

Fonksiyonel Dispepsi'de Tedavi

Ali ÖZDEN

Günümüzde Fonksiyonel Dispepsinin etyolojisini ve tedavisini kesin olarak bilmemişizden küratif bir tedavisi de mevcut değildir. Çoğu kez hastalara endoskopik muayenenin normal olduğu söyleşen de bazı hastalarda kanser korkusu (mide-pankreas) devam eder. Bu nedenle hastalara yeterli bilgi verilerek güven sağlanmalı ve hasta ile ilişki koparılmamalıdır. Popülasyon çalışmalarında Fonksiyonel Dispepsi görülme sıklığı %13-40 arasında bildirilmektedir. Toplumdaki Dispepsi olgularının %75'inden fazlası hekimle başvurmaktadır. Genellikle yakınmaları çok şiddetli olmadığından kendi kendilerine çözüm üretirler.

Batı toplumlarında birinci basamak hekimine başvuran olguların %3-4'ü dispeptik yakınmaları iken bizde bu oran %15,3 olarak bildirilmiştir. Bazı çalışmalarında ise bu oran %30'ların üzerindedir. Fonksiyonel Dispepsi olgularında semptomatik tedavinin de bazı olgularda etkili olduğu görülebilir. Ayrıca unutmamak gerekdir ki fonksiyonel hastalıklarda PLACEBO da oldukça etkili bulunabilir (%6-36). Fonksiyonel Dispepsi tanısı konan olgularda tedaviye yanıt alınamaz ise, yani tedaviye refrakter olgularda yeniden değerlendirme yapılması gereklidir, o zaman ileri tetkikler gündeme alınmalıdır.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Diyetin Yeri

Kısaca hastaya kendinde rahatsızlık yaratan yiyecek ve içeceklerden uzak durması öğretlenir. Ayrıca 6 öğün yemek yemesi, öğünlerde tüketilen yiyeceklerin az olması da söylenir. Yağı yiyeceklerden sakınmalıdır, çünkü duodenuma geçen yağ midenin duyarlığını artırmaktadır. Doktorlar genellikle acılı, baharlı irritan gıdaları önermezler. Kahve bazı olgularda semptomları provoke etmektedir. Sigara yasaklanır. Son çalışmalar alkolün semptomlar üzerine olumsuz etkisinin olmadığını gösterse de aşırı alkol tüketimi yasaklanır. As-

Fonksiyonel Dispepside tedavi yaklaşımı

- Test et-Tedavi et
- Tetkik et Tedavi et
 - Endoskopİ
 - Mide boşalma testi
 - İçme testi
- Ampirik tedavi; baskın semptoma göre
 - PPI
 - 5HT-1 agonisti
 - Visseral analjezikler

pirin ve NSAİ ilaçlar dispeptik yakınmalara yol açar o nedenle PPI'lar ile birlikte kullanımı önerilir.

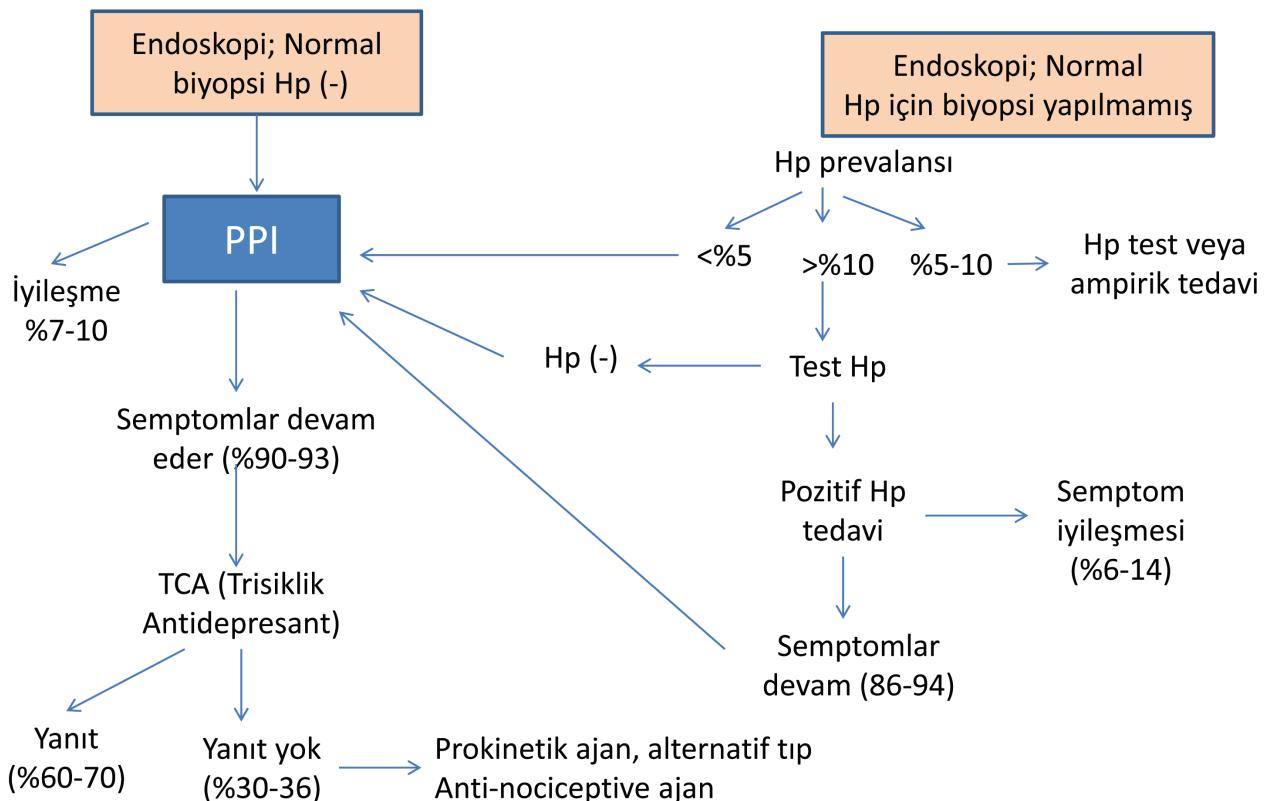
Hastada anksiyete veya depresyon ait bulgular varsa öncelikle bu rahatsızlıklar tedavi edilmelidir.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Proton Pompa İnhibitorleri

Proton Pompa İnhibitorlarının Fonksiyonel Dispepsi tedavisindeki etkinlikleri (%34) placeboden (%25) daha iyidir. Farklı sonuçlar bildiren araştırmalar olmakla birlikte özellikle ülserle benzer semptomları olan olgularda PPI'lar oldukça etkilidir. Ayrıca *Hp* pozitif olguların da PPI'lara iyi yanıt verdiği bildirilmiştir.

Postprandial distress sendromunda PPI'ların erken fazda duodenal asit duyarlığını, geç postprandial dönemdeki mide boşalmasındaki gecikme üzerine etkili olabilir. PPI'lar tedavide placeboden %7-10 oranında daha etkilidir. PPI'lar asite bağlı mukozal hasarı ve asitin uyardığı gastro-duodenal duyarlığını azaltarak etkili olurlar.

Fonksiyonel Dispepside Tedavi Yaklaşımı



Fonksiyonel Dispepsi PP'lara kim yanıt verir?

- CYP2C19 poor metabolize edenler çok iyi yanıt verir
- Açık ağrısı ve epigastrik yanması olanlar
- Birlikte reflüsü olanlar

PP'lara kim yanıt vermez?

- CYP2C19 polymorfizmi olan hızlı metabolize edenler
- Erken doyma
 - Postprandial rahatsızlık
 - Bulantı yakınları olanlar

PPI'ların etkinliğinin değerlendirilmesinde CYP2C19 enzim polymorfizmi önemlidir. Hızlı metabolize edenlerde (enzim aktivitesi yüksek) PPI'lar süratle metabolize edileceğinden plazma seviyesi düşük olacaktır, bu nedenle de etkisi az veya hiç olmayacağıdır. Yavaş metabolize eden "Poor" (enzim az ve-

ya oldukça az) kişilerde PPI plazma seviyesi yüksek olacağından proton pompalarını kolaylıkla inhibe edeceklerinden etkinlikleri yüksek olur. Hızlı metabolize eden kişilerde ya dozu artıracaksınız ya da CYP2C19 enzim yolunu ağırlıklı kullanmayan rabeprazolü tercih edeceksiniz.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde *Helicobacter pylori* Eradikasyonunun Etkinliği

Hp eradikasyonunun Fonksiyonel Dispepsi tedavisindeki etkinliği;

1. Bilimsel olarak anlamlıdır.
2. İstatistiksel olarak hem placebodan hem de diğer tedavilerden daha etkilidir.
3. *Hp* pozitif Fonksiyonel Dispepsi olgularında eradikasyon tedavisi yapılmaması peptik ülser ve mide kanseri olma riskini artırmaktadır.

Konuya ilgili öncü araştırmalar *Hp* eradikasyonunda Fonksiyonel Dispepsi'li olguların %7'sinde semptomların kayboldu-

günü göstermektedir. Bir olgunun iyileşmesi için 14 olgunun tedavi görmesi gerekmektedir. Çünkü Fonksiyonel Dispepsi multifaktöriyel bir hastalık olduğu gibi *Hp* pozitif olgularda bireye ait faktörlerin farklılığının yanı sıra bakteriye ait farklılıkların da rolü vardır. Bunların yanı sıra enfeksiyonun kazanıldığı yaşın, bireyin yaşının, cinsiyetinin de oluşacak imünolojik yanıtlarında etkisi olacaktır. En azından bazı olgularda *Hp* eradikasyon tedavisinin etkinliği ve placebodan ve diğer tedavilerden daha başarılı olması konuya ilgili ufkuumuzu da genişletmiştir. Konuya ilgili literatürü gözden geçirmek değil okumak ve anlamak esastır. Anlamazsa yorum da yapamayız, gerçeğin de peşine düşemeyiz.

Helicobacter pylori eradikasyonu; zamanında (40 yaşından önce) ve uygun şekilde yapılrsa (farklı suşları da eridike etmek için bizmutlu dörtlü tedavi) *Hp* etyolojili peptik ülser ve mide kanseri, mide lenfoma gelişme riskini de ortadan kaldırmak mümkün görünmektedir. Böyle bir fırsatı hastanın elinden almaya kimsenin hakkı yoktur.

Hp eradikasyonu ile özellikle epigastrik açlık ağrısı, yanma tanımlayan Fonksiyonel Dispepsi'li olgularda başarılı sonuçlar alınmaktadır. Güney Kore'de Fonksiyonel Dispepsi tanısı koymadan *Hp* testi yapılması, test pozitif ise eradikasyon önerilmektedir. *Hp* enfeksiyonuna bağlı gelişen kronik inflamasyonun yarattığı immunaktivasyon sonucu oluşan mekanizmaların Dispepsi semptomlarını ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Epigastrik ağrı ve yanma yakınmaları ön planda olan Fonksiyonel Dispepsi olgularda eradikasyon tedavisinin başarısı (%60,8-65,7) placebodan (%31,8-33,3) daha iyidir. *Hp* eradikasyon tedavisi placebodan daha etkili olduğu gibi PPI'lardan da daha başarılıdır (*Hp* eradikasyonu ile başarı %50 iken PPI ile %37 olumlu sonuç alınmıştır).

Fonksiyonel Dispepsi tedavisinde *Hp* eradikasyonunu gündemlerine almayan batılı ve doğulu konu uzmanları son çalışmalar nedeniyle görüşlerini değiştirmek durumunda kalmışlardır. Çünkü gerçeğe karşı tavrı alarak gerçeğin yolunu kesmenin mümkün olmadığını anlamak zorunda kaldılar.

Fonksiyonel Dispepsi tanısı konan olgularda *Hp* pozitif ise eradikasyon tedavisinin bir zorunluluk olduğunu herkes kabullenmek durumundadır. Özellikle *Hp*'nin toplumda görülmeye sıklığı %20'nin üzerinde ise, o toplumda mide Ca görülmeye sıklığı yüksekse eradikasyon yapmak etik bir sorun değil mesleki bir mecburiyyettir.

"Given the current data from meta-analyses and large RCTs, it is clear that testing for *Helicobacter pylori* and treating it if present, in functional dyspepsia is beneficial and appropriate."

"*Hp* eradication in primary care patients with functional dyspepsia using PPI triple therapy is more effective than PPI and placebo antibiotics. Given that the benefit appeared to last up to 12 months after treatment, this will have significant

Fonksiyonel Dispepside *Hp* Eradikasyonunun Semptomlar Üzerine Etkisi



(p <0,0001 (ITT) Intention to treat N Engl J Med 1998;339:1869-74)

cost implications for the management of functional dyspepsia in this setting; therefore, a course of eradication therapy should now be the accepted standard of care for all *Hp* positive patients with functional dyspepsia."

(Alexander C. Ford. Gastroenterology 2012;142:1613-4)

(Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF et al. *H. pylori* eradication in functional dyspepsia. Heroes trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.)

(Fonksiyonel Dispepsi) *Hp* eradikasyonuna kim iyi yanıt verir?

- - Epigastrik ağrı-yanması olanlar (Epigastrik ağrı sendromu)
- - Peptik ülser hikayesi olanlar

Avrupa Helikobakter Çalışma Grubu'nun 2010 yılı konsensus raporu da yaklaşımlarındaki değişikliği net olarak ortaya koymaktadır. "Akciğer kanseri sigara içinde de oluyor içmeyen de de oluyor, içenlerin de hepsinde kanser olmuyor, o nedenle bırak işinler" diye bir yaklaşım olamaz. European Helicobacter Study Group (EHSG), Management of *Helicobacter pylori* Infection-The Maastrich IV. Florence Consensus Report 2010. "GUT; 2012;61:646-64"

Uninvestigated Dyspepsia

The test and treat strategy is appropriate for uninvestigated dyspepsia in population where the *Hp* prevalence is high (>20%) (Yaşlılarda ve alarm faktörü olanlarda geçerli değildir.)

Functional Dyspepsia

Hp eradication produces long-term relief of dyspepsia in one of the 12 patients with *Hp* and functional dyspepsia, this is better than any other treatment.

Prevention of Gastric Cancer and Other Complications

- *Hp* infection is the most consistent risk factor for gastric cancer. Its elimination is therefore the most promising strategy to reduce the incidence of gastric cancer.
- There is strong evidence that *Hp* eradication reduces the risk of gastric cancer development.
- *Hp* eradication abolishes the inflammatory response and slows or may arrest the progression of atrophy. In some cases it may reverse atrophy.

- The risk of gastric cancer can be reduced more effectively by employing eradication treatment before the development of preneoplastic conditions.
- *Helicobacter pylori* eradication for gastric cancer prevention is cost effective in certain communities with a high risk for gastric cancer.

Fonksiyonel Dispepsi konusunda Asya grubu da akılçılardan noktaya gelmiştir. Çünkü *Hp* patojen bir bakteri olup oldukça ciddi rahatsızlıklara neden olmaktadır. Fonksiyonel de olası mide hastlığı tanısı almış bir olguda bu patojen mikroorganizma saptanırsa, eradikasyonu akılçılardan bilimsel bir yaklaşımdır. "Asian Consensus Report on Functional Dyspepsia."

- Functional Dispepsia patients should be *Hp* negative and *Hp* infection should be eradicated before making a diagnosis of functional dyspepsia.
- *H. pylori* eradication is indicated for *Hp* positive patients with investigated dyspepsia (Non-ulcer Dyspepsia-Functional Dyspepsia)
- Eradication of *Hp* in patients with Functional Dyspepsia has the additional benefit of reducing the risks of peptic ulcer disease and gastric cancer.

(J Neuro Gastroenterol Motil Vol:18:No:2)

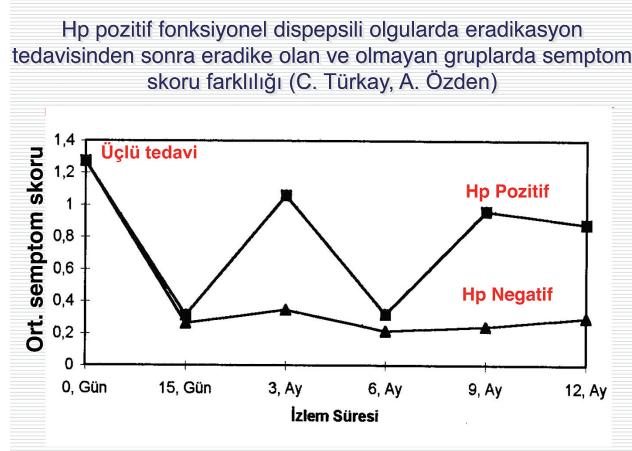
Hp eradikasyonu

- 1) PPI 2x1 + Amoksisillin 1 gr 2x1 + Klaritromisin 500 mg 2x1 /2 hafta
- 2) PPI BID + Bismuth 525 mg QID, + Metronidazol 500 mg QID + Tetracycline 500 mg QID
- 3) Sequential (Ardışık tedavi)
PPI BID + Amoksisillin 1 gr BID /5 gün sonra
5 gün boyunca
PPI BID + Klaritromisin 500 gr BID + Tinidazole 500 mg BID

BID: 2x1. QID: (4x1).

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Prokinetik Ajanlar

Normal yemekte yiyecekler mideye gelince mide fundusunda gevşeme husule gelir. Erken doymadan yakınan olgularda bu gevşeme (relaksasyon) husule gelmemektedir. Bu tip olgularda fundus relaksasyonuna yol açan 5HT-4 [5-Hydroxy tryptamine (HT) 4] reseptör stimülatörü (agonist) tegaserod verilebilir, çünkü placebodan %4,6 daha etkilidir. Fakat bu ilaç yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Tegaserod



Hp Pozitif fonksiyonel dispepsili olgularda eradikasyon tedavisinden sonra eradike olan ve olmayan gruplarda semptom skoru farklılığı (C. Türkay, A. Özden)

dişinde cisaprid, sumatriptan, buspiron, klonidin, bazı SSRI'lar, nitrik oksit donörleri de mide fundusunda relaksasyona neden olduklarından erken doyma gibi "Dismotilité Benzeri Dispepsi"de kullanılabilir (Klonidin; α_2 adrenerjik agonisti, sumatriptan; 5HT-1 reseptör agonisti, cisaprid; myenterik pleksusda 5HT-4 reseptör agonist etkisi ile asetilkolin salınımını uyararak mide boşalmasını hızlandırır). Cisaprid QT uzamasına yol açarak kardiyak problemlere neden olduğundan uzun yıllar önce piyasadan çekilmişdir. Unutmamak gereklidir ki domperidon da yanlışlıkla yüksek dozda verilirse, QT uzamasına yol açmaktadır.

Gastrointestinal kanalda içeriğin transitini hızlandıran ilaçlar prokinetik ajanlar denir. Bunların etki mekanizmaları farklı yollardan olmaktadır.

1. Direkt veya indirekt olarak kolinerjik tonusu artırtarak
2. İnhibitör nörotransmitterleri antagonize ederek (serotonine, dopamin)
3. Non-kolinerjik, non-adrenerjik etkiye taklit ederek motiliteyi artıran ilaçlar (motilin).

Gastrointestinal motilité hem dopamin antagonistleri (metoklopramid, domperidon, L-sülpirid) hem de asetilkolin salınımını sağlayan ilaçlar (cisaprid, metoklopramid) ile ya da düz adale hücresindeki muskarinik reseptörlerle direkt etki eden kolinerjik ilaçlar (Bethaneol) ile stimüle edilebilir.

Yeni ajanlar itoprid ve mosaprid Fonksiyonel Dispepsi'de placeboden daha etkili bulunmuştur. Motilin agonisti AB-229 da Fonksiyonel Dispepsi'de placeboden daha etkili

degildir. Mide düz adalelerinin kasılması uyaran prokinetik ajanlardan dopamine-2 reseptör (D2) antagonisti (domperidon ve metoklopramid) ve 5HT-4 reseptör agonisti (cisaprid) Fonksiyonel Dispepsi'de etkilidir. Domperidon kan-beyn bariyerini aşamaz, metoklopramid aşar, bu nedenle yan etkileri vardır.

Midenin salgılanmış olduğu asit (HCl) duodenuma geçince duodenumdaki ECL hücreleri uyararak serotonin açığa çıkmasını sağlar. Böylece 5HT-3 reseptörleri uyarılır. Bunun sonucunda da viseral duyarlık bozulur. Muhtemelen 5HT-3 antagonisti ajanlar viseral duyarlılığı azaltırken analjezik etki yaratarak Fonksiyonel Dispepside etkili olmaktadır. Asit duodenuma geçince fundusda gevşemeyi de uyarmaktadır. 5HT-3 reseptörleri belki de duodenal asidifikasyona bağlı gelişen mide duyarlılığının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. 5HT-3 reseptörlerinin bloke edilmesi Fonksiyonel Dispepsi'de rol oynuyor olabilir. HT-3 reseptör antagonisti alosetron ciddi kağıtkağıt yanı sıra iskemik kolitede yol açmaktadır.

Fonksiyonel Dispepside Viseral Analjezikler

5-HT3 antagonistleri ve 5-HT4 agonistlerinin viseral analjezik etkileri vardır. Somatostatin analogu octreotide'in de viseral analjezik etkisi vardır. Bu ilaç mide boşalmasını da gerektirdiği için hastanın yakınmalarını daha da kötülestirebilir. Bu nedenle de mide boşalmasının hızlı olduğu durumlarda kullanılabilir.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Trisiklik Antidepresanlar

PPI ve prokinetiklere yanıt vermeyen bazı olgularda imipramin etkili olabilir. Fonksiyonel Dispepsi olgularının bazılarında anksiyete veya depresyon birlikte bulunabilir. Bu olgularda antidepresif tedavi etkili olabilir. Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRIs) ve selective-norepinefrine reuptake inhibitörleri (SNRIs) ile yeterli araştırma yoktur.

Fonksiyonel Dispepsi Tedavisinde Alternatif Tip

Etyoloji ve fizyopatolojisini kesin olarak bilmediğimiz Fonksiyonel Dispepsi'nin günümüzde küratif tedavisinde de başarılı değiliz. Unutmamak gereklidir ki bugün Fonksiyonel Dispepsi tedavisinde kullanılması kabul edilmiş olan öncelikli ne bir ilaç ne de bir tedavi şeması vardır. Bu nedenle tedaviye rağmen yakınmaları devam eden hastaların alternatif tedavi araşıları anlayışla karşılaşmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde halkın üçte biri alternatif tip ajanları kullanmaktadır.

Yetişkinleri %62'sinin son 12 ayda alternatif tip ürünlerinden en az birini kullandığını ortaya koyan çalışmalar vardır.

"Bitter, candytuft (Girit çiçeği), matricaria flower (papatya), peppermint leaves (nane yaprağı), caraway (frenk kimyonu), licorice root (meyan kökü), lemon balm (melisa)" gibi alternatif tip ürünlerinin etkili olduğunu bildiren yayınlar varsa da bu konuda çift kör, randomize güvenilir çalışmalar yoktur. Yakin gelecekte konuya ilgili çalışmalar yapılacağı bugünden görülmektedir.

Peppermint oil (nane ruhu) (*Mentha X piperita L.*) antispasmodik özelliği nedeniyle nesiller boyu halk tarafından kullanılmaktadır. Fonksiyonel Dispepsi olgularında bazen psikoterapi ve hipnoterapinin de etkili olacağı unutulmamalıdır.

Sonuç olarak hekimler konu ile tüm bilgileri edindikten sonra nihai kararlarını kendileri vererek tedaviyi düzenleyeceklerdir. Şu tarz bir yaklaşımı tavsiye edebiliriz. Toplumda *Hp* prevalansı >%10-20 ise, endoskopik normal olgularda *Hp* testi yapılmalı (Stool antijen testi veya üre nefes testi ile) test pozitif ise eradikasyon tedavisi verilmelidir. Semptomları devam eden olgulara PPI'lar 6-8 hafta verilir. Yine yakınmaları devam edenlere trisiklik anti depresant (amitriptilin 10 mg/gün başlanır, sonra yavaş yavaş doz arttırılarak 10-50 mg/gün ulaşılabilir.) amitriptilin veya desipramin verilebilir. Yine yakınması devam eden olgu varsa prokinetikler günde me getirilir. Tedaviye refrakter kabul edilen olgulara olgu yeniden gözden geçirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Türkay C, Soykan İ, Kir M, Özden A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on symptoms and gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2002;13:146-53.
2. Türkay C, Erbayrak M, Baybek N, et al. *Helicobacter pylori* and histopathological findings in patients with dyspepsia. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:122-7.
3. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: The Loiano-Monghidoro Study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:565-71.
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:830-7.
5. Köksal AŞ, Parlak E, Oğuz D, et al. *Helikobakter pilori* eradikasyonunun non-ülser dispepsili hastalarda semptomlar üzerine kısa dönemdeki etkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:36-40.
6. Demirçeken FG, Soykan İ, Kuleli Z, et al. Dispepsili hastalarda Giardiazis sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6:132-6.
7. Bektaş M, Çetinkaya H, Çalışkan D, et al. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta dispepsi prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6:120-6.
8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.
9. Öztaş E, Bektaş M, İdilman R, Özden A. *Helikobakter pilori* (+) fonksiyonel dispepside 7 ve 14 günlük pantoprazol temelli üçlü kombinasyon tedavisinin eradikasyona ve eradikasyonun semptomlara olan etkinliğinin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7:160-7.
10. Köksal AŞ, Oğuz D, Özden A. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi görme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7:11-7.
11. Oğuz D, Köksal AŞ, Özden A. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı görme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7:137-143.
12. Özden A, Köksal AŞ, Oğuz D, et al. Türkiye'de birinci basamak sağlık kurumlarında irritabl barsak sendromu görme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:4-15.
13. Peura DA, Haber MM, Hunt B, Atkinson S. *Helicobacter pylori*-negative gastritis in erosive esophagitis, nonerosive reflux disease or functional dyspepsia patients. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:180-5.
14. Miwa H, Watari J, Fukui H, et al. Current understanding of pathogenesis of functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl3): 53-60.
15. Ang D, Talley NJ, Simren M, et al. Review article: endpoints used in functional dyspepsia drug therapy trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:634-49.
16. Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:549-57.
17. Holtmann G, Adam B, Haag S, et al. Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1099-105.
18. Moayyedi P. Dyspepsia. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:602-8.
19. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:626-41.
20. Pajala M, Heikkinen M, Hintikka J. Association between mental distress, gastrointestinal symptoms, and health-care utilization in functional dyspepsia: a prospective 7-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:407-13.
21. Ma TT, Yu SY, Li Y, et al. Randomised clinical trial: an assessment of acupuncture on specific meridian or specific acupoint vs. sham acupuncture for treating functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:552-61. Epub 2012 Jan 16.
22. Mandeville KL, Krabshuis J, Ladep NG, et al. Gastroenterology in developing countries: Issues and advances. *World J Gastroenterol* 2009;15:2839-54.
23. Loyd RA, McClellan DA. Update on the evaluation and management of functional dyspepsia. *Am Fam Physician* 2011;83:547-52.

24. Suzuki H, Okada S, Hibi T. Proton-pump inhibitors for the treatment of functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:219-26.
25. Lucy BE, Talley NJ, Locke GR, et al. Review article: Current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3-15.
26. Wu JCY. Asian consensus report on functional dyspepsia: Necessary and ready? *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:624-5.
27. Van Zanten SJOV, Flook N, Chiba N, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000;162(12 Suppl):S3-S23.
28. Welle J, Fort J, Crawley J, et al. Modified Severity of Dyspepsia Assessment pain scale: a new tool for measuring upper abdominal pain in osteoarthritis patients taking NSAIDs. *Patient Relat Outcome Meas* 2011;2:135-43.
29. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia; organic versus functional. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:175-90.
30. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324-37.
31. Miwa H, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:150-68.
32. Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population: A population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:323-32.
33. Jones MP, Coppens E, Vos R, et al. A multidimensional model of psychobiological interactions in functional dyspepsia: a structural equation modelling approach. *Gut*. 2012 Sep 8. [Epub ahead of print].
34. Matsueda K, Hongo M, Tack J, et al. A placebo-controlled trial of acetaminide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut* 2012;61:821-8.
35. Niklasson A, Lindström L, Simren M, et al. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1531-7.
36. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:8-7.
37. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000;118:661-9.
38. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, et al. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:313-25.
39. Hongo M, Harasawa S, Mine T, et al. Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:62-8.
40. Porro GB, Parente F. Nature of non-ulcer dyspepsia and related conditions. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1995;9:549-62.
41. Lee YY, Chua ASB. Investigating functional dyspepsia in Asia. *J Neurogastroenterol Motil* 2012;18:239-45.
42. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Yield of diagnostic test for disease in dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl):A-149(972).
43. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. Prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl):A-149(973).
44. Persson C, Jia Y, Pettersson H, et al. *H. pylori* seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: A glimpse of the true relationship? *Gastroenterology* 2009;136(Suppl):A-150(976).
45. Mazzoleni LE, Sander GB, de Magalhaes Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.
46. Salem EM, Yar T, Bamosa AO, et al. Comparative study of *Nigella sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:207-14.
47. Harmon RC, Peura DA. Evaluation and management of dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:87-98.
48. Graham DY, Rugge M. Clinical practice: Diagnosis and evaluation of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:167-72.
49. Chithra P, Chandrikha C, Kannan AS, et al. Clinical and life style variables in functional dyspepsia and its sub-types. *Trop Gastroenterol* 2012;33:33-8.
50. Lee YC, Chen THH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2012 Jun 14. [Epub ahead of print].
51. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999;159:142-8.
52. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-94.
53. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Effect of dyspepsia on survival: A longitudinal 10-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2012;107:912-21. Epub 2012 Apr 3.
54. Ingle M, Abraham P. Management of Functional Dyspepsia. Supplement To *Japi* 2012;60:25-7.
55. Hu WHC, Lam SK, Lam CL, et al. Comparison between empirical prokinetics, Helicobacter test-and-treat and empirical endoscopy in primary-care patients presenting with dyspepsia: A one-year study. *World J Gastroenterol* 2006;12:5010-6.
56. Lan L, Yu J, Chen YL, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2011;17:3242-7.
57. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321:659-64.
58. Lassen AT, Pedersen FM, Sytzer P, et al. Is test-and-eradicate or prompt endoscopy more effective for treatment of dyspepsia in *Helicobacter pylori*-positive patients? *Lancet* 2000;356:455-60.
59. Holtmann G, Stanghellini V, Talley NJ. Nomenclature of dyspepsia, dyspepsia subgroups and functional dyspepsia: clarifying the concepts. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1998;12:417-33.
60. Khademi M, Radmard AR, Malekzadeh F, et al. Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: A 7-year cross-sectional study. *PLoS One* 2012;7:e39173. Epub 2012 Jun 13.
61. Lazzaroni M, Bargiggia S, Sangalli O, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and long-term outcome of functional dyspepsia. A clinical endoscopic study. *Dig Dis Sci* 1996;41:1589-94.
62. Carratu R, Iuliano D, Lovene MR, et al. Peptic ulcer occurrence in follow-up of chronic gastritis in patients with treated and not eradicated CagA-positive *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2001;46:581-6.

63. Heikkinen M, Farkkila M. Long-term outcome of functional dyspepsia: effect of *Helicobacter pylori* infection. A 6-to 7-year follow-up study. Scand J Gastroenterol 2002;37:905-10.
64. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, et al. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. Digestion 2004;69:45-52.
65. Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. Gastrointest Endosc 2012;75:39-46.
66. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2008;372:392-7.
67. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009;121:8.
68. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. Lancet 1996;348:150-4.
69. Lee YC, Wu HM, Chen TH, et al. A community-based study of *Helicobacter pylori* therapy using the strategy of test, retest, and re-treat initial treatment failures. Helicobacter 2006;11:418-24.
70. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Arch Intern Med 2011;171:1929-36.
71. Nicholas J, Talley MD. Dyspepsia and Functional Dyspepsia: Unraveling an Enigma. www.medscape.org/viewarticle/506600.
72. Şimşek İ, Binicier ÖB. *Helicobacter pylori*. İç Hastalıkları Dergisi 2011; 18:13-26.
73. Longstreth GF. Patient information: Upset stomach (functional dyspepsia) in adults (Beyond the Basics). Uptodate. Erişim 30.05.2012.
74. Douglas DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. The Functional Gastrointestinal Disorders Rome II. Second Edition 2000.
75. Drossman DA, Corazziari E, Deluax M, Spiller RC, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. The Functional Gastrointestinal Disorders Rome III. Third Edition 2006.
76. Johnson DA, Katz PO, Castell DO. Dyspepsia 2001-ACP. Philadelphia.
77. Fass R. GERD/Dyspepsia 2004 Hanley-Belfus INC. Philadelphia.
78. Özden A. Dyspepsia. TGV Yayınları-Ajans Türk Basın ve Basım AS.
79. Omar EE, Peek R. Dyspepsia. Mosby 2003.
80. Holtmann G, Talley NJ. Managing Dyspepsia. LSC İngiltere 2000.
81. Smith MJL, Koch KL. Dyspepsia. Health Press Ltd 2002.
82. Oustamanakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. J Clin Gastroenterol 2012;46:175-90.



Kestane Ağacı

1000 yıllık olduğu tahmin edilen Kestane Ağacı, Kütahya merkeze bağlı Kumarı köyünde bulunuyor...

Kütahya merkeze bağlı Kumarı köyünde bulunan ve Bizans, Selçuklu, Germiyanogulları, Osmanlı ile Cumhuriyet dönemlerine tanıklık eden, 1000 yıllık olduğu tahmin edilen Türkiye'nin en yaşlı kestane ağacı, hala meyve veriyor.