

Fonksiyonel (Nonülser) Dispepsi

FUNCTIONAL (NONULCER) DYSPEPSIA

Yaşar NAZLIGÜL*, Alı UZUNKÖY**

* Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

** Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, ŞANLIURFA

Özet

Fonksiyonel dispepsi, geniş bir semptom dizisine sahip sık rastlanılan bir hastalıktır. Patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Ancak *Helicobacter pylori*, gastrik asit, gastrik motilite bozukluğu, artmış visseral algılama ve bazı psikolojik bozuklukların rolü olduğu düşünülmektedir. Dispeptik hastaların hepsine hemen endoskopi yapılması yerine önce ampirik tedavi öneren otörler olmakla birlikte, bu yaklaşım erken mide malignitelerinin tanısında gecikmeye neden olabileceğinden dispeptik yakınması olan olgularda endoskopiün rutin uygulanması daha uygun olacaktır. Tedaviye mide asidini baskılayıcı ajanlar ve gastrokinetik ilaçlar ile başlanması önerilmektedir. *Helicobacter pylori*'nin mide mukozasından eradikasyonu fonksiyonel dispepsili hastaların semptomlarını ortadan kaldırmamaktadır. Ancak, ileride bazı önemli komplikasyonlara neden olabileceğinden *H.pylori* pozitif hastalara antibiyotik verilebilir. Tedaviye dirençli vakalarda antidepressan ilaçlardan ve psikoterapiden de faydalanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Dispepsi, Endoskopi,
Helicobacter pylori,
H₁ reseptör antagonistleri,
Gastrokinetik ilaçlar

T Klin Gastroenterohepatol 1999, 10:137-141

Üst gastrointestinal sistemden doğan bir grup semptomun karşılığı olarak kullanılan dispepsi, Yunanca dys (kötü) ve pepsis (sindirim) kelimelerinden oluşmaktadır. Kanım üst bölgesinde ağrı ya da huzursuzluk, erken doyma, yemek sonrası şişkinlik, bulantı ve kusma bu semptomların

Geliş Tarihi: 06.03.1999

Yazışma Adresi: Dr.Yaşar NAZLIGÜL
Harran Üniversitesi Araştırma
ve Uyg. Hastanesi
İç Hastalıkları AD, ŞANLIURFA

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10

Summary

Functional dyspepsia is a common disorder with a wide array of symptoms. The pathophysiology of functional (nonulcer) dyspepsia is unclear, although the various factors like *Helicobacter pylori*, gastric acid, gastric motility, psychological abnormalities, visceral hypersensitivity have been suggested. Whether all dyspeptic patients should at least undergo initial endoscopy is controversial. Some authors advise an empirical therapy for patients not having signs or symptoms of an underlying organic disease. Those patients should undergo the endoscopic examination, because this approach may cause delaying in the diagnosis of the early gastric malignancies. Gastric acid suppressing agents and gastrokinetic drugs may be used in the initial treatment of patients with functional dyspepsia. The eradication of *Helicobacter pylori* is also controversial. *H. pylori* positive patients may be treated with antibiotics because of potential complications of the bacterium. In persisting cases, antidepressant agents and psychological treatments may relieve the symptoms.

Key Words: Dyspepsia, Endoscopy, *Helicobacter pylori*,
H₁ receptor antagonists, Gastrokinetic drugs

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:137-141

başlıcalarıdır. Dispepsi prevalansı, endüstrileşmiş ülkelerde %20 ile %40 arasında olmasına karşın, dispeptik hastaların ancak %20-25'i doktora başvurma ihtiyacı duymaktadır, geri kalan çoğunluk kendi kendini tedavi etme yollarını aramaktadır (1-3).

Dispepsinin en önemli organik nedenleri peptik ülser, gastroözofageal reflü ve mide kanseridir (Tablo 1). Hastaların %50'sinde ise yapısal bozukluk yoktur, dispepsi fonksiyoneldir (1).

Fonksiyonel dispepsi (FD) diğer bir ifade ile nonülser dispepside, hastanın semptomlarını açık-

137

Tablo 1. Dispepsi nedenleri (1)

İyptik ülser
Gastroöz.ofagial reflü
Gastroparezi
Gasirik neoplazm
Kolelitiazis
Akut veya kronik relapsing pankreatit
Karbonhidrat malabsorpsiyonlan
Barsak parazitten
İlaç kullanımına bağlı gastrointestinal irritasyon
İskmik bağırsak hastalığı
Abdominal kanser, özellikle pankreas kanseri
Fonksiyonel (nonülser) dispepsi

layacak klinik, biyokimyasal, endoskopik ve ultrasonografik olarak organik bir bozukluk bulunmaz. Semptomlar kesintisiz olabileceği gibi paroksizmal de olabilir. Semptomların süresi üzerinde farklı görüşler vardır. Bazılarına göre en az bir aydır bulunmalı ve bu sürenin %25'ini kapsamalıdır, bazılarına göre de en az üç ay ve haftada en az bir kere tekrarlamalıdır (1,4,5).

II). mevcut semptomların belirli bir hastalığı taklit etmesi gözönüne alınarak sınıflandırılmaktadır. Ülsere benzer dispepsili (ulcer-like dyspepsia) hastalarda açlıkla gelen, yemekle ve anliasiyle geçen, remisyon ve rölapslar yapan epigastrik ağrı baskın semptomdur. Motilite bozukluğunu taklit eden dispepside (dysmotility-like dyspepsia) bulantı, kusma, erken doyma, yemek sonrası şişkinlik ön plandadır. Gastroözofageal reflüye benzeyen dispepside (reflux-like dyspepsia) retrosternal yanma, regürjitasyon major semptomlardır. Bu grupların hiç birine sokulamayan dispeptik hastalar nonspesifik dispepsi başlığı altında toplanır (4-6).

Etiyopatogenez

Fonksiyonel dispepsinin etiyopatogenezi ve fizyopatolojisi yeterince aydınlatılamamıştır. Ancak bazı birliktelikler öne sürülmüştür.

Fonksiyonel dispepsi ve *Helicobacter pylori*

Rokkas ve ark.(7) nonülser dispepsili hastalarda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) prevalansını dispeptik olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar ve postprandial şişkinlik ile *H. pylori* arasında anlamlı bir birliktelik olduğunu belirlemişlerdir. Ancak iyatrojenik olarak enfekte olan

hastalarda kısa süreli akut semptomlar geliştiği, kronik şikayetlere neden olmadığı bildirilmiştir (8).

Blum ve ark.'nın (9) çift-kör, çok merkezli çalışmalarında 164 hastaya omeprazol+antibiyotik, 164 hastaya yalnız Omeprazol 7 gün süreyle verilmiş ve bir yıl sonra semptomların kaybolması veya minimale inmesi tedavinin başarısı olarak değerlendirilmiştir. Her iki gruptaki tedavi başarıları istatistik olarak benzer bulunmuştur (%31, %26).

McCull ve ark.'nın (10) çalışmalarında 160 hastaya omeprazol+antibiyotik, 158 hastaya yalnız Omeprazol 2 hafta süreyle verilmiş; bir yıl sonra semptomların kaybolması veya minimale inmesi *H.pylori* eradikasyon tedavisi alan grupta %21 olurken yalnız Omeprazol alan grupta %7 ($p<0.001$) olmuştur.

Blum ve ark. ile McCull ark.'nın çalışmaları benzer, ancak bazı farklılıkları da mevcut. Blum ve ark. retrosternal yanmayı dispepsi semptomlarına dahil etmezken McCull ve ark. dahil etmişlerdir. Semptomların şiddetinin değerlendirilmesinde Blum ve ark. Likert skalasını kullanırken diğer araştırmacı grup Glasgow Dyspepsia Severity Score'ünü kullanmışlardır.

Yukarıdaki her iki çalışmada da bakterinin eradikasyonu, *H. pylori* pozitif nonülser dispepsili hastaların %70'inden fazlasında semptomlara etkili olamamıştır. Bu durum, fonksiyonel dispepsili hastaların pek çoğunda *H. pylori*'nin patofizyolojik bir rolü olmadığını göstermektedir.

Nonülser dispepsili hastalardaki ve asemptomatik bireylerdeki *H. pylori*'nin nonpatojen veya daha az virulan olabileceği de belirtilmektedir (11).

Fonksiyonel dispepsi ve mide asidi

Fonksiyonel dispepsili hastalar asidi baskılayıcı tedavilerden fayda görmekteirler (12). FD'li hastaların ülser benzeri ve reflü benzeri alt gruplarında sırasıyla hastaların %40 ve %54'ünde Omeprazol ile semptomların tamamen kaybolduğu, dismotilite benzeri alt grubunda plasebo ile benzer sonuçlar alındığı bildirilmektedir (13). Misra ve Broor (14) nazogastrik sonda ile nonülser dispepsili 50 hastaya ve 25 sağlıklı bireye 0.1 N HCl asit verdiklerini, hastaların %22'sinde ağrı oluştuğunu ve 0.1 M NaHCO₃ infüzyonu ile hemen geçtiğini,

konirollerin ise hiç birinde ağrı oluşmadığını bildirmektedirler. Gastrin salgılatıcı peptit ile yapılan stimülasyonla H. pylori (+) FD'li hastalar, H. pylori () ve (-) sağlıklı kontrolcrden daha fazla asil sekrec etmişlerdir (15). Diğer taraftan FD'li ve hipersekresyonlu bir grup hastaya vagotomi uygulanmış, asit sekresyonu azalmasına rağmen bazı hastaların semptomları sebat etmiştir (16). Hepsinde olmasa da bazı nonülser dispepsili hastalarda artmış asiditeden ya da aside karşı artmış sensitiviteden söz edilebilir.

Fonksiyonel dispepsi ve gastrik dismotilite

Sintigrafi ve elektrogastrografi ile FD'li hastaların %25-60'ında gastrik boşalmada gecikme saptanmıştır (1,17). Takayasu ve ark. (18) gastrik boşalmada gecikme sıklığını nonülser dispepsili hastaların genelinde %41.1, dismotilite benzen alt grubunda %58.1 olarak bildirmişlerdir.

FD'li hastaların %40'ında proksimal gastrik rölaksasyonun yetersiz olduğu, yetersiz rölaksasyonun da erken doymaya, şiddetli vakalarda kilo kaybına yol açtığı bildirilmektedir (19).

Fonksiyonel dispepsi ve psikiyatrik bozukluklar

Anksiyete, depresyon ve nörotizm nonülser dispepsili hastalarda diğer gastroenteroloji hastalarından daha siktir (4,20). Etiyolojisinde psikolojik faktörlerin ya da psikiyatrik bozuklukların olabileceği belirtilmektedir (21,22). Ancak psikiyatrik bozuklukların eşlik etmesi ya da etiolojisinde psikolojik faktörlerden söz edilmesi, fonksiyonel dispepsinin tamamen psikosomatik orijinli olduğu anlamına gelmez (8).

Bazı fonksiyonel dispepsili hastalarda, artmış visserai hipersensitivite-abartılı algılama mevcuttur. Bu hastalar, mide ve bağırsaklarındaki basınç ya da gerilmeye karşı artmış bir ağrı hissine sahiptirler (23,24).

Tedavi Stratejileri

Dispepsinin peptik ülser, gastroözofageal reflü, gastrik malignité gibi önemli organik nedenleri olduğundan her dispeptik hastaya endoskopik inceleme yapılmalı mıdır? Bu sorunun cevabı tartışmalıdır. Bazı yayınlarda, komplike olmamış olgularda H₂ reseptör antagonisti veya prokinetik

ilaçlarla ampirik tedavi başlanması, tedaviye cevap yeterli değilse daha sonra özofagogastroduodenoskopi yapılması önerilmektedir (25,26). Ancak, bu yaklaşım mide malignitelerinin erken tanısında gecikmeye neden olabileceğinden endoskopik incelemeye öncelik verilmesi daha uygundur. Hastanın semptomları 40-45 yaşlarından sonra başlamışsa ya da ilerleyici disfaji, anemi, gastrointestinal kanama, rekürren kusma, kilo kaybı varsa endoskopi mutlaka başlangıçta yapılmalıdır. Kanser korkusu içinde olan hastalara da rahatlatmak amacıyla tedavi öncesinde endoskopik tetkik uygulanabilir (1-3,25,26).

Fl. pylori ile FD arasında, peptik ülserdckine benzer nedensel bir ilişki ortaya çıkmamıştı göre bu bakteriye yönelik teşhis ve tedavi yöntemleri kullanılmalı mıdır? Nonülser dispepsili hastalarda antibiyotik tedavisini tasvip etmeyen yayınlar (5,27) olmakla birlikte, yaygın olan görüş eradikasyon lehinedir. H.pylori ile inflame mukozada atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve malign neoplaziye giden değişiklikler olabilir. Eradikasyon tedavisi ile malign neoplaziye giden olaylar zinciri kırılabilir olduğundan H. pylori pozitif FD'li hastalarda antibiyotik tedavisi makul bir stratejidir (1-3,28). Endoskopik inceleme yapılmayan hastalarda noninvaziv ve ucuz bir yöntem olan serolojiden faydalanılabilir (29).

Etiyopatogenezi gibi tedavisi de net olmayan fonksiyonel dispepsinin ilk basamak tedavisinde sıklıkla antasitler, H₂ reseptör antagonistleri ve gastrokmetik ilaçlar kullanılmaktadır. Antasitler ağrıyı daha çabuk rahatlatmakta, H₂ reseptör antagonistleri ise daha uzun süre etkili olmaktadır (12). H₂ reseptör antagonistleri ile tedavi süresi 2 haftadan az olmamalıdır (6). Metoklopramid, domperidon, sisapnd fonksiyonel dispepside kullanılan gastrokinetik bileşiklerdir. Gastroözofageal reflü benzeri ve dismotilite benzeri semptomları rahatlatmakta H₂ reseptör antagonistlerine üstün oldukları bildirilmektedir. Sisaprid metoklopramide eşdeğer ya da daha etkili olup yan etkileri daha azdır; yemeklerden 15 dakika önce alınması biyoyararlanımını artırır (31-32).

Talley ve ark. (13) omeprazol ile ülser benzeri ve reflü benzeri alt gmlarında plasebodan daha iyi (sırasıyla %40, %54), dismotilite benzen alt

grubunda ise plaseboyla benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Anti-sekretuar ve gastrokinetik ilaçlardan yeterince faydalanamayan hastalarda anti-depresan ilaçlar ve psikoterapiden de faydalanılabilir (20,24,33).

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Parkin HR. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1376-81.
2. Rabeneck L, Wray NP, Graham DY. Managing dyspepsia: what do we know and what do we need to know? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 920-4.
3. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R, Corinaldeni R. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 1): 21-3.
4. Bennett EJ, Piesse C, Palmer K, Badcock C-A, Tennant CC, Kellow JE. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut* 1998; 42: 414-20.
5. Övünç O. Non ülser dispepside *Helicobacter pylori* infeksiyonunun rolü. In: Özden A ed. *İşte Helicobacter pylori Gastrit Peptik Ülser*. Ankara: Türk Gastroenteroloji Demeği 1995: 27-32.
6. Lamers CBHW. Closing remarks functional dyspepsia: where do we stand? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(Suppl. 200): 96-7.
7. Rokkas T, Pursey C, Uzocchina E, Dorrington L, Simmons NA, Filipe MI, Skiden GE. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1149-52.
8. Talley NJ. The role of *Helicobacter pylori* in nonulcer dyspepsia. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 153-67.
9. Blum AL, Talley NT, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberod A, Theodors A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
10. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
11. Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Singh PA. Point prevalence of peptic ulcer and gastric histology in healthy Indians with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1487-91.
12. Netzer P, Brabetz-Hofliger A, Brundler R, Flogerzi B, Husler J, Halter F. Comparison of the effect of the antacid Rennie versus low-dose H₂-receptor antagonists (ranitidine, famotidine) on intragastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 337-42.
13. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, Kordecki H, Schmid V. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-56.
14. Misra SP, Broor SL. Is gastric acid responsible for the pain in patients with essential dyspepsia? *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 624-27.
15. El-Omar E, Penman I, Ardill JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut* 1995; 36: 534-8.
16. Misiewicz JJ. Dyspepsia. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: WB Saunders Company. 1993: 572-9.
17. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterol* 1996; 110: 1036-42.
18. Takayasu H, Harasawa S, Miwa T, Yamada Y. Investigation of gastric function and prevalence of *Helicobacter pylori* in non-ulcer dyspepsia. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1993; 90: 74.3-54. Abstract.
19. Tack J, Peissevaux FI, Cotilic B, Caeneel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterol* 1998; 115: 1346-52.
20. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders. *Psychoter Psychosom* 1994; 61: 4-24.
21. Hui WM, Shiu LP, Lam SK. The perception of life events and daily stress in nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 292-6.
22. Creed F, Guthrie E. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 1991; 100: 1154-55.
23. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 814-22.
24. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 160-5.
25. Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Lock KM. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in Asia-Pacific region: First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 335-53.
26. Pound SE, Heading RC. Diagnosis and treatment of dyspepsia in elderly. *Drugs Aging* 1995; 7: 347-54.
27. Sonnenberg A. Cost-benefit analysis of testing for *Helicobacter pylori* in dyspeptic subjects. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1773-77.

28. El-Omar EM, Oien K, El-Nijumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, Williams C, Ardill JES, McColl KIEL. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. Gastroenterology 1997; 113: 15-24.
29. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 1997; 1KSuppl. 1): 11-20.
30. Farup PG, Wetterhus S, Osnes M, Ulshagen K. Ranitidine effectively relieves symptoms in a subset of patients with functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 755-9.
31. Archimandritis A, Tzivras M, Fertakis A. Cisapride, metoclopramide, ranitidine in treatment of severe nonulcer dyspepsia. Clin Ther 1992; 14: 553-61.
32. Barone JA, Jessen LM, Colaizzi JL, Bierman RH. Cisapride: a gastrointestinal prokinetic drug. Ann Pharmacother 1994; 28: 488-500.
33. Mee K, Kanazawa F, Hosoi M, Kinukawa N, Kubo C. Treating nonulcer dyspepsia considering both functional disorders of the digestive system and psychiatric conditions. Dig Dis Sei 1998; 43: 1241-47.