

# Fonksiyonel Dispepside Kombinasyon Tedaviler

Taylan KAV

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Dispepsi üst gastrointestinal (Gİ) sistemin en sık görülen semptomudur. Aslında dispepsiyi bir semptom kümesi olarak kabul etmek daha uygundur ki, bu kümenin içinde; epigastrik ağrı, dolguluk, rahatsızlık hissi, yanma, erken doyma, bulantı, kusma, geğirme gibi semptomlar bulunur. Dispepsi ile başvuran hastaların %25'inde organik bir neden bulunurken, büyük çoğunluğu fonksiyonel dispepsi (FD) olarak tanı alır. FD alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreden bir bozukluktur, yukarıda sayılan semptomların en sık nedenidir. Sadece semptomlara bakarak hastalığın organik bir nedenden kaynaklandığını söylemek mümkün değildir. Dolayısıyla, dispepsi şikâyetlerini araştırmak hastalar ve doktoru için zorlayıcı olabilir (1-5).

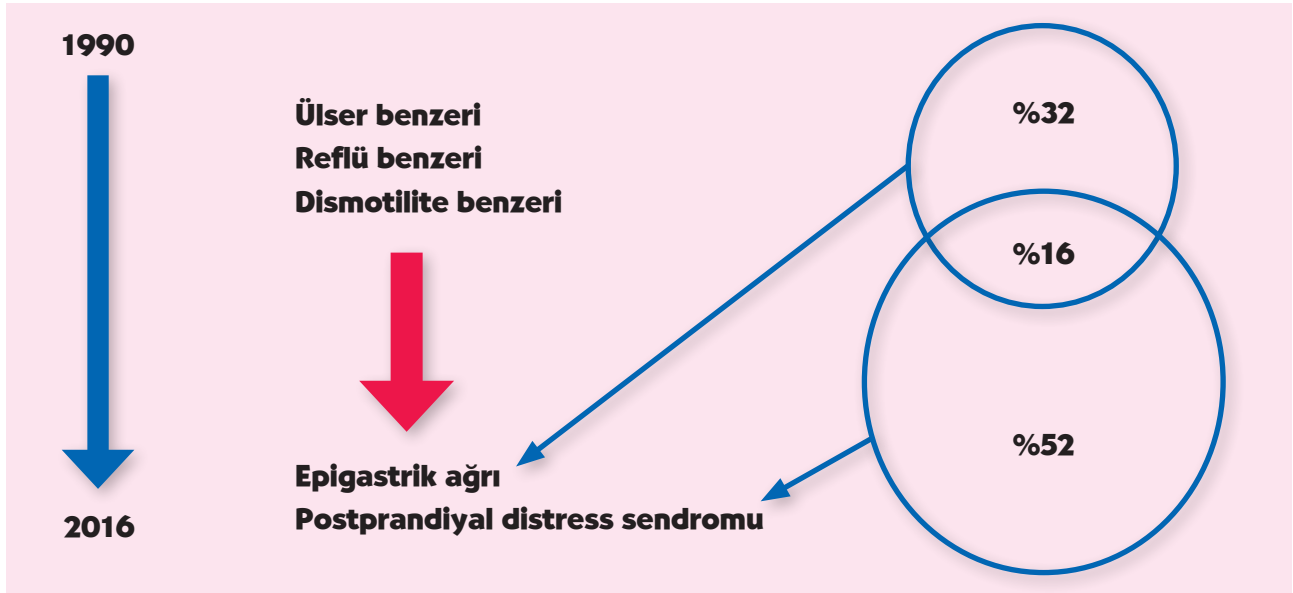
## EPİDEMİYOLOJİ

Toplum temelli çalışmalarda araştırılmamış dispepsi sıklığı %21'e kadar çıkmaktadır. Ülkeler arasında değişkenlik göze çarpmaktadır; diyet ve kültürel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Global prevalansının %5- 11 arasında değiştiği

bildirilmektedir, sadece üst karın ağrısı olarak araştırıldığında genel popülasyonda %5-12 arasında değişen prevalans rapor edilmiştir. Ancak fonksiyonel barsak hastalıkları (FBH) FD ile birlikte çok sık görülmektedir. Hastaların neredeyse yarısına yakınına birden fazla fonksiyonel hastalık olduğu akılda tutulmalıdır. Esasında tek başına FD hastası bulmak oldukça zordur, hastaneye dispepsi şikâyeti ile başvuran hastaların sadece 1/3 ünde saf FD saptanmaktadır (1-3,6).

## TANIMLAMA

FD tanısında Roma III kriterlerini kullanılmaktadır ancak, Roma kriterlerinin araştırmalarda standardizasyon amacıyla geliştirildiğini belirtmekte fayda vardır. İlk olarak 1990 yılında FD tanımlamaları yapılmış ve zaman içinde tanımlama daha sade hale gelmiştir (Şekil 1). Daha önceden ülser tipi, reflü tipi veya dismotilite tipi şeklinde tarif edilirken Roma III ile birlikte 2 grup şeklinde sadeleştirilmiştir. Epigastrik ağrı sendromu (EAS) ve postprandial distress sendromu (PDS) (7-9).



Şekil 1. Yıllar içinde dispepsi tanımlamasında meydana gelen değişiklikler.

Epigastrik ağrı sendromu haftada en az bir kez olmak üzere epigastrik bölgede ağrı ve yanma olarak tanımlanmaktadır. PDS ise haftada birkaç kez olmak üzere postprandial şişkinlik ve erken doyma ile karakterizedir. Bu şekilde tanımlanmasının temelinde ise; geniş çaplı çalışmalardan çıkartılan faktör analizlerinde bu üç semptomun değişmeden bulunması ve hastaların %80'inden fazlasında bu şikayetlerin yemekle ilişkisinin olmasıdır. Daha sonra yapılan çalışmalar bu ayrımın uygun olduğunu göstermişlerdir. Ancak toplum temelli çalışmalarda bu iki semptom grubunun çok fazla örtüştüğü görülmüştür. Roma kriterleri çalışmalar için üretilmiş olsa bile klinik kullanım için uygun ve tedaviyi yönlendirmede faydalı oldukları açıktır (2,7-9).

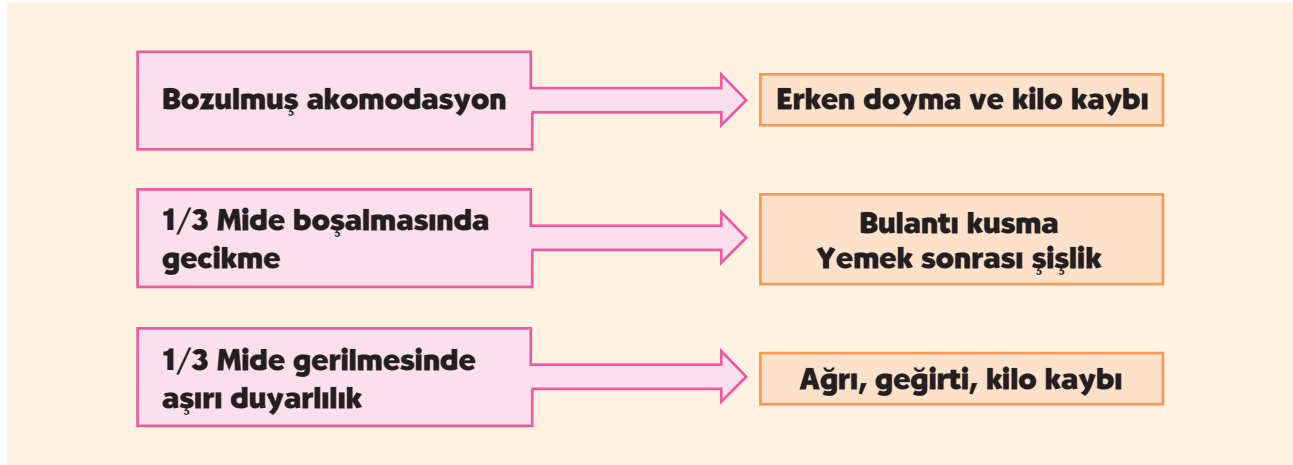
## PATOFİZYOLOJİ

Çok değişik teoriler öne sürülmüş olmakla birlikte FD'yi sadece tek bir mekanizma ile açıklamak mümkün değildir. Bu nedenle değişik bireylerde birden fazla faktörün rol oynadığını söyleyebiliriz. Kısaca, viseral hipersensitivite, gastrik fizyolojide değişiklikler, mide boşalmasında gecikmeler, fundal relaksasyondaki bozukluklar, enfeksiyonlar, duodenal inflamasyon, lenfosit ve eozinofil hücrelerin fonksiyonunda değişimler sayılabilir (Şekil 2). Görüldüğü üzere hastaların bir kısmında organik bir etiolojiden bahsedilebilmektedir. Güncel konu olan mikrobiomla ilişkisi ise araştırılmaktadır.

Dispepsi semptomlarının yemekle ilişkisi yağlı yiyeceklerin suçlanmasına neden olmuştur ancak, gıda allerjisi ile ilgili detaylı çalışmalar ne yazık ki eksiktir. Bütün bu teorileri birleştirdiğimizde; genetik olarak yatkın bireyin, bir enfeksiyon sonucunda duodenum mukozasında immün aktivasyon meydana gelmesi ile duodenum hasarı oluşur ki, hasarlı duodenum mukozası mide asidine karşı duyarlı hale gelir. İnflamasyon duodenumdan salınan inflamatuvar mediyatörler ve refleksler de hastalarda semptomların oluşumuna neden olur. Bu teori Monteleukast kullanılan dispeptik çocuklarda yapılan bir çalışma ile desteklenmektedir ancak erişkin yaş grubunda benzer bir etki gösterilememiştir (10-12).

## ETİYOLOJİ

Hastaların %75'inde organik bir patoloji bulunmaz. Bazı hastalıkların dispeptik yakınmalarla karşımıza gelebileceğini unutmamalıdır. Bunlar; peptik ülser hastalığı, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), üst gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara bağlı gelişen dispepsidir. Nadiren safra yolundan kaynaklanan hastalıklar benzer semptomlarla gelebilir. Diğer nadir nedenler ise; Çölyak hastalığı, kronik pankreatit, mideyi infiltre eden hastalıklar (eozinofilik gastrit, sarkoidoz veya Crohn hastalığı), metabolik bozukluklar (hiperkalsemi gibi), steatohepatit ve intestinal anjinadır (13-16).



**Şekil 2.** Fonksiyonel dispepside patofizyolojik mekanizmalar ve klinik belirtileri.

Fonksiyonel dispepsi (idiyopatik veya non ülser) tanısı, semptomları açıklayacak yapısal bir hastalığın yokluğunda postprandial şişkinlik, erken doyma, epigastrik ağrı veya yanmanın bulunması ile olur. Bu şikayetlerin tanı öncesinde en az altı aydır devam ediyor olması gereklidir (13-16).

## TANI

Detaylı öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri tanıda kullanılır. İlk olarak alarm semptomları (disfaji, istemsiz kilo kaybı, inatçı kusma, anemi ve yaş >50) sorgulanmalıdır. Hikayede örtüşen diğer hastalıklar ayırt edilmelidir. Alarm semptomlarının varlığında Üst GİS endoskopisi yapılmalıdır. Dirençli dispepsi vakaları aynı şekilde endoskopi yapılarak araştırılmalıdır (17-20).

## FONKSİYONEL DİSPEPSİNİN TEDAVİSİ

Fonksiyonel dispepsi plasebo cevap oranının yüksek olduğu bir bozukluktur, çalışmalarda genelde %30 ila 40 arasında plaseboya yanıt bildirilmektedir. İrritabl barsak sendromunda plasebo tedavinin etkinliği konusunda çalışmalar bulunmakla birlikte FD'de böyle bir çalışma yoktur. Genel olarak hastaların rahatlatılarak başlanması, pozitif bir tanının ifade edilmesi ilk basamaktır. Ancak bu yaklaşım kanıta dayalı bir veri değil uzman görüşüdür. Hastanın belirgin bir organik hastalığı olmadığını kabul etmesi normal özofagoduodenoskopi (ÖGD) bulguları varlığında daha kolaydır. Hastalar direkt olarak söyleyemese de kanser veya ciddi bir hastalık şüphesi her zaman

zihinlerini meşgul etmektedir. Bu nedenle konuşmaya hastanın rahatlatılarak başlatılması çok önemlidir (21-25).

Tedaviye başlamadan önce hastanın klasifiye edilmesi gereklidir (EAS veya PDS), genel olarak hastanın semptomlarına yönelik tedaviye başlamak pratik ve etkin bir yaklaşımdır. Örtüşme veya eşlik eden alt GI şikayetler gözden geçirilmelidir. Alarm semptomlar özellikle gözden geçirilmelidir. Ko-morbid hastalıklar ve kullandığı ilaçlar özellikle sorgulanmalıdır. *Helicobacter pylori* varlığı tartışmalı bir konudur, özel durumlarda belirlenmesinde fayda olabilir. Günlük klinik pratiğimizde saf FD hastasının çok az oranda olduğu unutmamalıdır (21-25).

## Diyet

Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıklarında diyet her zaman suçlanmıştır, nedeni ise şikayetlerin yemekle ilişkili olması ve yemek sonrasında artmasıdır. Ancak belirgin bir diyet veya besin ile kesin ilişkiden bahsetmek mümkün değildir. FD özelinde bakacak olursak; en çok suçlanan yağlardır. Bu hastaların fazla miktarda yağ tüketiyor olmaları ve klinik çalışmalarda duodenuma yağ infüze edildiğinde şikayetlerin ortaya çıkması bu teoriyi desteklemektedir. FD hastalarının genel olarak daha az miktarda karbonhidrat tükettikleri ve şişkinlikle ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Ancak sürekli suçladığımız kafeinli içecekler, laktoz veya buğday içeren gıdalar ile semptomlar arasında ilişki bulunamamıştır. Kontrollü çalışmalarda ise diyet açısından fark olmadığını belirtmekte fayda vardır. Hastaların büyük çoğunluğu dokunan yiyecekleri belirler ve diyetlerinden çıkartırlar. Hastalara az yağlı yiyeceklerin küçük porsiyonlarda ve sık aralıklarla verilmesi önerilebilir (21-24).

## **Helicobacter pylori**

*Helicobacter pylori*'nin (*Hp*) peptik ülserle neden olduğu açıklar fakat fonksiyonel dispepsi ile ilişkisi ise tam anlamıyla bilinmemektedir. *Hp* eradikasyonunun FD semptomları üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ise birbiri ile çelişen sonuçlar verilmiştir. *Hp* eradikasyonunun FD semptomları üzerine etkisinin araştırıldığı bir meta analizde (Toplam 17 çalışma ve 3.566 hasta); rölatif risk azalımı, yani terapötik kazanç %10 ve number need to treat (tedavi için gerekli sayı, NNT) 14 olarak hesaplanmıştır. Toplamda, *Hp* eradikasyonu verilen FD hastalarının sadece %7'sinde semptomlar gerilemektedir. Oysaki eradikasyon tedavisinin yan etkisi çok daha yüksektir. Çin'den yapılan diğer bir çalışmada ise *Hp* eradikasyonu sadece epigastrik ağrı ve yanma (yani EAS hastalarında) olan FD grubunda etkin bulunmuş PDS olan hastalarda ise plasebodan farklı olmadığı belirtilmiştir. Ülkemizde *Hp* enfeksiyonunun yaygın ve *Hp* suşlarının yüksek direnci nedeniyle ampirik *Hp* eradikasyon tedavisinden FD semptomlarının fayda görmesini beklememeliyiz. Ancak sadece epigastrik ağrı nedeniyle başvuran FD hastalarının test edilip tedavi edilmesi, üzerinde durulması ve araştırılması gereken bir konudur (24-28).

## **Antisekretuar Tedaviler**

Histamin tip 2 reseptör antagonistlerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde hastaların %54'ünde semptomlarda düzelmeye ve NNT=7 olarak hesaplanmıştır. Ancak değerlendirmeye alınan çalışmaların hiçbirisi yeni Roma klasifikasyonlarını kullanmadığı için tam anlamıyla bir çıkarım yapmak zordur. Asit baskılayıcı etkileri nedeniyle etkin olduğunu düşünebiliriz (23).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) peptik ülser ve GÖRH vakalarında başarıyla kullanıldığı için olsa gerek FD hastalarında ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Çoğunlukla, ampirik PPI tedavisi olarak önerilmektedirler. FD hastalarında PPI etkinliğinin araştırıldığı plasebo kontrollü çalışmaların meta-analizinde PPI tedavisinin plaseboya göre üstün ve NNT=14.6 olduğu bulunmuştur. Subgrup analizinde ise bu etkinin ülser tipi veya reflü tipi dispepsi ile sınırlı olduğu görülmüştür. Dismotilite tipi semptomlar üzerine ise plasebo ile etkinliği aynıdır. Kabaca PPI'ların FD'deki etkinliği orta düzeyde kalmaktadır ve ortalama %7-10 arasında değişen terapötik kazançla işaret etmektedir. Japonya'dan yapılan bir çalışmada ise rabeprazol kullanan FD hastalarında subgrup

farkı olmadan etkin olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle FD hastalarında başlangıçta PPI ile ilk tedavi yapılması uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Antasid veya sukralfat FD tedavisinde etkin ilaçlar değildir (23,24,28-31).

## **Prokinetikler**

Prokinetiklerin gözden geçirildiği sistematik bir derlemede plaseboya üstün oldukları belirtilmekle birlikte değerlendirmeye alınan çalışmalarda heterojenite nedeniyle kesin bir yargıda bulunmak zordur. Ayrıca sisaprid örneğinde olduğu gibi, yan etkiler nedeniyle piyasadan çekilmeleri ve tegaserod dâhil, motilite düzenleyici ilaçların yüksek yan etki profili bu ilaçların yaygın kullanımını engellemektedir. Domperidon ülkemizde bulunan bir ilaç olmakla birlikte FD'de kullanımını destekleyecek kaliteli veriler eksiktir, yakın zamanda Avrupa ülkelerinde yan etkiler nedeniyle yasaklanması gündemde olduğunu belirtmekte fayda vardır. Geriye sadece metoklopramid kalmakta ki ekstrapiramidal yan etkilerinin yoğun yaşanması, yine bu ilacı uzun dönemde güvenli kullanımını kısıtlamaktadır (32,33).

Itopride D2 reseptör antagonisti ve kolinesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Yakın zamanda yapılan bir değerlendirmede ise postprandial dolgunluk ve erken doyma gibi şikâyetler üzerine etkin olduğu belirtilmekle birlikte değerlendirmeye alınan çalışmaların heterojen olduğunu belirtmekte fayda vardır (23,24,32).

Makrolidler (eritromisin ve azitromisin) bilindiği üzere motilin reseptör agonistleridir. FD hastalarına verildiğinde mide boşalmasını hızlandırmakla birlikte semptom iyileşmesi sağlamamaktadırlar. Ghrelin düzeyleri özellikle PDS olan FD hastalarında düşük bulunmuştur. Ghrelin agonistleri umut vaat etmekle birlikte randomize kontrollü çalışmalar eksiktir. Fundal relaksasyon sağlayan acotiamid özellikle PDS hastalarında etkin görülmeyle birlikte Faz III çalışmaları devam etmektedir (23,24,32).

## **Antidepresanlar**

Beyin barsak aksındaki değişiklikler ve viseral hipersensitivitenin FD gelişiminde rol alması nedeniyle antidepresan ilaçların kullanımının faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Hatta bazı yazarlar tarafından ikinci-üçüncü basamak tedavide önerilmişlerdir. Amitriptilin yeni serotonin uptake inhibitörleriyle karşılaştırıldığında; FD semptomlarında iyileşme

amitriptilin grubunda %53, escitalopram grubunda %38 ve plasebo grubunda %40 yanıt bulunmuştur (P:0.05). Bu nedenle dirençli FD hastalarında trisiklik antidepresanlar tercih edilebilir, diğer antidepresanların eklenmesi sadece hastanın aşikâr depresyonu varlığında olabilir. Psikoterapi ile yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğu bildirilmektedir (23,24,32-35).

**Tablo 1.** Fonksiyonel dispepsi hastalarında tedavi seçenekleri

Kesilebilecek ilaçları kesmek
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar
Diyet ve hayat tarzı değişiklikleri
Antispasmodikler: Otilonyum, pinaverium vb
Prokinetikler
Simetikon
Sukralfat
Trisiklik antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörleri
Kombinasyon tedaviler

### İleri Tedavi Nasıl Olmalı?

Her hastaya yeterli zaman ayrılarak tetkik edilmeli, hastalığın kaynağı hakkında bilgi verilmeli ve bu hastalığın hastanın yaşam beklentisi üzerinde negatif bir etki yaratmayacağını belirtmek gereklidir. Hastanın sormadığı ama sürekli aklında olan “Kanser miyim?” sorusu uygun şekilde cevaplanmalıdır, bu bilgi verilirken şans eseri saptanmış olan “Barrett özofagusu” veya “intestinal metaplazi” açıklanmalı ancak “ileride kanser olur” gibi yargılardan kaçınmak gereklidir. Hastaların kaygılarını azaltmak ilk adım olduğu için uygun açıklama yapılmalıdır. Stresten uzak durma önerisinde genelde hastaların çoğunluğu tebessüm ederler, engellenebilecek faktörlerden uzak durulması anlatılmalıdır. Hastalara diyet ve yiyecekler konusunda bilgi verilmelidir, kesin bir reçete olarak her şey yasaklanmamalıdır. Hastaların yediği zaman rahatsızlık veren yiyecekler bu listeye alınmalıdır. Genel olarak yağ oranı düşük ve küçük porsiyonlar yemesi önerilmelidir (Tablo 1).

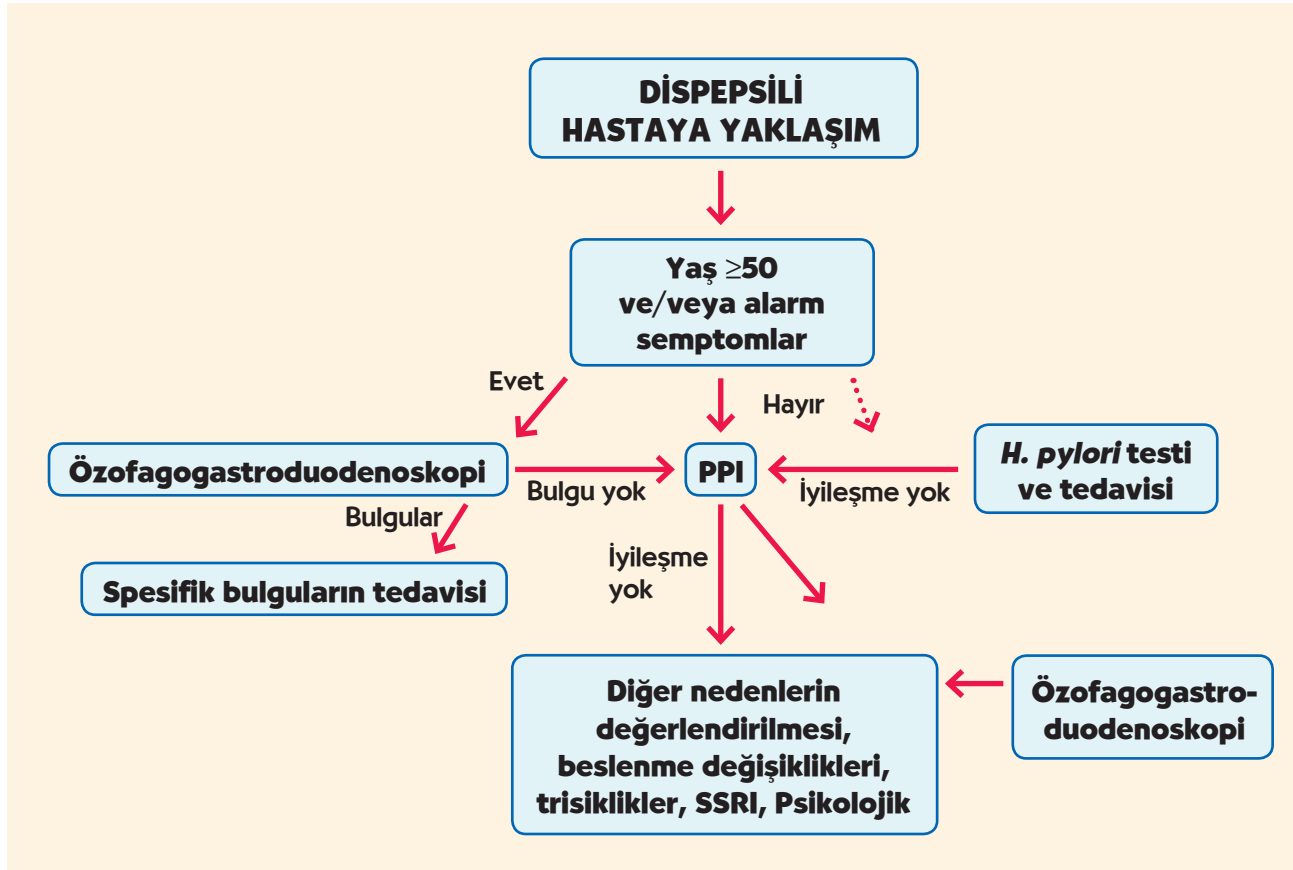
Yukarıda bahsedilen ilaç gruplarıyla tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda ise kanıta dayalı bir öneri vermek mümkün değildir. Çoğunlukla ampirik tedaviler denenebilir. Örneğin kullandığı PPI değişikliği yapmak veya PPI yanıtı ise H2 reseptör antagonistlerine geçmek faydalı olabilir. Literatürde ilaç kombinasyonlarıyla ilgili yeterli çalışmalar bulunma-

maktadır. Proton pompa inhibitörleriyle prokinetik ajanların kombine edilmesi faydalı olabilmektedir. Veya simetikon gibi gaz gidericiler eklenebilir. Simetikon oldukça eski bir molekül olduğu için FD tedavisindeki yerine ait bir çalışma bulunmadık ancak gaz oluşumunu engelleyerek postprandial şikâyetleri engelleyebilir. Eğer ağrı ön plandaysa trisiklik antidepresanların tam doza çıkılması faydalı olabilir veya levosülpirid gibi bir antipsikotik kullanılabilir. Antidepresanlar ve pregalin/gabapentin birlikte kullanılabilir (1,23).

Ülkemizde yakın zamanda kullanılmaya başlanan otilonyum bromür ve simetikon kombine preparatları hakkında kişisel deneyimlerimizi paylaşmanın uygun olduğunu düşünüyorum. Bilindiği üzere otilonyum bromür alt gastrointestinal sistemde, kolonda biriken, lokal etkili ve sistemik emilimi düşük olan bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda özellikle karın ağrısı ve şişkinliğin birlikte olduğu vakalarda etkin olduğu bildirilmektedir. Üst GI etkisi üzerine yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte az miktarda da olsa gastroduodenal dokuda bulunduğu gösterilmiştir. Birlikte olan simetikon özellikle PDS hastalarında faydalı olmaktadır. FD ile İBS birlikteliği varsa bu kombine preparat uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır (36).

### SONUÇ

Şunu unutmamak gerekir ki; FD kronik ve alevlenmelerle giden bir hastalıktır, zaman içinde diğer fonksiyonel hastalıklar eklenebilir. Popülasyon temelli çalışmalarda hastaların %15-20’si aynı şiddette devam ederken, %50’sinde semptomlar kayboluyor, geri kalan %30’da ise semptomlar diğer bir fonksiyonel hastalık tanısı alıyor (37). Güncel FD tedavileri ne yazık ki tatmin edici değildir. Diyet önerileri her hastaya yapılmalıdır, alt tipinden bağımsız olarak PPI tedavisi başlanması uygun bir yaklaşımdır, PDS hastalarında daha az yanıt alınabileceği hatırdaki tutulmalıdır. Hp eradikasyonu sadece %7 hastada FD semptomlarının kaybını sağlamaktadır. Prokinetikler teorik olarak etkili ancak pratikte etkili olmayan ilaçlardır, kullanımda olan domperidon ve metoklopramid yan etkilerine dikkat edilmelidir. Kronik bir hastalık ve diğer fonksiyonel hastalıklarla örtüşmenin fazla olması nedeniyle kombinasyon tedavileri ile başlamak uygun olabilir ancak bu konunun araştırılması gereklidir. FD tedavi algoritması içinde özellikle PPI tedavileri başarısız olduğunda kombinasyon tedavilerinin kullanılması uygundur (Şekil 3).



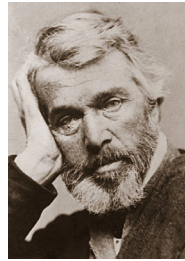
**Şekil 3.** Fonksiyonel dispepsili hastaya yaklaşım ve tedavi algoritması.

## KAYNAKLAR

1. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. N Engl J Med 2015;37:1853-63.
2. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 2006;130:1466-79.
3. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a metaanalysis. Gut 2015;64:1049-57.
4. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. Am J Gastroenterol 2007;102:957-65.
5. 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.
6. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR III, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:985-96.
7. Vakili N, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. Am J Gastroenterol 2013;108:767-74.
8. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. Gut 2008;57:1495-503.
9. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. Neurogastroenterol Motil 2009;21:378-88.
10. Miwa H. Why dyspepsia can occur without organic disease: pathogenesis and management of functional dyspepsia. J Gastroenterol 2012;47:862-71.
11. Tack J, Masaoka T, Janssen P. Functional dyspepsia. Curr Opin Gastroenterol 2011;27:549-57.
12. Oshima T, Toyoshima F, Nakajima S, et al. Genetic factors for functional dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2011;26(Suppl 3):83-7.
13. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med 2001;134:815-22.
14. Koch KL, Stern RM. Functional disorders of the stomach. Semin Gastrointest Dis 1996;7:185-95.
15. Malagelada JR. Functional dyspepsia. Insights on mechanisms and management strategies. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25:103.
16. Talley NJ. Dyspepsia. Gastroenterology 2003; 125:1219.
17. Williams B, Luckas M, Ellingham JH, et al. Do young patients with dyspepsia need investigation? Lancet 1988;2:1349-51.
18. Wiklund I, Glise H, Jerndal P, et al. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? Gastrointest Endosc 1998;47:449-54.



19. Vakil N, Talley N, van Zanten SV, et al. Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:756-61.
20. 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.
21. Talley NJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1753-5.
22. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
23. Mönkemüller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:2694-2700.
24. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:3-15.
25. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2621-6.
26. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.
27. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002096.
28. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001960.
29. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:178-85.
30. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, et al. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329-37.
31. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, et al. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:631-41.
32. Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20:221-33.
33. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, et al. Pharmacological interventions for nonulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD001960.
34. Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-9.
35. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
36. Rychter J, Espin F, Gallego D, et al. Colonic smooth muscle cells and colonic motility patterns as a target for irritable bowel syndrome therapy: mechanisms of action of otilonium bromide. *Ther Adv Gastroenterol* 2014;7:156-66.
37. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643-54.



**THOMAS CARLYLE  
(1795-1881)**

Gençliğimde sanırdım ki hayat bir sevinçtir.  
Yetiştim ve gördüm ki hayat bir çalışmadır.  
Çalıştım ve gördüm ki çalışma bir sevinçtir.