olabilecektir. Ancak ne yazık ki, pek çok hasta bu özel kategorilere denk gelmemekte ve bu durum sınıflandırmanın terapötik potansiyelini azaltmaktadır. Ayrıca bunun klinik bir sınıflandırma olduğu ve suçlanan patogenezin kanıtlanmamış olduğu da unutulmalıdır. Dolayısıyla şayet 1 ay içinde bariz bir ilk seçenek tedavi faydalı olmazsa, ilaç değiştirilmeli, bu da fayda etmezse, hasta araştırmalara tabi tutulmalıdır.

Ampirik antisekretuar ilaç uygulamalarında, araştırılmamış dispepsili hastalarda bazen tanınmamış peptik ülser ya da gözden kaçan gastro-özofajial reflü hastalığı söz konusu olabilmektedir. Bu tür reflü hastaları tedaviye çok iyi cevap vermekte, fakat ilacı bırakır bırakmaz günler içerisinde semptomlar nüksetmektedir. Tanınmamış peptik ülser hastaları da bu tür tedaviden faydalanmaktadır, fakat ilaç kesildikten sonra ülser rekürrensi ve hatta komplikasyonları olabilmektedir ki bu durumlarda asit rebound olayı ve *Hp*'nin eradike edilmemiş olması suçlanmaktadır. Bu sebeplerden ötürü ampirik tedaviye başlamadan önce anamneze zaman ayırmalı, peptik ülser ve reflü hastalarını tanımaya çalışılmalıdır. Talley; ampirik antisekretuar tedavinin *Hp* prevalansının düşük olduğu toplumlarda uygulanmasının mantıklı olduğunu, prevalansın %20'den fazla olduğu toplumlarda ise *Hp* testi yapmadan kesinlikle ampirik antisekretuar tedavinin verilmemesini önermektedir (57).

Goodson ve arkadaşlarının randomize çalışmasında (59) geleneksel tanı yaklaşımları ve ampirik tedavi karşılaştırılmıştır. Ampirik tedavi grubundakilerin %15'inde 26 hafta içinde tanı amaçlı test uygulanmıştır. Her iki grupta da semptomların benzer ölçüde düzeldiği saptanmış, ancak geleneksel yaklaşımın uygulandığı grupta antasit ve H2 reseptör blokleri kullanımının azaldığı görülmüştür ve geleneksel yaklaşımla tanı testlerine başvuru hastalarının daha fazla iyileşme eğilimi gösterdiği bulunmuştur.

Bytzer ve arkadaşlarının randomize çalışmasında (60), 186 hastaya ya endoskopi ve güven telkin etme, ya da ampirik antisekretuar ilaçlar uygulanmıştır. Her iki grupta da 12 aylık takip periyodu boyunca dispeptik semptomlarda benzer iyileşmeler kaydedilmiştir. Tanı testlerinin gerçekleştirildiği gruptaki hastaların, yaklaşımdan daha hoşnut kaldıkları ve işe devamsızlık yaptıkları sürenin azaldığı bulunmuştur. Bu veriler, hastalarda kısa sürede endoskopi uygulanmasına dayanan yaklaşımın, ampirik tedaviden daha üstün olduğunu düşündürmektedir.

Dispepsili hastalarda ampirik tedavi ile tanısal testlerin karşılaştırıldığı bir karar analizinde, ampirik tedavinin başlangıçta maliyeti en düşük yaklaşım olduğu bulunmuştur. Ancak uzun dönemde bu yaklaşımın çok az tasarruf sağladığı görülmüştür (61).

Ayrıca ampirik tedavinin malignite semptomlarını maskeleyebileceği de iddia edilmiştir (62). Semptomların, çok kere nüks etmesi ve sonuçta çoğu hastada tanı testlerine ihtiyaç duyulacak olması da ampirik tedavinin önemini azaltmaktadır. Ama yine de alarm semptomları bulunmayan genç hastalarda bu tür yaklaşımın, tanı testlerine dayanan yaklaşım kadar etkili olabileceği unutulmamalıdır.

• *H. pylori*'nin keşfi ile dispeptik hastalara yaklaşımda yeni bir strateji daha ortaya çıkmıştır. Alarm semptomları bulunmayan 45 yaş altındaki hastalara noninvaziv *Hp* testi yapıp, (+) çıkanlara tedavi verilmesi yaklaşımı, Amerikan Gastroenteroloji Derneğince (AGA) önerilmektedir (63). Buradaki mantık; bu yaklaşımla altta yatan ya da gözden kaçan ülser hastalığını tedavi etmeye yöneliktir. *Hp* tedavisi ile, NSAİİ kullanmayan hastaların neredeyse tümünde peptik ülser tamamen iyileşmektedir. Özellikle noninvaziv testlerin (üre nefes testi, gaitada *Hp* antijeni bakılması gibi), endoskopiden ucuz olduğu yerlerde, bu yaklaşım daha da önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yaklaşımın etkinlik açısından hemen yapılan endoskopi yaklaşımıyla eş değer olduğu (64, 65) ve kısa süreli PPI tedavisinden üstün olduğu gösterilmiştir (66).

Yurdumuzda genel popülasyonda *Hp* prevalansının oldukça yüksek olduğu (%70-80) gözönünde bulundurulduğunda, özellikle birinci basamak hekimliğinde *Hp* testlerine erişimin de güç olduğu koşullarda, 45 yaş altındaki alarm semptomlarına sahip olmayan dispeptik hastalara doğrudan *Hp* tedavisi verilmesi de düşünülebilir. Ancak bu öneri,



kişisel fikrimiz olup, tartışmaya açıktır ve araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Hsu PI ve arkadaşlarının çalışmasında, fonksiyonel dispepside zamanla ülser gelişme riskinde bir artış olduğu *Hp* eradikasyon tedavisi ile bunun önlenilebileceği bildirilmiştir (67). Şayet dispepsi tedavisinde uzun süreli PPI uygulaması gerekiyorsa, gastrik atrofiye gidişi durdurmak için, mevcut olan *Hp* enfeksiyonunun tedavi edilmesi faydalıdır (68).

*Hp* eradikasyon tedavisi (hatta ülser varlığında bile), her zaman dispeptik semptomları ortadan kaldıramamaktadır. Bir kısım hastada gözden kaçmış olan ya da silik seyreden reflü hastalığı, aşikar hale gelebilmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi, FD'li hastaların küçük bir bölümü *Hp* eradikasyon tedavisinden istifade etmektedir.

Bu bilgiler ışığında; araştırılmamış dispeptik hastaya yaklaşımda "test et ve tedavi et" stratejisinin makul bir strateji olduğu, ancak FD tanısı almış hastaların ancak küçük bir bölümünde faydalı olabileceğini söyleyebiliriz.

• Görüldüğü üzere, dispeptik hastaya yaklaşımda farklı stratejiler söz konusudur. Bu stratejiler ve önerileri, altın standartlar olarak düşünmemeli, başvurulabilir seçenekler olarak düşünmelidir. Hastaların kaygılan, ihtiyaçları ve risk profilleri de gözönüne alınarak, o hasta için en uygun yaklaşım ne olacaksa o uygulanmalıdır.

## TEDAVİ

Dispeptik hastalarda iki hedef önemlidir: İlki, semptomlardan sorumlu organik lezyonları olan hastaları saptayıp, tedaviyi altta yatan nedene göre düzenlemek. Diğeri ise fonksiyonel dispepsili hastalarda uygun semptomatik iyileşmeyi sağlamaktır. Hastaya yaklaşımda; hastanın kaygılarının giderilmesi, tanı ve tedavinin maliyetinin de dikkate alınması gerekmektedir.

### Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Uygulanabilecek Seçenekler Şunlardır:

**1. Antasidler:** FD'de antasitler geleneksel olarak kullanılan ilaçlardır. Ancak bu ilaçların plasebo karşısında belirgin üstünlükleri gösterilememiştir (69). Bazı hastalar antasit tedavisine semptomatik cevap verseler de bunlar muhtemelen tanı konulmamış hafif şiddetteki reflü hastalarıdır (70). Zaten antasitlerin FD'de yaygın kullanımını destekleyecek veriler de bulunmamaktadır.

**2. Asit Blokağı:** Bu maksatla H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır.

H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin faydalı olabileceğini düşündüren veriler vardır, ancak elde edilen sonuçlar kesin değildir. İki ayrı metaanalizde (71, 72), H<sub>2</sub> reseptör antagonistlerinin plasebo ile karşılaştırıldığında yaklaşık %20'lik bir yararlı etki gösterdikleri bulunmuştur.

İki ayrı çalışmada, PPI'lerin semptomatik iyileşme sağlamak açısından plasebodan üstün olduğunu gösteren sonuçlara ulaşılmıştır (73, 74). Semptomlara dayalı sınıflamanın tedaviye verilen cevabı tahmin etmekte çok yardımcı olmadığı görülse de, Talley'in çalışmasında (74), özellikle ülser benzeri FD'de, bu tür tedavinin anlamlı etkinlik gösterdiği bulunmuştur.

Büyük ve randomize bir çalışmada, FD'li hastalarda 2 hafta süreli PPI tedavisinden sonra hastaların %55'inde semptomlar düzeldiğinde, bu oran H<sub>2</sub> reseptör antagonisti kullananlarda %33 olarak bulunmuştur (75). Bu bilgilerin ışığında, daha güçlü asit inhibisyonunun, semptomların kontrolünü daha iyi sağladığı izlenimi ortaya çıkmaktadır. Ancak cevap veren hastalarda gerçekten de FD bulunup bulunmadığı aşikar değildir.

**3. Sitoprotektif İlaçlar:** Plasebo kontrollü bir çalışmada (76), sukralfat tedavisi uygulanan hastaların %77'sinde belirgin semptomatik iyileşme sağlanmış, plasebo grubunda ise bu oran %56 olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise (77), sukralfat, plasebodan farklı bulunmamıştır.

Prostoglandin analogu olan misoprostol ise, FD'de etkili değildir.

**4. Prokinetik İlaçlar:** Dopaminerjik reseptör antagonistleri (metoklopramid ve domperidon) ve muhtemelen bir 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonisti olan sisaprid ile ilgili tecrübeler vardır. Bu ilaçlarla yapılan tedavilerle olumlu cevap alınan (70, 72, 73) ve alınmayan (79, 80) çalışmalar mevcuttur. Fatal seyirli kardiyak aritmiler nedeniyle, sisaprid kullanımından kaldırılmıştır. Metoklopramid, santral anti-dopaminerjik etkilere bağlı yan etkilere yol açmaktadır. Domperidon, kan beyin bariyerini geçmediği için santral sinir sisteminde yan etkiye yol açmaz ve prokinetikler içinde tercih edilen ilaçtır.

Bir antibiyotik olan eritromisin, motilin reseptörleri aracılığı ile üst gastrointestinal sistem motilitesini uyararak, prokinetik etkilere yol açmaktadır. Fakat bu ilacın FD'de ne kadar etkili olduğunu henüz bilmiyoruz.

Bir kolesistokinin antagonistisi olan loksiglumidin, midenin boşalma hızını artırarak, FD'de faydalı olabileceği bazı çalışmalarda (81, 82) gösterilmişse de, daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**5. Anti-*H<sub>p</sub>* Tedaviler:** *H<sub>p</sub>* ve FD arasındaki ilişkilerden konu içerisinde yeterince bahsedildiğinden burada tekrarlanmayacaktır. Ancak şu kadını söyleyebiliriz ki, belirsizliklere rağmen, Anti-*H<sub>p</sub>* tedaviler, başlı başına bir seçenektir ve diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda, bu seçeneği asla göz ardı etmemelidir. Ancak tedaviden ne kadar bir fayda sağlanma ihtimali olduğu ve tedavinin yan etkileri ve potansiyel riskleri hastaya izah edilmelidir.

**6. Visseral Analjezik İlaçlar:** Periferik kappa-reseptör antagonisti olan fedotozinin epigastrik ağrıyı, bulantıyı ve global semptom skorunu azaltmak açısından plasebodan üstün olduğunu gösteren çift kör, plasebo kontrollü iki çalışma vardır, ancak saptanan farklılıklar sayısal olarak küçüktür (83, 84).

5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin gastrointestinal enflamasyon sırasında gözlenen nosiseptif değişikliklerde rol oynadığı düşünülmektedir (85). İBS'li hastalarda bir 5-HT<sub>3</sub> antagonisti olan ondansetron kullanıldığında eş zamanlı dispepsi semptomlarında azalma olduğu bildirilmiştir (86).

Tek başına bir reseptör sınıfının uyanılmasının ya da bloke edilmesinin, FD'deki semptomları ortadan kaldırıp kaldırmayacağı henüz bilinmemektedir. Sindirim sisteminin nöronal kontrolünün ne kadar kompleks olduğu ve FD'nin patogenezinin henüz tam olarak tanımlanamamış olduğu düşünülürse, duylulara aracılık eden tek bir reseptör türünü hedefleyen yeni farmakolojik yaklaşımların çok fazla yarar sağlaması beklenmemektedir.

**7. Antispazmodik İlaçlar:** Spastik motor bozuklukları (ör. pilor ya da antrum spazmı ya da hipermotilite) bulunan hastalarda antikolinergiklerin yararlı olduğu düşünülebilir. Fakat, bu ilaçlar bazı küçük çalışmalarda değerlendirilmiştir ve ne disiklominin ne de trimebutinin plasebodan daha etkili oldukları gösterilememiştir (70). Antikolinergiklerle benzodiazepinlerin kombinasyonları denenmemiştir ve bağımlılık yapma potansiyellerinden ötürü benzodiazepinlerin rutin kullanımı önerilmemektedir.

**8. Antiemetikler:** Prokinetikler dışındaki antiemetikler arasında antihistaminikler ve fenotiazinler (ör. proklorperazin) bulunmaktadır. Benzodiazepinler sedatif etki sağlayarak bulantıyı azaltabilir. Ancak bu spesifik etkiler, FD'li hastalarda uygun biçimde test edilmemiştir. 5-HT<sub>1</sub> agonisti sumatriptanın, postprandial fundus relaksasyonunun normale döndürülmesinde ve yiyeceklerle ilişkili semptomlardaki rolü değerlendirilmiştir (87). Sumatriptan gastrik akomodasyonu normale döndürmüş ve yiyeceklerin uyandırdığı tokluk duygusunda düzelme sağlamıştır. Buspiron ve klonidin de benzer etkilerde bulunabilirler.

**9. Antidepresanlar:** Bir plasebo kontrollü çalışmada (88), bir antidepresan olan mianserin, fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan hastalarda plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur. Bir başka küçük çaplı çalışmada (89), 1 aylık amitriptilin tedavisinden sonra hastaların dispeptik semptomlarının şiddetinde anlamlı düzeyde azalma bildirilmiştir.

Trisiklik antidepresanların kullanımı sırasında, bu ilaçların depresif bozuklukta kullanılan dozlardan daha düşük dozlarda etkili oldukları unutulmamalıdır. Standart tedavilere dirençli semptomları olan hastalarda, düşük doz trisiklik antidepresan tedavisi denenmelidir. Spesifik psikolojik tedaviler psikologlar ya da psikiyatristler tarafından verilebilir. Bu yaklaşımlar faydalı olabilmektedir, ancak işin ekonomik boyutunu ve bu tedaviden en fazla yarar görecektir hasta alt gruplarını belirlememizi sağlayacak çalışmalara gerek vardır.

**10. Simetikon:** Bazı FD'li hastalarda, aşırı gazın semptomlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bazı hastalarda simetikon tercih edilmektedir. FD'li hastalarda yapılan bir çalışmada simetikon, sisapriden daha etkili bulunmuştur (90). Plasebo kontrollü çalışmalar yoktur.

**11. Bitkisel İlaçlar:** Bazı çalışmalarda FD'li hastalarda bitkisel preparatların faydalı olduğu gösterilmiştir (91). Bu bitkisel preparatlar, genellikle değişik bitkilerden elde edilirler ve preparattaki işe yarayan maddenin hangisi olduğunu anlamak mümkün değildir. Bu bileşiklerin standardizasyonu zor olup, kesin etki mekanizmaları da bilinmemektedir.

**12. Plasebo:** FD'li hastalarda gerçekleştirilen çalışmalarda, plaseboya cevap oranı %30-60 arasında değişmektedir (4, 12). Bu yüksek oran, FD'deki tedavi arayışlarını güçleştirmektedir. Yüksek plasebo cevabı, FD'nin patofizyolojisinde psikolojik

faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. FD'li hastalardaki plasebo cevabının, hastalık aktivitesindeki spontan regresyona ve tedavinin non spesifik etkisine bağlı olma ihtimali daha yüksektir.

**13. Diğer İlaçlar:** Nitratlar, bir kalsiyum antagonisti olan mebeverinin bir seratonin tip-4 agonist olan tegaserodun, opioid agonistlerinin (ör, asimadoline), N-methyl-D-aspartate reseptör antagonistlerinin (ör, dextromethorphan), neurokinin antagonistlerinin (ör, talnetant), kapsaisin benzeri ajanların, CCK antagonistlerinin (ör, dexloxiglumide) faydalı olduğunu ileri süren çalışmalar vardır (4, 99).

**14. Diyetle İlgili Öneriler:** Hastalar diyetlerinde yapılan değişikliklerden fayda görebilirler. Günde üç öğün yemek yerine, az az, fakat 5-6 öğün yemek tavsiye edilebilir. Böylece yüksek hacimli sıvı veya katı besinlerle dispeptik semptomlar uyanılmamış olur. Yemek yerken fazla konuşmamalı ve yemek sırasında mümkün olduğunca az su içilmeli, gazlı içeceklerden ve gaz yaptığı bilinen gıdalardan kaçınılmalıdır. Bulantı ve kusması olan hastalara günlük vitamin desteğinin yanısıra semptomların şiddetine göre özel diyet önerilebilir. Hafif semptomlarda erişte, pirinç, patates, beyaz et; daha belirgin semptomlarda erişteli veya pirinçli çorbalar, krakerler, şekerlemeler; şiddetli semptomlarda glikoz, tuz ve potasyum içeren ticari spor içecekleri ve et suyu önerilebilir.

**15. İlaç Dışı Tedaviler:** Bunların başında kronik bulantının dindirilmesi için akü stimülasyon veya akupunktur gelmektedir (98). Gastropeziye bağlı şiddetli, ilaca dirençli bulantı ve kusma için paccemaker araçlar, seçilmiş az sayıda hastada semptomları azaltır, gastrik disritmi ve gastrik boşalma hızlarını artırır. Bu tür tedaviler umut verici gibi görünmektedir ve klinik araştırmalar bu tedavi yöntemlerinin uygun olabilecek durumları belirleyecektir (49). Hipnoterapinin de faydalı olduğu bildirilmiştir (93).

## TEDAVİ STRATEJİSİ

FD ile ilgili çalışmalardan elde edilen veriler, tedavi kılavuzlarının geliştirilmesine yardımcı olsalar da, günümüzdeki yaklaşımların hızla değiştiği ve henüz genel kabul gören tedavi stratejilerinin bulunmadığı unutulmamalıdır.

Dispepsili tüm hastalarda öncelikle teferruatlı bir anamnez alınmalı ve tüm bir fizik muayene yapılmalıdır. Böyle bir başlangıç, hastayı

memnun edecek ve hekime güven duymasını kolaylaştıracaktır. Alarm semptom ve/veya bulgularının varlığı hekimin başta endoskopi olmak üzere tanısal testleri başlatmasına yol açacaktır. Buna karşın, uzun yıllardan beri nükseden inatçı semptomları bulunan ve daha önce kapsamlı tanı testleri uygulanmış olan hastalarda, genellikle ilk adım, semptomatik tedavilerdir. Ayrıca hastanın semptomları hakkındaki özel kaygıları da dikkate alınmalıdır.

Hastanın yersiz korkularının bertaraf edilmesi bile bazen tek başına etkili bir tedavi olabilmektedir. Bir diğer önemli nokta da semptomları başlatan potansiyel faktörlerin belirlenmesidir. Hastalara bu tür faktörlerden (alkol, sigara, NSAİİ vb.) kaçınılması önerilmelidir. Verilen semptomatik tedaviler başarılı olmadığında, (3-4 hafta içinde) değiştirilmeli ya da kombinasyon tedavilerine başvurulmalıdır. Fakat kombinasyon tedavilerinin etkinliği ile ilgili uygun çalışmalar yoktur. Bundan da sonuç alınamazsa ya da kısa sürede nüks gelişirse, endoskopi gereklidir. Eğer endoskopiden de sonuç alınamazsa ve daha önce yapılmadıysa Hp (+) vak'alara anti-Hp tedavi uygulanmalıdır.

-Tedaviye cevapsız hastalarda üç sorunun cevaplanması gerekmektedir: FD tanısı doğru mudur? Uygun tedavi uygulanmış mıdır? Hasta ilacını düzenli olarak kullanmış mıdır?

-İlk tedavi sırasında semptomlar genellikle iyileşir. FD'nin bir özelliği de kronik seyirleri olması ve nüks etmesidir. Maalesef, şimdiye kadar uygun şekilde denenmiş herhangi bir uzun dönemli tedavi bulunmamaktadır. Başlangıçta bir tedavi türüne cevap veren semptomlarda, aynı tedaviye devam edilmesi akılcı görünmektedir. Bu tedavi, hasta ihtiyaç duyduğunda başlatılabilir. Hastada hayat kalitesini oldukça olumsuz etkileyen nüksler varsa, uzun süreli ilaç tedavisi düşünülebilir.

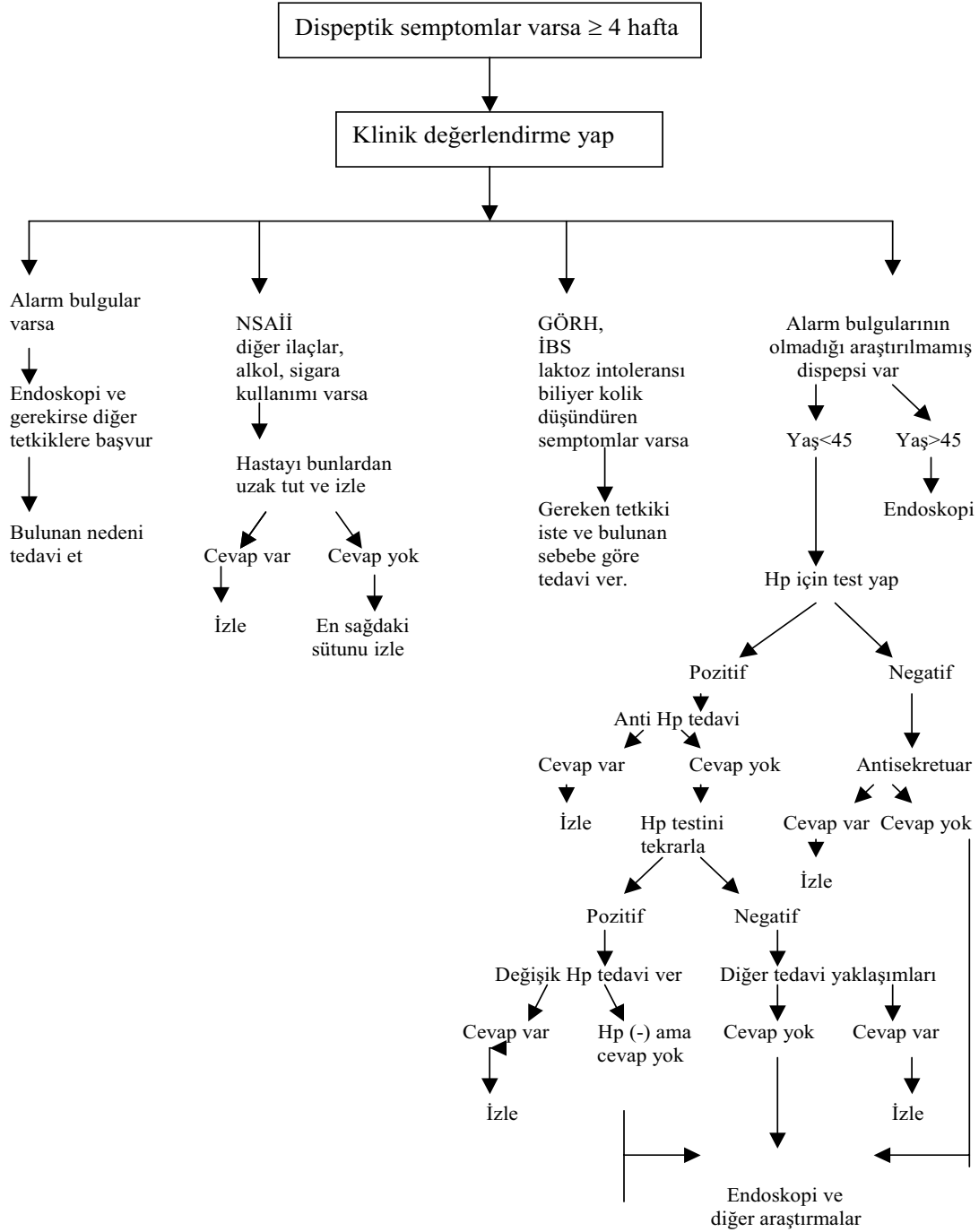
-Klasik tedavi yaklaşımlarına cevap vermeyen hastalarda hayat kalitesi önemli ölçüde azalır. Bu hastalarda, nadir başvuru tetkiklerden de (24 saatlik pH metri, EGG, manometri vs.) faydalanarak dispepsinin nadir görülen sebepleri araştırılmalıdır. Ancak daha önce yapılan testlerden, hastanın güvenini azaltabileceği için mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Semptomları tedaviye direnç gösteren hastaların pek çoğu, hastanın kendisini iyi hissetmesi için elinden geleni yapacağını hissettiren bir hekimle terapötik ilişki kurmaktan yararlanır. Tedaviden beklentiler gerçekçi olmalı ve bu durum

hastaya da izah edilmelidir. Yararlı psikososyal destek sağlamak için, hastanın düzenli aralıklarla görülmesi gerekebilir.

Endikasyon varsa pacemaker uygulanmalıdır. Bazı vak'alar hipnoterapiden fayda görebilmektedir.

Dispeptik hastalar için günümüzde tercih edilen bir algoritma Şekil 1'de görülmektedir. Yine de spesifik strateji konusundaki karar; tanısal testlerin ulaşılabilirliğine, maliyetine, hekimin ve hastanın tercihlerine göre belirlenmelidir.



Şekil 1. Dispepsi tedavisi algoritmi (57)

## KAYNAKLAR

1. Özden A: Dispepsi. Gastroenteroloji. Ed; Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ, TGV yayını, Fersa Matbaacılık Ltd. Şti, 2002; Ank. 85-93.
2. Mc Quaid K. R: Dyspepsia. In Gastrointestinal and Liver disease. (Ed) Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. WB Saunders Company. Philadelphia 2002; pp. 102-1..
3. Talley N, Stanghellini V, Heading R, et al: Functional gastroduodenal disorders. Gut 45 1999; 113-7.
4. Holtman G, Talley NJ: Clinician's manual on managing dyspepsia 2000; Germany, 1-56.
5. Kageri I, Lofstedt S, Persson LG: Endoscopic findings and diagnoses in unselected dyspeptic patients at a primary health care center. Scand J Gastroenterol 1989; 24, 145-150.
6. Talley NJ, Phillips SF: Non-ulcer dyspepsia: Potential causes and pathophysiology. Ann Intern Med, 1988; 108: 865-879.
7. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. : Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999, 45 (Suppl 2): 1137-42.
8. Malcolm A, Thumshirn MB, Camileri M, Williams DE: Rumination syndrome. Mayo Clin Proc 1997; 72: 646-652.
9. McQuaid KR: Dyspepsia and non-ulcer dyspepsia. In current diagnosis and treatment in gastroenterology. (Ed) Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH, Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, New York 2003; pp. 342-354.
10. Talley NJ, Zinsmeister A, Schleck CD, Melton LJ: Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology 1992; 102: 1259-1268.
11. Shi G, Braley des Varannes S, Scarpignato C, et al: Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid, Gut 1995; 37: 457-464.
12. Small PK, London MA, Waldron B, et al: Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. Gut 1995; 36: 189-192.
13. Pehl C, Wendl B, Greiner I, et al: Abnormal oesophageal pH-monitoring in patients with functional thoracic and abdominal disorders. Gastroenterol Clin Biol 1995; 19: 367-72.
14. Agreus L: Natural history of dyspepsia. Gut 2002; 50: Suppl 4, 2-9.
15. Erdem L: Fonksiyonel dispepsi. Kaymakoğlu S. , ÇAPA Gastroenteropatoloji Günleri 2003, Arset Matbaacılık, İst, sh. 27-33.
16. Honsen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB: Placebo controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. Am J Gastroenterol 1998; 93: 368-374.
17. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al: Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind randomised placebo-controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1055-1065.
18. Agreus L, Svardsadd K, Nyren O, Tibblin G: Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. Gastroenterology 1995; 109: 671-680.
19. Schlemper RJ, Van Der Werf SDJ, Vanden Broucke JP, et al: Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in the Netherlands and Japan. Scand J Gastroenterol Suppl 1993; 200: 37-41.
20. Talley NJ, McNeil D, Hayden A, et al: Prognosis of chronic unexplained dyspepsia. A prospective study of potential predictor variables in patients with endoscopically diagnosed nonulcer dyspepsia. Gastroenterology 1987; 92: 1060-1066.
21. Quarero A, De Wit N, Lodder A, et al: Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsias: A meta-analysis Dig Dis Sci 1998; 43: 2028.
22. Lemann M, Dederding JP, Flourie B, et al: Abnormal perception of visceral pain in response to gastric distension in chronic idiopathic dyspepsia. The irritable stomach syndrome. Dig Dis Sci 1991; 36: 1249-1254.
23. Holtmann G, Talley NJ, Goebell H: Association between H. pylori, duodenal mechanosensory thresholds and small intestinal motility in chronic unexplained dyspepsia. Dig Dis Sci 1996; 41: 1285-1291.
24. Collen MJ, Loebenberg MJ: Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. Dig Dis Sci 1989; 34: 246-250.
25. Nyren O, Adami HO, Gustavsson S, et al: The epigastric distress syndrome. A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. J Clin Gastroenterol 1987; 9: 303-309.
26. Erckenbrecht JF, Schafer R, Köhler G, Ench P: Dyspeptic symptoms in healthy volunteers with stress are related to stress induced increase of anxiety-results of a prospective study with a long term "physiological" stress model. J Gastroint Motility 1993; 5: 189.
27. Haug TT, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H: Life events and stress in patients with functional dyspepsia compared with patients with duodenal ulcer and healthy controls. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 524-530.
28. Kaess H, Kellermann M, Castro A: Food intolerance in duodenal ulcer, patients, non ulcer dyspeptic patients and healthy subjects. A prospective study. Klin Wochenschr 1988; 66: 208-211.
29. Ovalı Ö: Hp (+) fonksiyonel dispepsili hastalarda CagA varlığının eradikasyon tedavisindeki başarıya ve semptomatik iyileşmeye etkisi, Uzmanlık tezi Ank, 2003.
30. Rokkes T, Pursey C, Uzoehina E, et al: Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1987; 82: 1149-1152.

31. Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, et al: Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
32. Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, Talley NJ: Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with Hp. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1090-1098.
33. Agreus L, Engstrand L, Svarsdudd K, et al: Hp seropositivity among Swedish adults with and without abdominal symptoms. A population based epidemiologic study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 752-757.
34. Sobala GM, Dixon MF, Axon ATR: Symptomatology of Hp associated dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990; 2: 445-449.
35. Danesh J, Lawrence M, MurpHy M, et al: Systematic review of the epidemiological evidence on Hp infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1192.
36. Talley N, Vakil N, Ballard D, et al: Absence of benefit of eradicating Hp in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106.
37. Blum A, Talley N, O'Morain C, et al: Lack of effect of treating Hp infection patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875.
38. Talley N, Janssens J, Lauritsen K, et al: Eradication of Hp in functional dyspepsia: Randomised double placebo controlled trial with 12 months follow up. *BMJ* 1999; 318, 833.
39. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty B: Therapy for Hp in patients with nonulcer dyspepsia. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361.
40. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al: Systematic review and economic evaluation of Hp eradication treatment for nonulcer dyspepsia. *BMJ* 2000; 321, 659.
41. Mearin F, De Ribot X, Balboa A, et al: Does Hp infection increase gastric sensitivity in functional dyspepsia? *Gut* 1995; 37: 47-51.
42. Riviere PJ: Peripherical kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141(8): 1331-4.
43. Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, et al: Hp and functional dyspepsia. Increased serum antibodies an independent risk factor. *Gastroenterology* 1995; 108: A 116.
44. Mc Namara A, Buckley M, Gilvarry J, O'Morain C: Does Hp eradication effect symptoms in nonulcer dyspepsia: A 5-year follow-up study. *Helicobacter* 2002; 7(5): 317-321.
45. Özden A: Midenizdeki yabancı Hp, TGV yayını, Ank, 2003.
46. Mc Namara DA, Buckley M, O'Morain CA: Nonulcer dyspepsia. Current Concepts and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29(4): 807-818.
47. Bağcı S: Nonülser Dispepsi ve Hp. *Gastroenterohepatoloji* 2002; 13(3): 161-167.
48. Xia H. H. X, Talley N. J. , Blum A. L. , et al: Clinical and pathological implications of IgG antibody responses to Hp and its virulence factors in non-ulcer dyspepsia. *Aliment PHarmacol Ther* 2003, 17, 935-943.
49. Smith M. J. L, Koch K. L: Dispepsi, AND danışmanlık, eğitim, yayıncılık ve org ltd. şti, 2002 (çeviri: Kahramanoğlu M). İst.
50. Khuma V, Singh T: Gastric mucosal fibrosis: a novel explanation for dyspepsia. *Med Hypotheses* 2003; 61(5-6): 513-6.
51. Van der Voort IR, Osmanoğlu E, Seybold M, et al: As a diagnostic tool for delayed gastric emptying in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15(5): 467-73.
52. El-Serag H. B, Taler H. J: Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment PHarmacol Ther* 2004; 19: 643-654.
53. Bonnevie O. : Outcome of non-ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17 (suppl. 79): 135-8.
54. Hsu PI, Lai KH, Le GH, et al: Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia; a prospective two year follow up study of 209 patients. *Gut* 2002; 51: 15-20.
55. Talley NJ, Axon A, Bytner P, et al: Management of uninvestigated and functional dyspepsia: A Working Party Report for the World Congresses of Gastroenterology 1998, *Aliment PHarmacol Ther* 1999; 13: 1135-1148.
56. Gillen D, Mc Cool KE: Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2329-30.
57. Talley NJ: Dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 125: 1219-1226.
58. Brignoli R, Merki H, Miazza B, Beglinger C: Endoscopic findings in volunteers and dyspeptic patients. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1240-47.
59. Goodson JD, Lehmann JW, Richter JM, et al: Is upper gastrointestinal radiography necessary in the initial management of uncomplicated dyspepsia? a randomized controlled trial comparing empiric antiacid therapy plus patients reassurance with traditional case. *J Gen Intern Med.* 1989; 4: 367-374.
60. Bytzer P, Hanser JM, Schaffalitzhy de Muckadell OB: Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994; 343: 811-816.
61. Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ: Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for Helicobacter pylori for dyspepsia: A Decision Analysis. *Gastroenterology* 1996; 10: 72-83.
62. Nyren O: Therapeutic trial in dyspepsia: Its role in the primary care setting. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 182: 61-69.

63. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, et al: AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 583-595.
64. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, et al: H. Pylori test-and eradication versus prompt endoscopy for management of dyspepsia patients: A randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 455-460.
65. McCool KE, Murray LS, Gillen D, et al: Randomised trial of endoscopy with testing for H. pylori compared with non-invasive H. pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002; 324: 999-1002.
66. Manes G, Mechise A, De Nucci C, Balzano A: Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003; 326: 1118.
67. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, et al: Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two years follow up study of 209 patients. *Gut* 2002; 52: 15-20.
68. Klinkenberg-Knoll EC, Neils F, Dent J, et al: Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 61-69.
69. Norrelund N, Helles A, Schmiegelar M: Uncharacteristic dyspepsia in general practice. A controlled trial with an antacid. *Ugeskr Laeger* 1980; 142: 1750-1753.
70. Talley NJ: Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991; 182: 47-60.
71. Finney JS, Kinnersley N, Hughes M, et al: Meta-analysis of antisecretory and gastrokinetic compounds in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1998; 26: 312-320.
72. Dobrilla G, Comberlato M, Steele A, Vallaperta P: Drug treatment of functional dyspepsia. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 169-177.
73. Lauritsen K, Aalykke C, Harelund T, et al: Effect of omeprazole in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1996; 110: A108.
74. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, et al: Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind randomized placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-65.
75. Jones RH, Baxter G: Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b. d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 541-546.
76. Kairaluoma MI, Hentilae R, Alavaikko M, et al: Sucralfate versus placebo in treatment of non-ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987; 83: 51-55.
77. Skoubo Kristensen E, Finch Jensen P, Kruse A, et al: Controlled clinical trial with sucralfate in the treatment of macroscopic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 716-720.
78. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, et al: Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 153-160.
79. De Groot GH, de Both PS: Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 193-199.
80. Yeah KG, Kang JY, Tay H, et al: Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 13-18.
81. LiBassi S, Robati LC, Gricorelli G, et al: Effects of lotiglumide, a CCK antagonist, in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1990; 98, A77.
82. Chua A, Bekkering M, Rovati LC, Keeling PWN: Clinical efficacy and prokinetic effect of the CCK-A antagonist lorglumide in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology* 1993; 104, A491.
83. Read NW, Abitbal JL, Bardhan KD, et al: Efficacy and safety of the peripheral kappa agonist fedotazine versus placebo in the treatment of functional dyspepsia. *Gut* 1997; 41: 664-668.
84. Fraitay B, Homesin M, Hecketsweiler P: Double-blind dose response multicenter comparison of fedotazine and placebo in treatment of nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1072-1077.
85. Morteau O, Julia V, Eeckhout C, Bueno L: Influence of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in visceromotor and nociceptive responses to rectal distension before and during experimental colitis in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 8: 553-562.
86. Zighelboim J, Talley NJ, Phillips SF, et al: Visceral perception in irritable bowel syndrome: rectal and gastric responses to distension and serotonin type 3 antagonism. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 819-827.
87. Coulie B, Tck J, Maes B, et al: Sumatriptan, a selective 5-HT<sub>1</sub> receptor agonist, induces a lag phase for gastric emptying of liquids in humans. *Am J Physiol* 1997; 272 (suppl. 4): G902-G908.
88. Tanum L, Malt UF: A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double blind placebo-controlled study with mianserin. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 318-325.
89. Mertz H, Fass R, Kodner A, et al: Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 160-165.
90. Holtman G, Gschossmann J, Karaus M, et al: Randomised double-blind comparison of simethicone and cisapride in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1459-1465.

- 
91. Holtman G, Madisch A, Hotz J, et al: A double-blind randomized, placebo-controlled trial on the effects of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1999; 116: A65.
  92. Veldhuyzen van Zanten SJ, Cleary C, Talley NJ, et al: Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-673.
  93. Calvert EL, Houhton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell PJ: Longterm improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1778-1785.
  94. Talley NJ, Weaver AI, Zinsmeister AR, Meltan LJI: Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-177.
  95. Johannessen T, Petersen H, Kristensen P, et al: The intensity and variability of symptoms in dyspepsia. *Scand J Prim Health Care* 1993; 11: 50-55.
  96. Jones R, Lydeed S: Dyspepsia in the community: a follow-up study. *Br J Clin Pract* 1992; 46: 95-97.
  97. Flatz G, Henze HJ, Palabıyıköğlü E, Dağalp K, Türkkın T: Distribution of the adult lactase phenotypes in Turkey. *Trop. geogr. Med* 1986; 38: 255-258.
  98. Ouyang H, Chen JD: Review article: therapeutic roles of acupuncture in functional gastrointestinal disorders. *Aliment PHarmacol Ther* 2004; 15, 20(8): 831-41.
  99. Cremonini F, Delgado-Aros S, Talley NJ: Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2004; 18(4): 713-33.