

Roma IV-2016, Dispepsi Tedavisine Yaklaşım

Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı (Emekli Öğretim Üyesi), Ankara

Gastroduodenal Rahatsızlıklar Roma IV 2016

Gastroduodenal fonksiyon bozukluklarına (disorders-düzensizlik) bağlı kronik semptomlar toplumun en az %20'sinde görülmektedir. Toplumun bu kesiminde yakınmaları izah edecek organik bir sebep saptanamamaktadır. Fonksiyonel gastroduodenal bozukluklar 4 kategoride sınıflandırılmaktadır.

1. Fonksiyonel dispepsi
 - a. Postprandial distress (sıkıntı) sendromu
 - b. Epigastrik ağrı sendromu
2. Geğirme rahatsızlıkları

Özofagus veya mideden işitilebilir hava kaçıışı

 - a. Gastrik geğirme
 - b. Supragastrik geğirme
3. Bulantı ve kusma rahatsızlıkları
 - a. Kronik bulantı-kusma sendromu
 - b. Siklik (cyclic) kusma sendromu
 - c. Cannabinoid hiperemesis sendromu
 - d. Geviş getirme sendromu (rumination syndrome)

Fonksiyonel Dispepsi

Fonksiyonel dispepsi, tıp ile ilgili önemli bir sorundur. Hastanın günlük olağan aktivitelerini anlamlı şekilde etkiler. Aşağıdaki semptomlardan biri ya da daha fazlasıyla karakterizedir. Postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, rutin klinik değerlendirme ile bu semptomlar açıklanamamaktadır. Semptomların tanımlanmasındaki belirsizliklerin anlaşılmasında da sıkıntılar vardır. Hasta algılamakta ve anlatmakta, hekim de anlamakta dün de bugün de sıkıntı çekmektedir. Sanki dispepsi tanımlanmasına meydan okumaktadır. Fakat geniş anlamda fonksiyonel dispepsi tanımı, tanı kriterleri göz önüne alınırsa daha kolay anlaşılacaktır. Postprandial distress sendromu; yemekle uyarılan semptomlarla (dolgunluk, erken doyma sıkıntı) karakterize, epigastrik ağrı sendromu ise epigastrik ağrı veya yanma ile karakterizedir. Epigastrik ağrı sendromunda semptomlar genellikle aç iken, nadiren de postprandial görülür. Bazen ağrı ve yanma yemekle iyileşebilir. Unutmamak gerekir postprandial distress sendromu ve epigastrik ağrı sendromu örtüşebilir. Yemekle uyarılan semptomlar epigastrik ağrı ya da yanma (pyrosis) ile birlikte görülebilir.

Araştırılmamış (Uninvestigated) Dyspepsia

Dispeptik yakınmaları olan, ancak anamnez ve klinik muayenede alarm faktörleri saptanmayan, basit rutin tetkikleri normal olan olgulara ileri tetkik yapılmazsa bu olgular “uninvestigated” olgu olarak ele alınabilir ve tedavi edilir. Şayet ileri tetkik yapılırsa o zaman olgu araştırılmış (investigated) olgu olarak kabul edilir. Üst gastrointestinal sistem endoskopik muayenesinde ve alınan endoskopik biyopsi örneklerinde bir patoloji saptanmaz ise (*H. pylori* vs.) olgu fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilir.

Dispeptik Yakınmaları Olan Olgulara Etiyoloji Açısından Bakış

1. Semptomlara neden olan organik, sistemik, metabolik nedenler geleneksel diagnostik yöntemlerle ortaya konur. Peptik ülser, pankreatobiliyer hastalıklar, endokrin bozukluklar, ilaç kullanımına bağlı yan etki vs., malignite. Farklı etyo-patolojiye bağlı gelişen bu dispepsi sekonder dispepsidir.

Helicobacter pylori'ye bağlı olarak ortaya çıkan dispepsi dispeptik olguların bir alt grubu olarak algılanmalı ve bu durumda *H. pylori* eradike edilmelidir.

2. Geleneksel tanı metodları (üst gastrointestinal endoskopi, biyopsi dahil) ile dispeptik semptomları izah edecek açıklamalar yapıp neden ortaya konamıyorsa “Fonksiyonel dispepsi” şemsiyesi (umbrella) adı altında yer verilir.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde fonksiyonel dispepsi prevalansı %10-30 olarak bildirilmiştir. Dispepsi prevalansı toplumlar arası büyük farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeni ortaya koyulan araştırmaların konu uzmanlarınca yapılmamasındandır. Tanı kriterlerinin, çevresel faktörlerin, bölgesel organik hastalık prevalanslarının (peptik ülser, mide ca vs.) farklı yöntemlerle değerlendirilmesi farklı sonuçların elde edilmesine yol açmıştır. Dispeptik yakınması olan hastaların semptomları nedeniyle yaşam kalitesi bozulmuştur. Bu hastalar, ruhsal sıkıntıları, ekonomik durumlarının bozulması, ilaç giderleri gibi faktörlerin etkisiyle çalışma güçlerini de kaybederler.

Kadın olmak, yaşlı olmak, sosyo-ekonomik durumun çok iyi olmaması, şehirleşmenin düşük olması, *H. pylori* enfeksiyonu, non-steroid anti-inflamatuvar kullanımı, eğitim seviyesinin düşük olması, kiracı olmak, merkezi ısıtma sisteminin

olmaması, kardeşler ile aynı yatağı paylaşması, evli olmak, sigara içmek gibi faktörlerin dispepsi için risk faktörü olduğunu ortaya koyan sayısız araştırma vardır. Alkol ve kahvenin ise dispepsi ile birlikteliğinin söz konusu olmadığı bildirilmiştir.

Fonksiyonel Dispepsi Tanı Kriterleri (Roma IV 2016)

1. Aşağıdakilerden biri veya daha çoğu olacak
 - a. Postprandial dolgunluk (rahatsızlık)
 - b. Erken doyma (rahatsızlık)
 - c. Epigastrik ağrı (rahatsızlık)
 - d. Epigastrik yanma (rahatsızlık)
2. Semptomları açıklayacak yapısal bir hastalık için veri yoktur. Üst gastrointestinal (GİS) sistem endoskopisi normal olmalıdır.

(Semptomlar tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son üç aydır da tanı kriterleri mevcut olmalı.)

Fonksiyonel Dispepsi

1. Postprandial distress sendromu
2. Epigastrik ağrı sendromu

1. Postprandial distress (acı, ızdırıp, rahatsızlık sendromu)

Tanı kriterleri; aşağıdakilerden biri veya ikisi haftada en az 3 gün olmalıdır.

- a. Postprandial dolgunluk (olağan aktivitelerini etkileyecek kadar ciddi)
- b. Erken doyma (sıkıntılı) (normal miktarda yemeği bitiremeyecek kadar ciddi)

Üst GİS endoskopisi dâhil yapılan tetkiklerde semptomları açıklayacak organik, sistemik, metabolik hastalık saptanmamıştır.

(Tanıdan en az 6 ay önce başlamış semptomların olması, son üç aydır da her hafta en az üç gün bir veya her iki semptomun olması gereklidir.)

Destekleyici uyarılar;

- i. Postprandial epigastrik ağrı, yanma, şişkinlik ve geğirme, bulantı bile görülebilir.
- ii. Kusma da birlikte ise başka bir hastalık olasılığı düşünülmelidir.

- iii. Retrosternal yanma (Heartburn dispeptik semptom değildir. Sıklıkla birlikte olabilir).
- iv. Dışkılamakla ve rektal gaz çıkarmakla semptomlar iyileşirse dispepsi olarak düşünülmemelidir. Postprandial distress sendromu ile birlikte gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH) veya iritabl barsak sendromunun (İBS)'da birlikte olma olasılığı unutulmamalıdır.

2. Epigastrik Ağrı Sendromu

Tanı kriterleri; aşağıdaki semptomlardan en az birinin haftada en az bir gün olması

- a. Sıkıcı (bunaltıcı) epigastrik ağrı (olağan aktiviteleri etkileyecek kadar ciddi)
- b. Sıkıcı (bunaltıcı) epigastrik yanma (olağan aktiviteleri etkileyecek kadar ciddi)

(Organik, sistemik, metabolik bir hastalığı ortaya koyacak bulgu yoktur. Endoskopi dahil gerekli tetkiklere rağmen semptomları açıklayacak veri yoktur.)

(Semptomlar tanı konduktan en az 6 ay önce başlamış olmalıdır. Son 3 aydır da haftada en az bir gün yakınması olmalıdır.)

Destekleyici uyarılar;

- i. Yemek yemekle ağrı açığa çıkabilir, yemek yemekle ağrı hafifleyebilir, ağrı açlıkta ortaya çıkabilir.
- ii. Postprandial epigastrik şişkinlik, geçirme ve bulantı da olabilir.
- iii. İnatçı kusma başka bir hastalığın varlığını düşündürmelidir.
- iv. Retrosternal yanma dispeptik bir semptom değildir. Fakat sıklıkla birlikte olabilir.
- v. Dispepside ağrı biliyer ağrı kriterlerine sahip değildir.
- vi. Semptomlar dışkılamakla ve rektal gaz çıkarmakla geçiyorsa dispepsi dışı bir rahatsızlık düşünülmemelidir (İBS vs.) Epigastrik ağrı sendromunun GÖRH ve İBS ile birlikte de olabileceği unutulmamalıdır.

Dispeptik olgularda yemekten sonra semptom oluşması yalnız postprandial dolgunluk, erken doyma değildir. Yemekten sonra dispeptik olgularda epigastrik ağrı, yanma, bulantı da gelişebilir. Epigastrik şişkinlik, geçirme, bulantı hem postprandial distress sendromunda hem de epigastrik ağrı send-

romunda görülebilir. Kusma ise dispepsi dışında başka bir hastalığın varlığını düşündürmelidir. Dolgunluk, ağrı dışkılamakla veya gaz çıkarmakla geçiyorsa kolonik orijinli semptomlar olduğu düşünülmemelidir. Retrosternal yanma dispepsi için bir semptom değildir fakat dispepside retrosternal yanma görülürse bu GÖRH ile örtüşme olduğunu düşündürür.

Patofizyoloji

Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisi oldukça kompleks ve multifaktöriyeldir ancak tam olarak aydınlatılamamıştır. Gastroduodenal motor ve duyuumsal (algılama) fonksiyon bozuklukları, bozulmuş mukozal bütünlük, immün duyarlık ve yanıtta yetersizlik, beyin-gastrointestinal regülasyon düzensizliği gündeme taşınarak gerekli araştırmalar yapılmaktadır.

1. Mide boşalması: Mide boşalmasında gecikme fonksiyonel dispepsili olguların yaklaşık %25-35'inde görülür. Hızlı mide boşalması ise fonksiyonel dispepsili olguların %5'inde görülür.

Fonksiyonel dispepsi ile mide boşalması arasında korelasyon olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır.

Gastrik boşalmada ciddi gecikme görülen gastro-parezide aşırı kusma, iştah kaybı görülürken bazı olguların asemptomatik olabileceği de unutulmamalıdır.

2. Mide uyumunda "accommodation" bozulma: Mideye yemek alımını izleyen dönemde fundusda uyumlu bir şekilde gevşeme oluşur. Yenilen yiyeceklerle mide duvarında "Nitregic" sinirlerin aktivasyonu sonucu vago-vagal refleks tetiklenir ve mide fundusunda reseptif uyum gelişir. Yenilen yiyeceklere karşı yanıt olarak midenin gevşemesindeki yetersizlik fonksiyonel dispepsili olguların üçte birinde görülür. Post-enfeksiyöz dispepsilerde bu bulguya daha sık rastlanır.

Gastrik uyumun bozulması ile dispeptik semptomlar arasındaki ilişki hala aydınlatılamamıştır.

3. Distansiyon, asit ve diğer intraluminal uyarılara karşı gastrik ve duodenal hipersentivite (aşırı duyarlık): Fonksiyonel dispepside midenin ve ince barsakların üst bölümlerinde mekanik uyarılara karşı duyarlık sık görülür. Dispeptik semptomlar ile açlıktaki mide duyarlılığı arasında ilişki konusunda belirsizlikler devam etmektedir. Fonksiyonel dispepsili olgular kimyasal uyarılara (intraluminal asit, lipitler) karşı aşırı duyarlık

gösterirler. Fakat veriler hala tartışmalıdır. Proton pompa inhibitörleri (PPI) asit ile ilişkili duodenal eozinofiliyi azaltmaktadır.

H₂ blokeri ajanlar da anti-histaminik etkileriyle eozinofili üzerine mast hücreleri üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir.

4. **Helicobacter pylori** enfeksiyonunun fonksiyonel dispepsi semptomlarının olası nedenlerinden olduğu artık kabul görmektedir. Çünkü son yapılan değerlendirmeler bu yöndedir. Başarılı *H. pylori* eradikasyonundan sonra kardinal semptomlar iyileşmektedir. *H. pylori* eradikasyonundan sonra midede hem asit sekresyonu hem de hormonal durum değişmektedir. Bu nedenle de eradikasyondan sonra olumlu etkiler ortaya çıkmaktadır. Antibiyotik tedavisinden sonra da dispeptik semptomlardaki iyileşme (*H. pylori* eradikasyonu dışında) peptik ülser iyileşmesinden ya da intestinal mikrofloranın da etkilenmesinden ileri gelebilir.

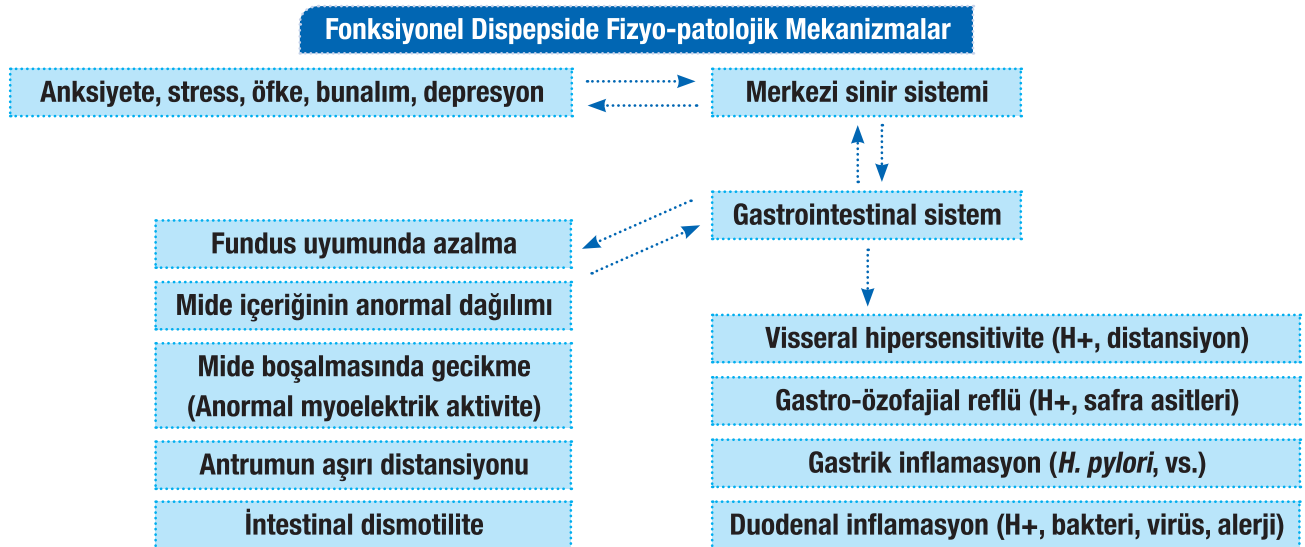
5. **Düşük dereceli duodenal inflamasyon, mukozal permeabilite, gıda antijenleri:** Mukozal bariyer lümendeki patojenlere ve zararlı ajanlara karşı ilk savunma hattıdır. Fonksiyonel dispepsili olgularda duodenal eozinofilinin erken doyma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Düşük dereceli duodenal inflamasyon ve permeabilite değişikliklerinin, enfeksiyon, stress, duodenumun asite maruz kalması, sigara içme, gıda alerjisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. **Çevresel etkilere maruz kalma:** Akut enfeksiyona maruz kalanların %10-20'sinde gastrointestinal semptomların oluşmasının tetiği çekilmektedir. İBS ile mukayese edilirse post enfeksiyon dispepsi kısa ömürlüdür. Post enfeksiyöz gastrointestinal bozuklukların ortaya çıkmasında enfeksiyöz ajanın özellikleri ve kişinin genetik yatkınlıklarının da rolü vardır.

7. **Psikososyal faktörler:** Dispepsi ile psikiyatrik bozukluklar özellikle de anksiyete, depresyon, nörotizm arasında bir ilişki olduğu kabul edilmektedir. Fiziki-psikolojik işkence, duygusal travmalar ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki bazı olgularda görülebilir. Etkileşim iki yönlü olabilir (Anksiyete↔Dispepsi).

Klinik Değerlendirme, “Uninvestigated” Dispepside Yaklaşım

Daha önce tetkik edilmemiş bir olguda önce dikkatli bir anamnez alınmalıdır. İatrojenik nedenler (kullanılan ilaç vs.) gastroözofajial reflü, *H. pylori* eradikasyon tedavisi görüp görmediği soruşturulur. Alarm semptom ve bulgusu olup olmadığı araştırılır. Alarm faktörleri varsa doğrudan hemen endoskopi önerilir. Alarm faktörü yoksa tetkik edilmemiş olgu olarak ele alınır. Olguda postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, bulantı gibi semptomlar varsa “uninvestigated” dispepsi olarak ele alınır ve ampirik bir tedavi (tecrübe ve deneyimleri doğrultusunda) uygulanır. Yakınmalar geçerse gerektiği zaman yine benzer tedavi verilebilir. Şayet yakınmaları geçmemiş o zaman endoskopik muayeneye hasta yönlendirilir.



“Uninvestigated” araştırılmamış ve ileri tetkik yapılmasına (endoskopi vs.) gerek görülmeyen olgularda *H. pylori* non invaziv yöntemle araştırılır ve *H. pylori* pozitif saptanırsa eradikasyon tedavisi yapılır.

Fonksiyonel dispepsi tanısı koymak için endoskopi normal, *H. pylori* negatif olmalıdır. *H. pylori* pozitif ise eradike edilmelidir. Altı ay sonra *H. pylori* eradikasyonuna rağmen dispeptik yakınmalar geçmemiş ise o zaman fonksiyonel dispepsi tanısı konmalıdır.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan tüm olgularda görünüm normal olsa bile biyopsi yapılarak histopatolojik değerlendirme yapılmalıdır.

H. pylori pozitif araştırılmamış dispepsi olgularında ve araştırılmış endoskopi normal *H. pylori* pozitif olgularda *H. pylori* eradikasyonunda ilk seçenek tedavi aşağıdaki gibi olmalıdır.

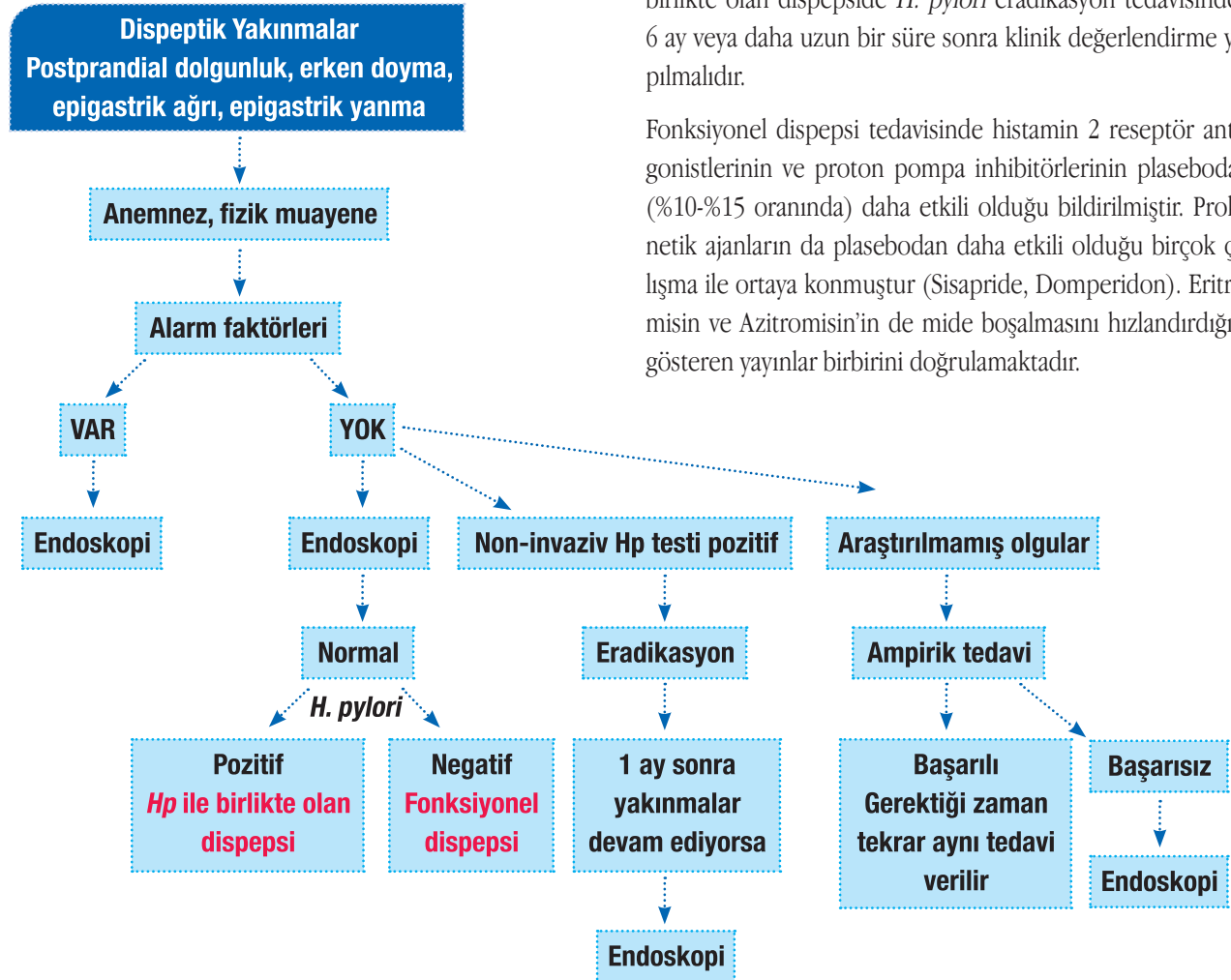
1. Bizmut 4x1/gün + Tetrasiklin 500 mg 3x1/gün + Amoksisilin 500 mg 4x1/gün (veya Metronidazol 500 mg 3x1/gün)
2. Bizmut 4x1/gün + PPI 2x1/gün + Tetrasiklin 500 mg 3x1/gün + Amoksisilin 500 mg 4x1/gün (veya Metronidazol 500 mg 3x1/gün)
3. PPI 4x1/gün + Amoksisilin 500 mg (veya 750) mg 4x1/gün

Bu üç seçenekte de tedavi süresi 14 gündür.

Fonksiyonel dispepsi tedavisinde yıllardır diyet ve yaşam tarzının düzenlenmesi konularında hastalar bilgilendirilmektedir. Az yemeleri, yağlı yiyeceklerden ve kendilerinde rahatsızlığa yol açan yiyeceklerden, içeceklerden uzak durmaları önerilir. Öğünlerde az az ve altı öğün yemeleri tavsiye edilir. Hastaların non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan, kahveden, alkolden, sigaradan sakınmaları istenir.

H. pylori eradikasyonundan hemen sonra gastritiste bir gerileme ya da iyileşme görülmez. Bu nedenle *H. pylori* ile birlikte olan dispepside *H. pylori* eradikasyon tedavisinden 6 ay veya daha uzun bir süre sonra klinik değerlendirme yapılmalıdır.

Fonksiyonel dispepsi tedavisinde histamin 2 reseptör antagonistlerinin ve proton pompa inhibitörlerinin plasebodan (%10-%15 oranında) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Prokinetik ajanların da plasebodan daha etkili olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (Sisapride, Domperidon). Eritromisin ve Azitromisin'in de mide boşalmasını hızlandırdığını gösteren yayınlar birbirini doğrulamaktadır.



İtopride, dopamine D2 reseptörlerini antagonize eden yeni bir prokinetik ajandır. İtopride asetilkolinesterazı inhibe etmektedir. İtopride postprandial dolgunluk ve erken doyma üzerine olumlu etki ederek hastaları rahatlatmaktadır. Yan etkileri de azdır.

Botulinum toksininin pilora enjeksiyonunun gastroparezis ve dispeptik semptomlar üzerine etkisi plasebodan üstün değildir. Gastrik elektriksel uyarım gastrik boşalımı etkilemeden kusmayı azaltmaktadır.

Acotiamide (2-338) fundusda gevşeme yaratan, prokolinerjik etkili gastroprokinetik bir ajandır. Dispeptik semptomlara etkisi plasebodan üstündür. Bu ajan özellikle postprandial distress sendromunda etkili, epigastrik ağrı sendromunda etkili değildir.

Fundus gevşemesinde etkili olan diğer ajanlar; 5-HT1 reseptör agonistleri (Buspiron, Tansospiron), 5-HT₄ reseptör agonisti sumatripan ve bitkisel ürün olan STW-5; Rikkunshintodur.

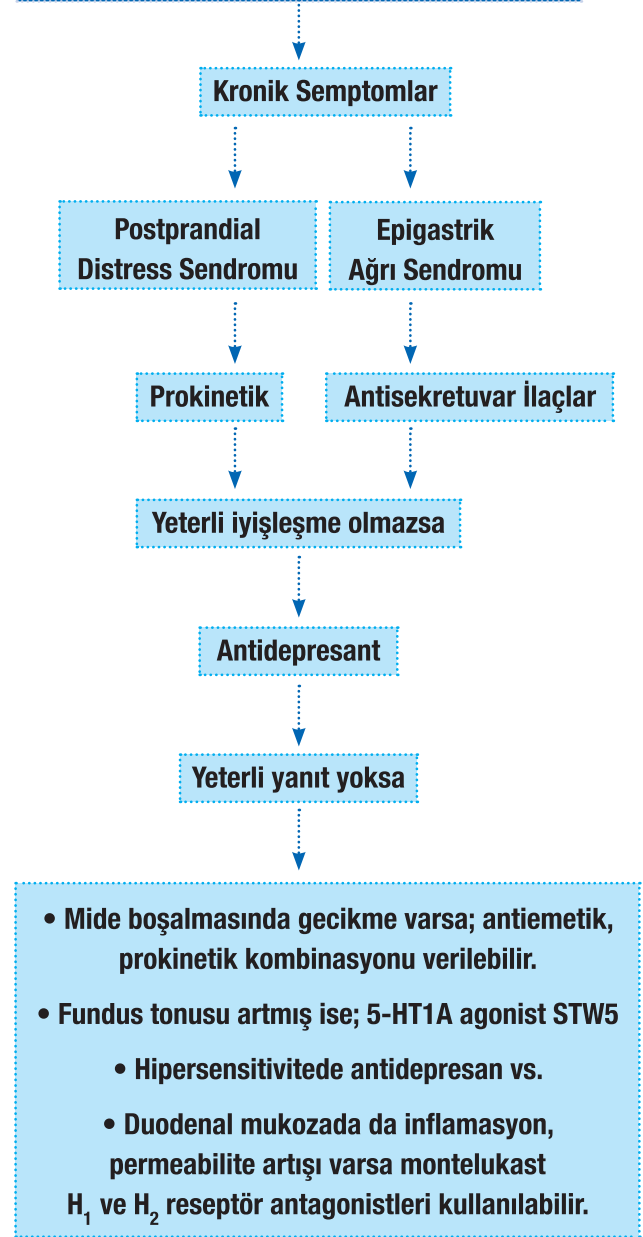
Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklarda psikotropik ilaçlardan antidepresanlar ikinci seçenek olarak kullanılır. Psikotropik ilaçlar fonksiyonel dispepsi tedavisinde "plasebo"dan daha etkili bulunmuştur. Levosulpiride'in prokinetik özelliklere de sahip olduğu bilinmektedir. Yeni yapılan bazı araştırmalar "selektif serotonin geri alım inhibitörleri"nin ve trisiklik antidepresiflerin etkinliğinin daha az olduğunu, toleransın da kötü olduğunu ortaya koymaktadır. Düşük doz Amitriptilin'in plasebodan daha etkili olduğu görülmektedir.

Fonksiyonel dispepside farmakolojik ajanların etkili olmadığı durumlarda çaresizliğe çare olarak psikoterapi gündeme getirilir.

İntestinal inflamasyonla birlikte olan fonksiyonel dispepsi olgularında eozinofili, mast hücrelerinin varlığı söz konusu ise anti-astmatik montelukast, cysLT reseptör antagonistleri

kullanılabilir. Bu ajanlar eozinofilleri stabilize ederler. Bu olgularda histamin H₁ antagonistleri de kullanılabilir.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Yaklaşım



KAYNAKLAR

1. Stanghellini V, Chan LKF, Hasler IW et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
2. Özden A. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda yaşanan sorunlar ve yeni arayışlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:383-91.
3. Özden A. *Helicobacter pylori* eradikasyonunda bizmut tuzları. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:365-74.
4. Özden A. *Helicobacter pylori* ve Türkiye. TGV Yayınları, 2013, Ankara.