

Dispepsi

Dr. Hicran Deniz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AB Dalı

Dispepsi genel popülasyonun %25'inden fazlasında görülür. Medikal konsültasyonun sık rastlanan sebeplerinden biridir. Muayenehane ziyaretlerinin %5'ini, genel pratikte rastlanan gastrointestinal şikayetlerin %40-70'ini oluşturur. Dispepsi, değerlendirilmesi ve tedavisi çok pahalı bir semptomdur.

1987'de Amerika'da yapılan bir aile çalışmasında her yıl erişkinlerin %2'sine dispepsi için medikasyon verildiği, muayenehane değerlendirmesi ve medikasyonla birlikte maliyetin 1 milyon doları geçtiği tespit edilmiştir ve bu maliyete endoskopi gibi diagnostik girişimler dahil değildir. 1995'de yine Amerika'da dispepsi tedavisi için 1.3 milyon dolarlık reçete yazıldığı tespit edildi ve üstelik buna peptik ülser ve GER tedavisi dahil edildi.

Tanım

Dispepsi; Yunanca kötü, zor anlamına gelen dys ile yine Yunanca bir kelime olan ve sindirim anlamına gelen pepsis kelimelerinin birleşmesiyle oluşan genel olarak sindirim güçlüğü anlamına gelen bir kelimedir.

Özel olarak ise üst abdomene lokalize ağrı, rahatsızlık, şişkinlik, erken doyma, postprandial dolgunluk, bulantı, iştahsızlık, heartburn-yanma, regürjitasyon, geğirme gibi semptomlar dispepsi tanımı içinde yer alırlar. Hastalar bu terimleri hemen hemen hiç kullanmazlar; semptomlarını tanımlamak için rahatsızlık, ağrı, acı, şişkinlik, dolgunluk, yanma ya da hazımsızlık gibi bulanık ifadelerle abdominal semptomlarını tanımlarlar. Halk sağlıkcıları arasında bile dispepsinin tanımı farklıdır. Bir çok klinisyen yanma, regürjitasyon ve hatta alt abdominal semptomlar için bile dispepsi terimini kullanır. Diğer bir çok klinisyen de asla dispepsi terimini kullanmaz; hastanın şikayetinin yerini ve niteliğini kullanmayı tercih eder. Sonuç olarak dispepsi deyince üst gastrointestinal traktusa ait semptomlar anlaşılır. Kısacası dispepsiyi tam olarak tanımlamak aslında imkansızdır.

Dispepsi üst abdomen ya da epigastriumda lokalize rekürren ya da sürekli ağrı ya da rahatsızlık hissidir. Diğer semptomlar şişkinlik, erken doyma, gerginlik, bulantıdır. Retrosternal yanma hissi (heartburn) ve re-

gürğütasyon dispeptik semptomlu hastalarda görülebilir; fakat bu GER için daha spesifik semptomlardır. Dispepsi farklı klinik subgruplara ayrılır:

Ülser-benzeri dispepsi: Üst abdomende, iyi lokalize edilebilen, periyodik epizodlar şeklinde gelen, besin ve antiasitlerle azalan, yemekten önce, açken ve/veya gece meydana gelen bir ağrı ya da rahatsızlık hissi vardır.

Dismotilite-benzeri dispepsi: Üst abdomende yemeklerle artan, iyi lokalize edilemeyen ağrı vardır. Şişkinlik, gerginlik, erken doyma, iştahsızlık, bulantı, postprandiyal dolgunluk, rekürren öğürme ve/veya kusma gibi diğer üst abdominal semptomlar eşlik eder.

Reflu-benzeri dispepsi: Üst abdomende ağrı ve belirgin olmayan heartburn ve/veya regürğütasyon vardır.

Non-spesifik dispepsi: Kategorize edilemeyen dispepsidir.

Bu semptomun katagorize edilmesi tanı ve tedaviye yardımcı olur. Ülser-benzeri dispepsi yüksek ihtimalle peptik ülser hastalığının göstergesidir. Dismotilite-benzeri dispepsi gastroparezisile ilişkilidir.

Dispepsili hastaların %40-80'i iki ya da daha fazla subgruba ayrılabilir fakat bu, tanısal overlap ve konfüzyonla sonuçlanır. Reflü benzeri dispepsi dışında bu subgruplar üst endoskopideki bulguların varlığını ya da natürünü güvenilir bir şekilde önceden söyleyemez, dolayısıyla fonksiyonel ve organik dispepsili hastaları ayırd edemez.

Epidemiyoloji: Dispepsi, erişkin popülasyonda çok yaygındır. Sıklığı popülasyon çalışmasında kullanılan dar ve geniş anlamda dispepsi tanımına bağlıdır. GER dahil edilirse prevalans hızı, dispepsinin abdominal ağrı ve rahatsızlık olarak tanımlanmasına

göre daha yüksektir. Eski çalışmalarda 3-12 aylık gözlemlerde dispepsi prevalansı %23-41, Avrupa ve Amerika'daki erişkin popülasyonda yapılan yeni çalışmalarda %14-26, heartburn ve regürğütasyon dahil edilirse prevalans hızı %32-54'dür. Prevalans kadınlarda daha yüksektir. İlginç bir şekilde yaş arttıkça stabil hale gelir ya da azalır.

Longitudinal çalışmalarda semptomların belirgin bir biçimde fluktuasyon gösterdiği gösterilmiştir. Daha önce dispepsi hikayesi olan hastalarda yeni başlayan semptom insidansı %1-8'dir; bu hastaların 1/3'ü zamanla asemptomatik hale gelmektedir. Semptomların dalgalanma göstermesinin nedeni bilmiyoruz.

Semptomatik hastaların 1/4'ü doktora gitmektedir. Semptomun ciddiyeti, sıklığı, anksiyete, psikolojik stres, psikososyal desteğin yokluğu gibi faktörler hasta başvurusunu etkilemektedir.

Organik dispepsi nedenleri

Bir çok hastalık dispepsiyle ilişkilidir. Belirgin yapısal ya da biyokimyasal anormallik olmadığı fonksiyonel dispepsiden ayrırtı tanısı yapılmalıdır.

Besin intoleransı: Aşırı beslenme ya da spesifik bazı besinlerin (çerez, kola, kahve, alkol) dispepsiyi provoke ettiği bilinmesine rağmen bu düşünce çift kör çalışmalarda desteklenmemiştir.

Bazı besinlerden sakınmanın büyük bir plasebo etkisi vardır.

Besin intoleransında rol oynayan mekanizmalar

- direkt mukozal irritasyon ya da daha önceden olan ülserin irritasyonu
- gastrik distansiyon
- gastrik boşalma ya da intestinal motilite-

Tablo 1: Dispepsi Sebepleri**Gastrointestinal Sistem**

- Peptik ülser hastalığı
- Gastroözafagial reflü
- Gastrik neoplazmalar
- Gastroparezis (diabet, postvagotomi, şkeroderma, kronik intestinal pseudo-obstruksiyon)
- İnfiltratif gastrik bozukluklar (Menetrier sendromu, Crohn hastalığı, eozinofilik gastroenterit, sarkoidoz, amiloidoz)
- Malabsorbtif bozukluklar (celiac hastlığı, laktoz intoleransı)
- Kronik erosiv (varioliiform) gastrit
- Gastrik enfeksiyonlar (CMV, fungal, TB, sifiliz)
- Parazitler (Giardia lamblia, Strongyloides stercoralis)
- Kronik gastrik volvulus
- Kronik intestinal iskemi
- İrritabl barsak sendromu

İlaçlar

- Etanol
- Aspirin / NSAID'lar
- Antibiyotikler (makrolidler, metronidazol)
- Teofilin
- Dijital
- Kortikosteroidler
- Demir, potasyum klorid
- Niasin, gemfibrozil
- Narkotikler
- Kolşisin
- Kinidin
- Östrojenler
- Levodopa

Pankreatobilier Hastalıklar

- Kronik pankreatit
- Pankreatik neoplazma
- Bilier kolik: kolelithiasis, koledokolithiasis, oddi sfinkteri diskinezi

Sistemik Hastalıklar

- Diabet
- Tiroid hastalıkları
- Hiperparatiroidizm
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Gebelik
- Renal yetmezlik
- Koroner iskemi
- İntra-abdominal malignensi

CMV: sitomegalovirus, TB: Tüberküloz, NSAID: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar.

deki değişiklikler

- artmış gaz üretimi
- visseral afferent reseptörlerin direkt stimülasyonu
- malabsorbsiyon
- nadiren gerçek besin alerjisi

Bazı besinler: Bazı spesifik besinler dispepside çok sık suçlanırlar. Yüksek düzeyde asit içeren içecekler, düşük pH'lı yumuşak içkiler, kahve, şarap, diğer alkollü içecekler retrosternal yanmayı artırır; kahve ve belki de GER'ü artırarak ya da motiliteyi stimüle ederek dispepsiyi indükler. Baharatlı besinler (özellikle kırmızı biber ve karabiber) ve %20'den daha fazla alkol içeren içkilerin akut gastrik mukozal hasar yaptığı gösterilmiştir. Kronik alkol kullanımını özellikle sabah belirgin olan dispeptik semptomların sebebi olabilir.

Laktöz malabsorbsiyonu: Avrupalı olmayan kişilerde görülür. Şişkinlik, ağrı, diyare, krampplar ve gazı neden olur.

Abdominal semptomlara laktöz intoleransının katkısı olduğu düşünülen hastaların 1/3'ünde laktöz absorpsiyonu normal bulunmuştur. Laktöz intoleran olgular bile abdominal semptomlarda belirgin değişiklikler olmaksızın günlük 240 ml sütü tolere edebilirler.

İlaç intoleransı: Direkt mukozal toksisite, gastrik motilitedeki değişiklikler, GER'nün artması, idiosenkratik mekanizmalar, eş zamanlı laktöz ya da sorbitol alımı gibi mekanizmalar ilaç intoleransına sebep olur.

Aspirin ve NSAID kullanan hastaların %25'i dispepsiyi provoke ederler. Aspirin ve NSAID'e bağlı dispepsiden çok şikayet eden hastaların %15'i plasebo ile tedavi edilirler. Semptomlarla endoskopik bulgular arasındaki korelasyon zayıftır.

Peptik ülser hastalığı: Peptik ülserlerin çoğu dispepsiyeye neden olurlar fakat dispepsi-

li hastaların çoğunda peptik ülser yoktur. Buna rağmen peptik ülser dispepsili hastada klinisyenlerin aklına ilk gelen hastalıktır. Randomize seçilmiş topluluk çalışmasında dispeptik hastalar arasındaki endoskopik PU (peptik ulcus) prevalansı %8.4, asemptomatik olgularda %3.7'dir. Primer doktoru tarafından üst endoskopi önerilen hastaların 1/4'ünde PU vardır.

Gastrik malignite: Dispepsi yakınmasıyla doktora başvuran hastaların %40'ından fazlasında gastrik maligniteden endişe edilir. Dispeptik hastalar arasında malignensi sıklığı %1.3'tür. Bu hastaların %98'i 45 yaşın üstündedir. Adenokarsinomların %94'ü asemptomatiktir; 5 yıllık sürvi hızı %10'dur. Dolayısıyla dispeptik hastaların 1/10.000'inde potansiyel olarak kür edilebilir gastrik malignensi bulunmaktadır.

GER (Gastroözafagial reflü): Unkomplike GERD'in tipik semptomu heartburn ve regürjitasyondur. Bu semptomlar GER için yüksek spesifite ve yüksek sensitivite taşımazlar. PH monitarizasyonu ya da endoskopik olarak GERD olduğu gösterilmiş hastaların %50'sinde diğer dispeptik semptomlar vardır. GER ve dispepsi semptomları arasındaki bu üst üste binme konfüzyona sebep olur.

Özafagial semptomları olan ve/veya dispepsisi olan hastalarda GER tanısı koydurmaya pH monitarizasyonunun katkısı çok azdır. Yani pH monitarizasyonunun GERD tanısına katkısı çok azdır. Hikaye verenlerin 1/3'ünde tanıya açık bir etkisi olmaz. Bu hastaların yarısı anormal pH monitarizasyonuna sahiptirler. 2/3'ünde %78 sensitivite, %60 spesifite ile GERD tanısı koyulur. Heartburn ya da regürjitasyon belirgin olarak baskın semptom ise (GER olduğu gösterilmiş hastaların %40'ndan azı) tanı güvenli olarak konulabilir.

Dispepsili hastalar arasında GER prevalansını saptamak oldukça zordur. Halk olgularında %12, dispepsili medikal hastalarda % 25 oranında endoskopi ile GER varlığı doğrulanır. Bu endoskopik çalışmalarda saptanan GER prevalansı, GERD'in gerçek prevalansının belirgin olarak altındadır. Normal endoskopisi olan dispeptik hastaların %20'sinde 24 saatlik pH moniterizasyonu ile özafagusun yüksek miktarda asite maruz kaldığı gösterilmiştir.

Pankreatik ve biliyer bozukluklar: Biliyer ağrı; epizodlar halinde gelen, ciddi üst abdominal ağrı ile karakterizedir, sırta ve skapulaya yayılabilir. Akut bir ağrıdır; genellikle hemen tanınır. Buna rağmen biliyer ağrılı stoikal hastalarda ya da dispepsili histerik hastalarda konfüzyona sebep olabilir.

Safra taşları, üst abdominal rahatsızlık, dispne, şişme, yağlı besinlere intolerans gibi kronik dispeptik semptomlara yol açarlar. Erişkinlerde safra taşı ve dispepsinin artmış prevalansına rağmen birçok epidemiyolojik çalışmada dispepsili hastalarda kolelithiasis insidansında artma gösterilmemiştir. Dispepsisi olan kolelithiasis hastaları akut kolesistit gelişimi için artmış risk taşımazlar, dolayısıyla dispepsili hastalara rutin kolelithiasis araştırılması önerilmez ve kolelithiasisli olgularda dispepsi kolesistektomi için bir endikasyon oluşturmaz.

Pankreatik bozukluklar üst abdominal semptomlara neden olur ve bunlara yanlışlıkla dispepsi denir. Akut pankreatit ağrısı ciddi, derin lokalizasyonlu, bulantı, kusmanın eşlik ettiği dramatik bir tablodur. Kronik pankreatitte nöbetler sikildir, üst abdome sirta yayılan besinlerle ağırlaşan sürekli bir ağrı vardır, dispepsinin diğer sebepleriyle kolayca karışır. Pankreas Ca'da hastanın ağrısı yoktur, azdır ya da ağrı nonspesifiktir.

Yaygın olmayan organik nedenler: Parazitler (*Giardia lamblia*, *S. stercoralis*) üst abdominal trakta bulunurlar ve dispepsiye neden olurlar. Gastroparezis bulantı, erken doyma, postprandial abdominal ağrı ve kusmayla kendini gösterir. Çoğu vakada DM, skleroderma, kronik intestinal pseudo-obstrüksiyon, vagotomi, gastrik rezeksiyon gibi bir neden vardır. Kronik gastrik volvulus aralıklı üst abdominal ağrı, şişkinlik, geçirme, öğürme ya da kusma ile prezente olur. İncebarsağın malabsorbtif bozuklukları (celiac sprue) dispepsi ve gaza neden olur. Crohn'un mide ya da incebarsağı tutması üst abdominal semptomlara yol açabilir. İnfiltratif [amiloid, Menetrier sendromu, infeksiyon (tbc, sifiliz, fungal)] durumlarda üst endoskopi ve biopsi gereklidir. Kronik intestinal iskemik klasik periumbilikal abdominal ağrı ve kilo kaybından ziyade postprandial dispepsi ile karakterizedir.

Sistemik bozukluklar: Koroner iskemik epigastriak rahatsızlık yapabilir. Gebelik, ABY, KBY, hipotiroidizm, hipertirodizm vs. de dispepsi nedenidir.

Nonülser dispepsi

Kronik ya da rekürren dispepsili hastaların çoğunda endoskopide fokal ya da yapısal bir sebep bulunmaz. Bu olgular non-ülser dispepsi=nonorganik dispepsi=esansiyel dispepsi=idiopatik dispepsi olgularındır.

Epidemiyoloji: Fonksiyonel dispepsili hasta sayısı organik dispepsili hasta sayısından daha fazladır. Populasyon çalışmaları, yaş, izlem süresi, dispepsi tanımı, araştırma yoğunluğu gibi faktörlere göre prevalans değişir. Hastaların yarısı ya da üçte biri 40 yaşın altındadır. Bunlarda normal endoskopik bulgular ya da nonspesifik duodenit veya gastrit vardır.

Longitudinal izlem yapılmazsa organik sebebi olan endoskopik negatif hastaların çoğu saptanamaz.

Dispepsili 1540 hasta, endoskopik ve radyolojik olarak ayrıca diğer testlerle değerlendirilmiş, bunların %40'ının fonksiyonel dispepsi olduğu görülmüştür.

Semptomatik hastalar 1-5 yıl içinde doktora başvururlar.

Patofizyoloji

Patofizyoloji anlaşılamamıştır. Dispepsinin oddi sfinkteri ve barsağın tamamını içeren fonksiyonel bir bozukluğun parçası olduğuna inanılır. Bu hastaların çoğu İBS, fonksiyonel heartburn, geviş getirme sendromu, nonkardiyak göğüs ağrısı gibi diğer fonksiyonel gastrointesinal bozukluklarla overlap gösterirler.

İBS'lu hastaların %80'inden fazlasında dispepsi vardır; İBS semptomlarının 1/3'ü dispeptiktir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, migren, baş ağrısı, fibromyalji, üriner ya da jinekolojik fonksiyon bozuklukları gibi barsak dışı semptomlarla ortaya çıkabileceğinden semptomlara geniş bir perspektiften bakılmalıdır.

Visseral sensivitede değişiklikler, barsak motilitesi, nörolojik fonksiyondaki değişiklikler, psikososyal şartlar bu hastaların büyük bir çoğunluğunda vardır.

Artmış visseral sensivite: Fonksiyonel dispepsi, nonkardiyak göğüs ağrısı ve İBS'lu hastalarda intralümenal balon inflüasyonu gösterildiği gibi ağrıya karşı artmış visseral sensivite vardır. Fonksiyonel dispepsili hastaların yarısından çoğu distansiyon büyüklüğünün farkında değildirler; kontrol grubundaki kişilerle kıyaslandığında özofagus, mide ve rektumda daha düşük balon volümlerinde ağrı duydukları ra-

por edilmiştir.

Bunlarda barsak sensivitesinde yaygın bir bozukluk olduğu gösterilmiştir. Bu artmış sensivitenin nedeni bilinmemektedir.

Gastrik duvar komplikasyonu, gastrik distomotilite, H.Pylori gastriti ya da somatik ağrı eşliğindeki değişiklikler gibi faktörlerin kutanöz elektrik şoka ve ya da soğuk suda elle immersiyona yanıt normal olduğuna göre katkısı yoktur.

Spinal ya da santral sinir sistemi düzeyinde visseral afferent duyu bir defekt olabileceği hipotezlerden birisidir. Postprandiyal gastrik distansiyon, GER, gastrik boşalma, intestinal kontraksiyonlar ya da gezici motor kompleksler, gaz, baharatlı besinler gibi zararlı iritanların bu hastalarda ağrıyı provoke etmesi mümkündür.

Abnormal gastrik motilite: Fonksiyonel dispepsili hastaların %25-60'ında gastrik motor fonksiyon bozuklukları, %50'sinde gastrik boşalmanın sölid fazında gecikme olduğu (sintiografi ile) gösterilmiştir. Postprandiyal antral hipomotilite ise gastroduodenal manometri ile gösterilmiştir. Vurgulanması gereken noktalardan biri de şudur ki; bu motilite anormallikleri yaygın motilite bozukluklarının bir parçası değildir, mideye izoledir.

Distomotilite benzeri dispepsi gastroparezin prediktörü değildir. Prokinetik ajanlara semptomatik cevap kötüdür. Dispepsi boşalma anormalliklerinin varlığı ya da yokluğu ile korelasyon göstermez. Bu sebeplerin fonksiyonel dispepsi tanı ve tedavisindeki değeri düşüktür. Fonksiyonel dispepsili seçilmemiş hastalarda ve onunla ilişkili semptomları olanlarda bu anormalliklerin gerçek prevalansı bilinmiyor. Fonksiyonel dispepside motilite bozukluklarının sebepleri bilinmemektedir. Fonksiyonel dispepsinin

generalize intestinal dismotilite hastalıklarıyla ilişkisi olmadığından gastroparezis için bilinen bir temeli (diyabet ya da skleroderma) olmayan hastalarda fonksiyonel dispepsi tanısı konmamalıdır. H.Pylori gastrik dismotilite bozukluklarıyla ilişkisizdir, patogeneizde rol oynadığına inanılmaz. Gastrik dolmada azalma, gastrik boşalma hızında azalma olan idiopatik otonom nöropatide vagal tonus anormallikleri suçlanır. Benzer şekilde vagal reflekste bozulma, duodonal distansiyona defektif gastrik relaksasyon cevabı fonksiyonel dispepsili bazı hastalarda gösterilmiştir ve postcibal hipersensiviteye yol açabilir. Fonksiyonel dispepsili hastalarda otonomik disfonksiyonun önemini saptamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gastrik asit hipersekresyonu: Gastrik asit hipersekresyonu fonksiyonel dispepsi nedeni değildir. Bazal ve pik asit salınımı asemptomatik olgular ile H.Pylori enfeksiyonu olanlarda benzerdir. Normal aside artmış 'sensivite' de sağlam bir iddia değildir.

H.Pylori ilişkili gastrit: H.Pylorinin fonksiyonel dispepside rolü vardır. H.Pylori pozitif erişkinlerin 1/3'ünde dispepsi vardır, bunların çoğu asemptomattır. Kronik dispepsi ve H.Pylori birlikteliğinin yüksek prevalansı, bazı hastalarda H.Pylori ilişkili gastritin dispeptik semptomların sebebi olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Akut H.Pylori enfeksiyonu bulantı, kusma, abdominal ağrı gibi geçici semptomlarla yol açsa da kronik H.Pylori enfeksiyonunun dispeptik semptomlardaki rolünü anlayabilmek için infekte kişilerin uzun süreli izlemi gereklidir. Kronik enfeksiyonu olmayıp zamanla dispepsi geliş-

tiren daha önceki asemptomatik olguların relatif oranı için kontrollü verilere ihtiyaç vardır. Bu veriler olmadan sadece kontrollü tedavi çalışmalarından ve popülasyon prevalans çalışmalarından sonuç çıkartılabilir. Fonksiyonel dispepsili hastalar arasında H.Pylori prevalansının yüksek olduğu şeklindeki başlangıç raporları, asemptomatik popülasyonda olduğu gibi dispeptik hastalar arasındaki H.Pylori prevalansının %30 olduğunun gösterildiği kohort çalışmalarıyla çürütülmüştür. H.Pylori eradikasyon tedavisinden sonra fonksiyonel dispepsili hastaların bir grubunda semptomatik düzelmeleri olması bu organizmanın etken rolünü desteklemek açısından yeteri kadar inandırıcı değildir. H.Pylori pozitif hastalar eradikasyon tedavisinden sonra plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin semptomatik düzelmeleri göstermezler.

Aerofaji: Yutulan tüm gazlar üst gastrointestinal trakta gelir. Aşırı gaz, geğirme, şişme, abdominal ağrı ve gaz sancısına yol açar. Aerofaji biliçli ya da bilinçsiz olabilir. Biliçli aerofaji mental hastalıkta ya da retarde kişilerde sıktır. Biliçsiz aerofaji ise iyi tanınmamış bir nedendir. Sık geğiren hastalarda düşünülmelidir. Özafagus ya da mideye yaklaşık 200 ml hava aspire edilmesi, insprium sırasında glottisin kapanması ve özafagal sfinkterin gevşemesi alışkanlığında maladaptasyon vardır, geç çıkarılır. Aerofajinin tanınması oldukça kolaydır. Hastaların eğitilmesi iyi sonuç verir.

Psikososyal faktörler: Hastalarda semptomlar organik, sosyal ve psikolojik faktörlerin kompleks bir etkileşimi ile ortaya çıkar. Fonksiyonel dispepsili hastalarda organik abdominal bozukluk, İBS, anksiyete,

nörotisizm ve depresyon skoru yüksektir. Dispepside akut ve kronik hayat stresinin rolü kesin değildir. Stresin abdominal ağrı, diyare, yorgunluk, baş ağrısı gibi somatik şikayetleri presipite ettiği inandır fakat bu ilişkiyi saptamak güçtür. Stres belki de gastrointestinal motilitede değişiklik, otomatik hiperreaktivite, visseral ağrı eşliğinde azalma yapmaktadır. Stres antral motiliteyi suprese eder.

Değerlendirme

Dispepsili hastada; fonksiyonel dispepside semptomların organik nedenlerden kaynaklanan dispepsiden ayırd edilmesi çok önemlidir. Bunun için uygun klinik değerlendirme (semptomların kronisitesi, şüphelenilen organik hastalığın ciddiyeti, ampirik tedaviye yanıt, hasta anksiyetesi) ve uygun radyolojik, endoskopik ve laboratuvar testlerinin yapılması önemlidir.

Klinik değerlendirme: Fonksiyonel dispepsiyi organik dispepsiden ayırt etmede klinik hikayenin değeri sınırlıdır. Ağrı lokalizasyonu, karakteri, ritmisitesi ve periyodisitesi; besine ya da antiaside yanıt, öğünlerle ilişki, yayılma alanı gibi özellikler ile gastrik ve duodenal ülser, GER, fonksiyonel dispepsi hikayeden ayırd edilebilir. Hikayenin spesifite ve sensitivitesi üst endoskopik bulgular dikkate alındığında düşüktür; hikaye ile tanıya ulaşma oranı sadece %50'dir. Ciddi organik hastalığı gösteren semptomlar, disfaji, kilo kaybı, sürekli ya da ciddi ağrı, ağrının sırta yayılması, rekürren kusma, hematemez, melena, sarılık gibi semptomların ve NSAID ve alkol kullanımının sorgulanması önemlidir. Kronik ve rekürren semptomları olanlarda daha önceki tanısız çalışmalar gözden geçirilmelidir.

Dikkatli fizik muayene organik hastalık bulguları açısından şarttır. Organomegali, abdominal kitle, asit ya da dışkıda gizli kan daha ileri araştırma gerektirir. Tam kan sayımı yapılmalı, rutin elektrolitler ve kalsiyuma bakılmalı, 40 yaşın üstündekilerde KCFT yapılmalıdır. Daha genç kişilerde rutin biyokimyanın kost-effektivitesi tartışmalıdır. Yerine göre TFT, amilaz, dışkıda parazit yumurtası, gebelik testleri gibi bir takım tetkikler gerekebilir.

Üst endoskopi: Dispepsi değerlendirilmesinde ilk seçenektir. Peptik ülser, eroziv özafajit, gastrik Ca direkt olarak görülebilir. Yüksek diagnostik doğruluğu vardır. Mukozal biyopsiler ile H.Pylorinin histolojik değerlendirilmesi sağlanır. Yüksek maliyeti ve olası komplikasyonları ise dezavantajdır. Baryum grafisiyle karşılaştırıldığında tanısız doğruluk daha yüksektir. Radyografi hasta endoskopiye reddediyorsa ya da endosokopi güvenilir olarak yapılamıyorsa tercih edilir.

Dispepsi değerlendirmesinde endoskopinin kullanılması çok tartışmalı bir konudur.

Endoskopi ne zaman yapılmalıdır?

- Alarme edici semptomlar varsa (kilo kaybı, disfaji, ciddi kusma, anemi ya da gaytada gizli kan)
 - Ampirik tedaviden sonra relaps ya da dispepside yetersiz düzelme varsa
 - Semptomlar kötüleşiyorsa ya da sürekli tedavi gerektiriyorsa
 - Ciddi hastalık için açık bulgular varsa.
- 45 yaşın altındaki hastalarda yapılan endoskopilerin 2/3'ü negatiftir. Gastrik Ca ve erosiv özafajit gençlerde nadirdir. Bu hastalarda endoskopinin major rolü peptik ül-

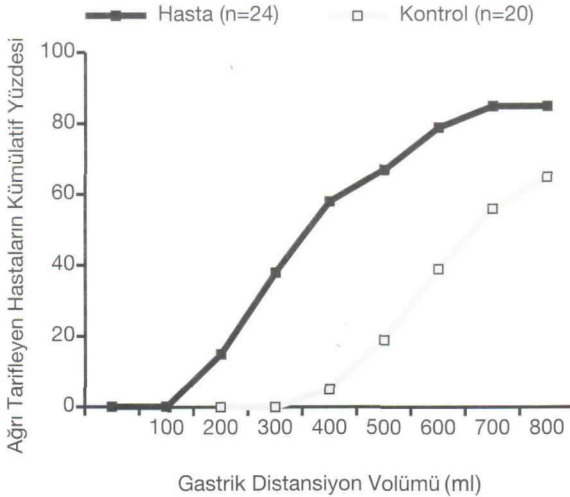
seri saptamaktır ki hasta H.Pylori ile enfekte değilse ve NSAID kullanmıyorsa bu olası değildir. 45 yaşın üstündeki hastalarda dispepsi varsa endoskopi yapılmalıdır. Alarm edici semptomu olan, H.Pylori için serolojisi pozitif olan ya da NSAID kullanan genç hastalara da endoskopi yapılmalıdır.

Diğer çalışmalar: Dispeptik hastada hikaye, fizik muayene, labaratuvar testleri ve üst endoskopiden sonra organik hastalık bulgusu bulunamıyorsa olası tanı fonksiyonel dispepsidir. Hastayı 1-2 hafta içinde tekrar değerlendirmek gerekir. Klinik tabloda progresyon ya da değişiklik olursa ek testler yapılır. Pankreatobilier hastalığın

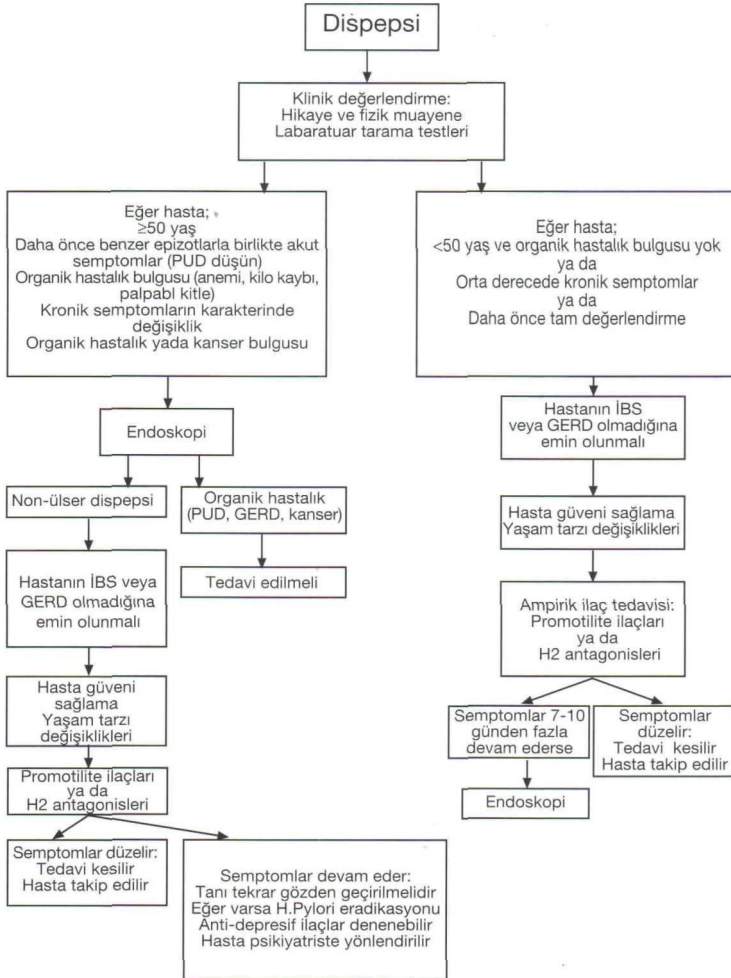
klirik ya da labaratuvar bulguları olmadıkça abdominal USG önerilmez. Benzer şekilde unkomplike dispeptik şikayetleri olan hastalarda abdominal CT'nin değeri çok azdır. Gastrik sintigrafı ve gastroduodenal manometri bulguları medikal tedaviyi etkilemez. Uzun ya da sık kusması olan küçük bir grubun da gastrik motilite bozukluğunu göstermek için kullanılabilir.

Ambulatuvar özafagial pH monitarizasyonu normal endoskopik bulguları olan atipik semptomlu GER hastalarının tanısında kullanılır. GER'den şüphelenen hastalarda anti-reflü rejim daha pratiktir. pH monitarizasyonu seçilmiş vakalara yapılmalıdır. Gastrik sekretuar çalışmalarının dispepsi değeri

Şekil 1: Fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda ve asemptomatik kontrol grubunda intragastrik balon inflasyonu sırasında ağrı oluşumu cevabının kümülatif yüzdesi. Fonksiyonel dispepsili hastalar, artmış visseral sensitiviteden dolayı daha düşük volümlerde ağrı duyarlar. (Lemann, M., Dederling, J.P., Flourie, B., et al. Kronik idiopatik dispepside gastrik distansiyona visseral ağrı cevabının anormal visseral algılanması. *Dig. Dis. Sci.* 36: 1249, 1991.)



Tablo 2: Dispepsili hastalarda alışılmış yaklaşımı gösteren bir algoritma (Talley. Nonülser dispepsi tanı ve tedavisine yeni yaklaşım. Am. Fam. Physician 47:140,1993. PUD: Peptik ülser hastalığı; GERD: Gastroözofageal reflü hastalığı; İBS: İrritabl barsak sendromu)



dirmesinde rolü yoktur. Visseral duyu ölçümleri fonksiyonel dispepsi tanısı için kullanılmaz.

Erken endoskopiye karşı ampirik tedavi:

Endoskopi alarm semptomları olmaksızın dispepsili her hastaya başlangıç presentasyonunda endoskopi yapılmalı mıdır? Ya da antisekretuar ajanlar ve/veya anti H.Pylori tedavisinden sonra relaps ya da düzelme olmaması durumunda mı yapılmalıdır?

1985'de Amerika Doktorlar Birliği ciddi klinik hastalık bulgusu olmayan dispepsili hastalara antisekretuar ajanlarla (H2 reseptör antagonistleri) ampirik tedavi verilmesini ve tedavinin kesilmesinden sonra relapsta ya da 6-8 haftalık tedavi ile semptomlarda düzelme olmaması halinde endoskopi yapılmasını önerdiler. Çünkü endoskopi pahalı ve komplikasyonları olabilen bir tetkiktir; ayrıca bu hastaların %50'sinden fazlası fonksiyonel dispepsidir ve antisekretuar ajanlarla tedavisi mümkündür. Peptik ülser ya da GER antisekretuar ajanlara cevap verir; tanıda gecikme olmaz.

Gastrik malignensi dispepsinin nadir bir nedenidir, antisekretuar tedaviye yanıt vermez, olası kür zaten düşük olduğundan birkaç haftalık gecikme önemli değildir. Böylece dispepsili hastalar gastrik Ca dışında endoskopik bulgulara bakmaksızın antisekretuar ajanlarla efektif bir şekilde tedavi edilebilir. Organik hastalığı olanların çoğunda semptomatik relaps endoskopi gerektirir.

Bu yaklaşım hatalı bulanlar da vardır. Niçin?

- H2 antagonistleri fonksiyonel dispepsi tedavisinde plasebodan çok az iyidirler ve ilk seçenek değildirler. Buna rağmen definitif tanı olmadan çoğu hastaya kronik, pahalı, H2 antagonist tedavisi reçete edilir.

- Fonksiyonel dispepsili hastaların çoğu

plasebo ya da antisekretuar ajanlarla başlangıçta düzelirler; 2/3'ünde 1 yıl içinde semptomatik relaps olur ve endoskopi gerektirir.

- Peptik ülser H2 antagonistlerine kolayca yanıt verir, ampirik tedaviye yanıt vermeyen hastalar hariç peptik ülserin definitif tanısında gecikmeye yol açar.

- Normal endoskopik bulgular endişeyi, semptomatik tedaviye ihtiyacı, ilaç kullanımını azaltmaz.

H.Pylori'nin tanınması peptik ülserle yaklaşımı değiştirdiği gibi dispepsiye yaklaşımı da değiştirmiştir. Dispeptik hastalara H.Pylori için noninvaziv testler yapılır. NSAID almıyorsa ve H.Pylori enfeksiyonu yoksa fonksiyonel dispepsi ya da GER olduğu düşünülerek ampirik tedavi verilir. H.Pylori pozitif ise eradikasyon tedavisi verilir. Hasta H2 antagonist tedavisi ya da H.Pylori tedavisine yanıt vermezse endoskopi yapılır.

Dispepsili hastalarda H.Pylori tedavisine bazı itirazlar vardır:

1. Dispepsili H.Pylori enfeksiyonu olan hastaların çoğunda ülser yoktur ve infekte olmayan hastaların da aynı nedenle semptomları vardır.

2. H.Pylori eradikasyonu ile fonksiyonel dispepsi düzelmez. Böylece H.Pylorili dispeptik hastaların tümü fayda görmeksizin potansiyel yan etkiye maruz kalır.

3. Ülser yoksa rekürren dispepsi hastanın zihnini daha az meşgul eder, oysa ülseri kanıtlanmış hasta semptomlar relaps ettiğinde medikal tedaviye ihtiyaç duyar. Tersine ampirik tedavi uygulanmış H.Pylori pozitif hastalar ülser olup olmadığını, antibiyotik tedavisinin eradikasyonda başarılı olup olmadığını bilmez ve bu durum hasta da anksiyeteye yol açar.

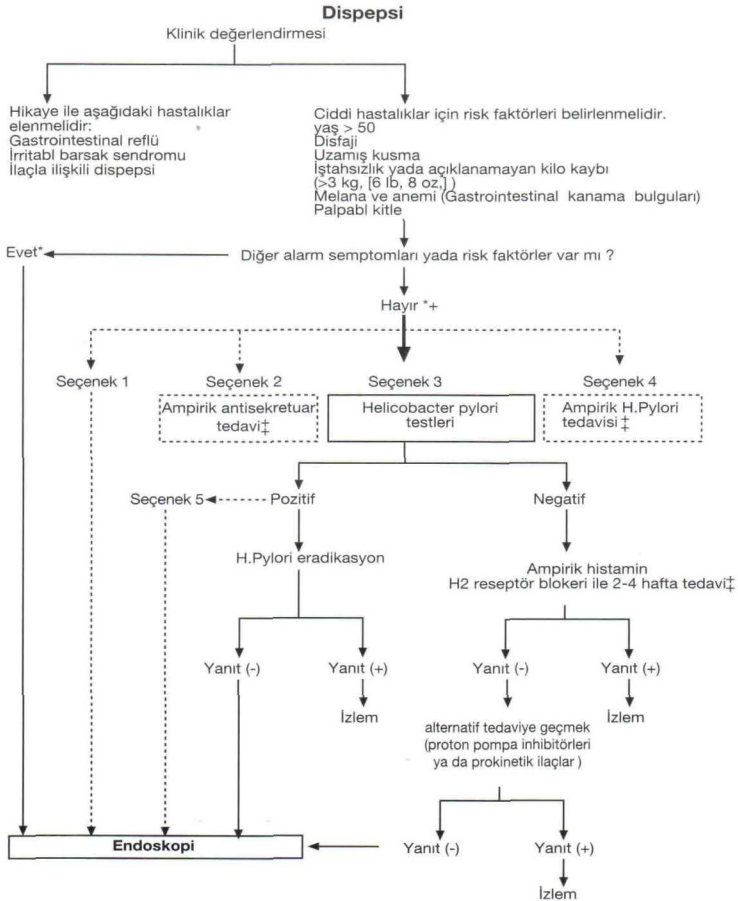
İki kost-efektivite çalışmasında dispepsili hastalarda ampirik tedavi ve başlangıçta en-

Tablo 3:

* Tüm hastalarda tedavi, ülser yapabilen ilaçlardan kaçınma, hastanın güvenini sağlama, stresi azaltma ve sigarayı bırakmayı içerir.

‡ Tüm ampirik tedaviler 6-8 hafta sonra kesilmelidir. Semptom tekrar başlarsa veya devam ederse endoskopi yapılmalıdır.

+ Dispepsinin başlangıç tedavisinde doğru stratejiyi belirlemede kullanılacak seçenekler.



doskopi yapmanın maliyeti karşılaştırıldı.

1. Antisekretuar ilaç tedavisi:
2. Başlangıçta noninvaziv H.Pylori testleri yapılır. Test sonucu pozitif ise antisekretuar ve antimikrobial tedavi ile hasta tedavi edilir. Test sonucu negatif ise antisekretuar tedavi tek başına kullanılır.
3. Başlangıçta noninvaziv H.Pylori testleri yapılır. Pozitif test sonucu olanlara uygun tedavi ve endoskopi yapılır. Negatif test sonucu olanlara antisekretuar tedavi ampirik olarak verilir.
4. Antisekretuar ve antimikrobial tedavi infeksiyonu testle konfirme etmeden herkese verilir.
5. Başlangıçta endoskopi yapılır. Endoskopik bulgular baz alınarak medikal tedavi verilir. Ülser varsa H.Pylori açısından antral biyopsiler alınır.

Çeşitli tedavi stratejileri ile her iki analizde de benzer maliyet bulunmuştur. Başlangıçta endoskopi yapmak ampirik tedaviye göre %75 daha pahalıdır. (sadece ülser tedavisi maliyeti ile karşılaştırıldığında) Daha dikkatli analizlerde, fonksiyonel dispepsi, peptik ülser, GER, gastrik Ca için uygulanan total medikal maliyet ve ampirik tedavi ile başlangıçta endoskopi yapmak arasında önemli fark bulunamamıştır.

Başlangıç endoskopisine karşı ampirik H2 antagonisti kullanılmasını test eden prospektif randomize 400'ün üzerinde çalışma vardır. Bunlar unkomplike dispepsili hastalarda yapılmıştır ve izlem süresi genellikle 2 yıldır. Dispeptik semptomların ciddiyeti ya da prevalansı ya da yaşam kalitesi skorları arasında fark yoktur. Ampirik tedavi edilen hastaların 2/3'ü eninde sonunda endoskopi gerektirmiştir. Bu grupta dispepsiyle ilişkili hasta günlerde doktor ziyareti sayısı iki kat artmıştır. H2 reseptör antagonisti kullanmanın total medikal maliyeti da-

ha yüksek bulunmuş, endoskopi grubundaki %6 ile kıyaslandığında medikal bakımdan memnuniyetsizlik oranı çok daha yüksek (%44) bulunmuştur. Ampirik tedavinin hastada daha fazla endişe, depresyon ve sıkıntı oluşturduğu gözlemlenmiştir. Ampirik Helicobacter taranma ve tedavisini karşılaştıran benzer çalışmalar vardır. Sonuç olarak endoskopi ve ampirik tedavi parasal baskılardan arınmalıdır. Klinik karara ve hastanın isteğine yanıt vermedir. 45 yaşın üstündeki hastalarda organik dispepsi yaygındır; bu hastalara başlangıçta endoskopi yapılmalıdır. Daha genç hastalar için ampirik tedavi daha uygundur.

Tedavi

Fonksiyonel dispepsili çoğu hastada aralıklı ve orta dereceli semptomlar vardır. Refrakter semptomların tedavisi zordur. İyileşmede yetersizlik organik hastalığı düşündürür ve yanlışlıkla test tekrarlanır. Yüksek oranda ilaç plasebosu vardır. Pozitif hasta doktor ilişkisi çok sayıda testi ve farmakolojik girişimi engellediğinden çok önemlidir.

Fonksiyonel bozukluklarda tedavide dikkat edilmesi gereken noktalar vardır:

- Medikal konsültasyon sebebi saptanmalıdır. Korku ve endişe nedenleri araştırılmalıdır.
- Dikkatli sorgulama ile hastanın medikal, sosyal ve aile öyküsü araştırılmalı, kronik semptomlarla ilişkili endişeler ya da akut semptomatik kötüleşmeye yol açan stresler tespit edilmelidir.
- Semptomların nedeni olarak ilaç ya da diyet değişiklikleri dışlanmalıdır.
- Hikaye dinlenmeli, fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın endişesi giderilmeli ve

güven sağlanmalıdır.

- Hasta endişelerini dikkate alarak diagnostik değerlendirme yapılmalıdır. Semptomlarda değişiklik olmadan ya da objektif bulgular saptanmadıkça fazla testten sakınılmalıdır; çünkü bu diagnostik karışıklığa yol açar ve doktora duyulan güveni zedeler.

- Semptomların çoğu rekürren, kronik olduğundan stresle ilişki, yaşam stili modifikasyonları, tetikleyici diyetler, duygusal ve çevresel faktörler ortaya çıkarılmalıdır, bu yaklaşım hastayı tedaviye katar. Kahve, kafein ve aşırı alkol tüketiminden sakınılmalıdır.

- Semptomatik cevap izlenmelidir.
- Psikososyal ve psikiyatrik sorunlar açığa çıkarılmalıdır. Kronik ağrı tedavisi için psikiyatristten yardım alınabilir.

İlaç tedavisi

Histamin reseptör blokerleri: Antiasitler fonksiyonel dispepside etkisizdir. H2 reseptör antagonistleri ise tartışmalıdır. H2 reseptör antagonistine cevap hızı %35-80 plaseboya cevap hızı ise %30-60'tır. Metaanalizlerde H2 reseptör antagonistinin terapotik başarısı %20'nin üzerindedir. Bu başarıya GER'in dahil olması sebep olmuş olabilir.

Proton pompa inhibitörleri (PPI): Reflü benzeri dispepsili hastaların %50'sinde PPI ile semptomatik düzelme sağlanır. Fonksiyonel dispepside PPI ile sınırlı sayıda çalışma vardır, bu hastalarda plasebo başarı oranı %15-35'tir. PPI reflü benzeri semptom yoksa faydasızdır. PPI heartburn ya da regürgitasyonu olan fonksiyonel dispepsili hastalarda faydalıdır, diğer hastalardaki kullanımı tartışmalıdır.

Promotilite ajanları: Umud vericidir fakat geniş multisentrik çalışmalar yoktur. Fonksiyonel semptomları nasıl düzelttikleri kesin değildir. Gecikmiş gastrik boşalması olan fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik motilitede düzelme ya da gastroparezis varlığı ile ilişkisiz olarak semptomatik fayda sağlar.

Cisapride: 5HT4 agonistidir. Myenterik pleksustan asetilkolin salgılatır. Fonksiyonel dispepsili hastalarda %65-90 düzelme sağlar. (Plasebo başarısı: %13-42) Reflü benzeri dispepside H2 reseptör antagonistlerine eşit başarı gösterir; diğer dispeptik semptomlarda daha iyidir.

Dopaminerjik reseptör blokerleri: Domperidon ve Metoclopramide'nin plasebodan daha iyi olduğunu gösteren çok sayıda kontrollü çalışma vardır. Cisapride, Domperidon ve Metoclopramide'nin metaanalizlerde fonksiyonel dispepside plaseboya göre %46 daha fazla terapötik fayda sağladığı gösterilmiştir.

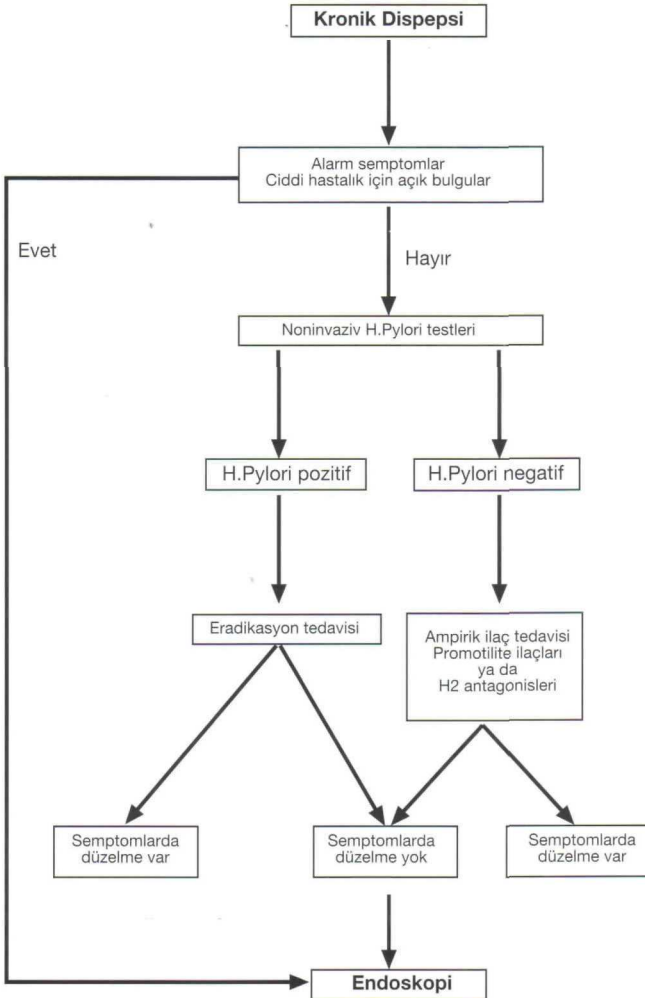
Domperidon ABD'de kullanılmamaktadır. Metoclopramide'nin santral dopinerjik yan etkilerinin fazla olması uzun süreli kullanımını sınırlamaktadır.

Gastrik motiliteyi etkileyen diğer ilaçlar: Motilin agonistleri, CCK-resp. antagonistleri, NO salıcıları fonksiyonel dispepside test edilmemiştir. Bu ilaçlar hakkında kontrollü çalışmalar yoktur.

Afferent visseral duyuyu etkileyen ilaçlar:
Fedotozine: Periferel kappa opioid agonistidir; GI motiliteyi etkilemeksizin visseral nosiseptiflerin eşliğini düşürür.

Somatostatin analogları: Seratonin 5-HT3

Tablo 4: Noninvaziv H.Pylori test sonuçları baz alınarak dispepsili hastalara önerilen tedavileri gösteren algoritma.



antagonistleri intragastrik ve intrarektal balon inflamasyonunda ağrı eşliğini artırır, afferent duyuyu azaltır, fonksiyonel dispepsi hastalarda kontrollü çalışma yoktur.

Trisiklik antidepressanlar: Kronik ağrı sendromu olan hastalar, İBS ve nonkardiak göğüs ağrısı bu ilaçlara yanıt verir.

Diğer ilaçlar: Sucralfate, Misoprostol, pankreatik enzim inhibitörleri ve antispasmodiklerin etkisi gösterilememiştir.

Anti-H.Pylori tedavisi önerilmemektir.

İlaç tedavisi yaşam tarzı önerisiyle semptomları gerilemeyen hastalarda önerilmektedir.

H2 resp. antagonistleri Ranitidin 150 mg, Famotidin 20 mg, Cimetidin 400 mg günde iki kez reflü benzeri dispepside faydalı, diğer dispeptik semptomlarda faydasızdır. Promotilite ajanlardan Cisapride, Metoclopramide 3x10 mg yemeklerden önce kullanılır. Semptomlarda tedavi başladıktan 4 hafta sonra düzelme olmuyorsa tedavi kesilmelidir. Semptomlar tekrarladıkça tedavi verilebilir. Kronik tedavi tartışmalıdır ve sonuçları iyi değildir.

Kombinasyon tedavileri etkisizdir; ayrıca pahalıdır.

Refrakter fonksiyonel dispepside antidepressanlar kullanılabilir. Hasta psikiyatrik hastalık yönünden sorgulanmalıdır. Stress ve relaksasyon tedavileri, meditasyon, yoga, psikoterapi veya davranış tedavileri denenebilir.

Tüm bu açıklamalardan sonra görülmektedir ki fonksiyonel dispepsi hakikaten zor bir konudur ve biz doktorları uğraştırmaya devam edecektir.

Kaynaklar:

- 1) K McQuaid. *Dyspepsia*. In *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*, Feldman M, Scharschmidt BF and Sleisenger MH ed.s, 6th edition, WB Saunders Com Com. Philadelphia, Volume I, 105-117
- 2) Bazaldua OV, Pharm Deprem, Schneider FD. *Evaluation and Management of Dyspepsia*. *American Family Physician* 1999; 60: 1773-1784.