

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**DİSPEPTİK SEMPTOMLARI OLAN VE HELİCOBAKTER
PYLORİ POZİTİF SAPTANAN HASTALARDA
HELİCOBAKTER PYLORİ ERADİKASYONUN
DİSPEPTİK SEMPTOMLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Zafer TERZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. MURAT MUHİP HARPUTLUOĞLU**

MALATYA - 2011

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlığı eğitim süresi boyunca yetişmemde desteklerini esirgemeyen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Hülya TAŞKAPAN hocamız olmak üzere diğer İç Hastalıkları ABD bünyesinde bulunan hocalarımıza, yoğun çalışmaları arasında tez danışmanlığımı yapan ve bana her konuda desteklerini esirgemeyen sayın Doç. Dr. M. Murat Muhip HARPUTLUOĞLU hocamıza, tezimin istatistik kısmının hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU hocamıza, rotasyon eğitimimdeki katkıları nedeni ile Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL hocamıza, bütün güzellikleri ve zorlukları birlikte paylaştığım uzmanlarım, asistan arkadaşlarım ve tüm İç Hastalıklarının Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca uzun ve zahmetli geçen Tıp eğitimim ve asistanlık hayatımın tüm aşama ve zorluklarında bana her türlü desteği veren, bana güvenen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme, gösterdiği sabır, anlayış ve destek için hayat arkadaşım Aslı TERZİ' ye ve oğlum Emre TERZİ' ye çok teşekkür ederim.

Dr. Zafer TERZİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOD	33
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	41
6. ÖZET	46
7.SUMMARY	47
8. KAYNAKLAR.....	48

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1 : Dispepsi ile birlikte olabilen organik hastalıklar	4
Tablo 2 : Fonksiyonel dispepside tanı kriterleri	5
Tablo 3 : Fonksiyonel dispepsi alt gurupları için tanı kriterleri	6
Tablo 4 : Dispeptik semptomlar ve tanımları	7
Tablo 5 : Fonksiyonel Gastroduodenal hastalıklar	7
Tablo 6 : Dispepside alarm semptomları	13
Tablo 7 : Fonksiyonel dispepside araştırma amaçlı incelemeler	16
Tablo 8 : Ülkemizdeki sağlıklılılardaki Hp sıklığı	23
Tablo 9 : H.Pylorili hastaların H.Pylori tanısı için yapılan testlerin sensitivite ve spesifitesinin karşılaştırılması	31
Tablo 10 : Modifiye Glaskow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması	35
Tablo 11 : Cinsiyet dağılımı.....	36
Tablo 12 : Cinsiyete göre Hp dağılımı.....	37
Tablo 13 : Hasta sayısının yaşa göre dağılımı.....	38
Tablo 14 : Yaş aralıklarına gör Hp durumu	38
Tablo 15 : Dispepsi tanılı Hp pozitif ve Hp negatif olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki skorların paired T-test ile azalma oranları	40
Tablo 16 : Dispepsili hastalarda Hp eradikasyon tedavisi çalışmaları	42

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil No

Sayfa No

Şekil 1 : Fonksiyonel dispepside öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar	8
Şekil 2 : Yeni başlangıçlı dispepsi olgularının değerlendirilmesi	15
Şekil 3 : H. Pylori	20
Şekil 4: Helicobacter agar ve Kanlı agarda Hp kolonileri	21
Şekil 5 : H.pylori'nin Dünyada görülme sıklığı	22
Şekil 6 : Ülkemizde 2002 yılında Dispeptik olgularda birinci basamakta Hp görülme sıklığı	23
Şekil 7: H. Pyloriye bağlı gastrik hasar oluşumu	27
Şekil 8: Üre nefes testi	28
Şekil 9: Genta, Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile H. Pylorinin tesbiti görülüyor	29
Şekil 10: H.pylori tarafından ürenin hidrolizi	30

KISALTMALAR

GÖRH	: Gastroözafagial Reflü
PDS	: Postprondiyal Distres Sendromu
EAS	: Epigastrik Ağrı Sendromu
FD	: Fonksiyonel Dispepsi
İBS	: İritabl Barsak Sendromu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HP	: Helicobakter Pylori
NSAİİ	: Non Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
USG	: Ultrasonografi
H2RA	: Histamin 2 Reseptör Antagonisti
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
5-HT3	: 5 Hidroksi Triptamin 3
LPS	: Lipopolisakkarid
PAF	: Platelet Activating Faktör
İL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
Hsp	: Isı Şok Proteini (Heat Shock Protein)
Cag A	: Cytotoxin Associated Gen A
Vac A	: Vacuolating Cytotoxin A
Ig	: İmmunglobulin
HpSA	: Helicobakter Pylori Stool Antigen
LAP	: Lenfadenopati

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi, üst karın odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır . Tüm ülkelerde görülme oranı yüksek olup batı toplumunda yetişkinlerin %50'sine yakınında görülmektedir . Dispepsili hastaların büyük çoğunluğunda semptomlara yol açabilecek peptik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), maligniteler gibi organik bir sebep bulunamaz.

Dispepsi etiyopatogenezinde öne sürülen birçok mekanizma olup hangisinin daha etkili olduğu tartışmalıdır. Çevresel faktörler (diyet, sigara, alkol, çay, kahve, NSAİİ vb.), gastrik asit sekresyonu, gastrointestinal asırı duyarlılık, gastroduodenal motilite bozukluğu, H. pylori, geçirilmiş enfeksiyonlar, duodenal enflamasyon, otonomik disfonksiyon, hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık ve psikososyal faktörler öne sürülen başlıca mekanizmalar olup hangisinin daha etkin rol oynadığı bilinmemektedir.

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi T.Ö.T.M Gastroenteroloji polikliniğine başvuran dispeptik semptomları olan ve Helikobakter Pylori pozitif saptanan hastalarda Helikobakter Pylori eradikasyonun dispeptik semptomlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

DİSPEPSİ :

Dispepsi Grekçe kökenli olup; dys: zor, zorluk, kötü anlamına; pepsis ise pişirmek sindirmek anlamına gelmektedir (1, 2). Dispepsi, kelime anlamı olarak sindirim güçlüğüne ifade etmekle birlikte, epigastrik bölgede olan farklı semptomları bir başlık altında incelemek için hekimler tarafından kullanılan bir terimdir. Dispepsi bir hastalık olmaktan çok semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karsımıza çıkmaktadır. Hasta tarafından tanımlanması zor olduğu gibi hekim tarafından da anlaşılması güç bir sağlık sorunudur. Hastaların tanımladığı ve epigastrik bölgeye yerleşik bu yakınmalar arasında ağrı, yanma, şişkinlik, hazımsızlık, geğirme ve bulantı gibi semptomlar yer alır. Dispepsinin son tanımı üst karına odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak yapılmıştır (3).

Dispepsi daha önce de belirtildiği gibi epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, epigastrik dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, çabuk doyma, epigastrik huzursuzluk-sıkıntı, bulantı-kusma, geğirme, flatulans ve bazen ağızda kötü tat gibi üst gastrointestinal sisteme ait olarak kabul edilebilecek semptomları içermektedir (4, 5). Dispepsideki semptomlar (ağrı, şişkinlik, yanma ve huzursuzluk) epigastrium bölgesinde görülmektedir. Sağ ve sol hipokondriumdaki ağrı (yada huzursuzluk) dispepsi tanımına girmemektedir (6). Dispepside yukarıda bildirilen semptomlardan bir veya birden fazlası mevcut olabilir. Semptomlar yemek ile ilişkili olabileceği gibi ilişkisiz de olabilmektedir. Bu semptomlar modern tıbbın olanakları ile ortaya konulabilen spesifik lezyonlardan ileri geliyorsa buna organik dispepsi, sorumlu olarak fokal veya sistemik bir hastalık bulunamamış ve etiyolojisi karanlıkta kalmış ise fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilir (3).

Dispeptik semptomlar devamlı veya tekrarlayıcı özellikte olabilir, yakında başlamış olabileceği gibi aylar ya da yıllardan beri de mevcut olabilir. Bu nedenle semptomların süresi, dispepsi tanımında temel bir unsur değildir (1,3) . Ancak çalışmalarda hasta guruplarındaki türdeşliği sağlanabilmesi için belirli bir süre tercih edilebilir (6). Retrosternal ağrı (kalp dışı göğüs ağrısı) dispepsi tanımı dışında tutulmalıdır. Retrosternal yanma GÖRH'nın semptomudur. Tüm bu nedenlerle retrosternal ağrı ya da yanma dispepsi semptomu değildir (1, 3).

Epidemiyoloji:

Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunlarından biridir. Tüm ülkelerde görülme oranı yüksektir. Genel popülasyonda yapılan anketlere dayalı prevalans çalışmalarında toplumun yaklaşık 1/3'ünün her yıl kronik veya tekrarlayıcı epigastrik ya da karın ağrısı veya rahatsızlık sorununu yaşadığı ortaya çıkmaktadır. Bu kadar sık rastlanan bir hastalığın tedavi maliyeti de oldukça yüksek olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri' de dispepsi için yazılan ilaçların tutarı, yılda 1.3 milyar doları geçmektedir (7).

Birinci basamak sağlık kuruluşlarına ve gastroenteroloji polikliniklerine başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını dispepsi oluşturmaktadır (8). Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların %5'i dispepsi nedeni ile başvurmaktadır (1, 7, 9). Buna karşılık gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %40-60'ı dispepsi nedeniyledir (7, 9). Toplumda dispepsi insidansı ise %1 kadardır. Yani her yıl toplumun %1'i ilk kez dispepsi semptomları ile tanışmaktadır. Dispeptik popülasyonda %1 oranında da semptom kaybı görülmekte, böylece prevalans sabit kalmaktadır (10).

Değişik toplumlarda dispepsi prevalansının % 25–50 arasında değiştiği bulunmuştur (3, 11). Dispepsi prevalansı İngiltere'de % 26-41 (12, 13), ABD'de % 26 (14), diğer batı ülkelerindeyse % 25-40'tır (15). Ülkemizde 3543 olguda yapılan anket çalışmasında olguların %30,8'inde dispepsi semptomları saptanmış ve 6 aylık dispepsi prevalansı %62,2 bulunmuştur (16). Türkiye'de en son yapılan epidemiyolojik bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (17).

Dispepsili olguların çoğu sikayeti nedeniyle doktora başvurmamaktadır. Tüm olguların sadece % 10-25'i doktora gitmekte diğerleri ise kendi kendilerini tedavi etmektedirler (13, 18, 19).

Organik Dispepsi :

Yapılan tetkikler sonunda organik lokal veya sistemik bir hastalığın varlığı ortaya konmuş ise organik dispepsi olarak değerlendirilir. Dispepsili hastaların yaklaşık yarısında organik sebepler bulunur (20). Ayrıca metabolik hastalıkların, bazı ilaçların ve toksik maddelerin neden olduğu olgular da bu grupta ele alınır. Organik dispepsiye yol açan ve günlük pratikte sık karşılaşılan hastalıklar kısaca Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Dispepsi ile birlikte olabilen organik hastalıklar (75)

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları • Mide ülseri (MÜ)- Duodenal ülser (DÜ) • GÖRH • Safra yolları ve pankreatik hastalıkları • Mide, pankreas ya da kolon kanseri • Malabsorbsiyon sendromları • Midenin infiltratif hastalıkları • Barsak anjinası	Metabolik Hastalıklar • Diabetes Mellitus • Hiper-hipotiroidi • Hiperparatiroidi • Kronik böbrek yetmezliği
İlaçlar • Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin • Oral antibiyotikler • Teofilin, demir, digital preparatları • Alendronat, orlistat, akarboz	Diğerleri • İskemik kalp hastalığı • Kollajen doku hastalıkları • Karın içi maligniteler • Ailevi Akdeniz ateşi • C₁ esteraz eksikliği

Fonksiyonel Dispepsi :

Gastroduodenal bölgeden kaynaklandığı düşünülen, herhangi organik, sistemik ya da metabolik bir nedene bağlı olmayan ve karın üst bölgesine ait semptomların varlığı ile tanımlanan klinik bir sendromdur (21). Dispepsili hastalar araştırılıp sık rastlanabilen peptik ülser, GÖRH ve malignite gibi organik hastalıkların olmadığı görüldüğünde bu duruma non-ülser dispepsi ya da fonksiyonel dispepsi denilmektedir (3). Dispepsili hastaların % 66’sını (%27-83) fonksiyonel dispepsi olguları oluşturmaktadır (22). Görüldüğü gibi fonksiyonel dispepsi bir dışlama tanısıdır (8) .

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 38,4±12,8 olan, dispeptik semptomlarla başvuran 98 olgunun endoskopik muayenesinde %32,6 gastrit, %23,4 duodenal ülser, %2 gastrik ülser ve %41,8’inde normal bulgular saptanmıştır (23).

Çeşitli yazarlar tarafından farklı tanımlamalar yapılmış olmasına rağmen en son 2006 yılında yapılan Roma III toplantısında fonksiyonel dispepsinin tanı kriterleri Tablo 2’de belirtilen şekilde tanımlanmıştır (25).

Tablo 2. Fonksiyonel Dispepside tanı kriterleri (Roma III) (25)

1. Aşağıdaki kriterlerden birinin veya daha fazlasının, tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam ediyor olması gereklidir.
• Rahatsız edici postprandiyal dolgunluk • Erken doyma • Epigastrik ağrı • Epigastrik yanma
2. Bu semptomları açıklayabilecek yapısal bir hastalık kanıtının üst GİS endoskopisi dahil yapılan tetkiklerde olmaması gereklidir.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda semptomların çok heterojen olması nedeniyle bu hastalıkların sınıflamasının yapılması oldukça güçtür. Yaklaşık 30 yıldır bu hastalıklar için tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde bu hastalıklar, sonuncusu 2006'da yayımlanan Roma III tanı kriterlerine (20) göre tanımlanmaktadır. Roma I ve Roma II kriterlerinde dispepsi üst abdomene lokalize ağrı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanmıştır ve reflü semptomları dispepsi tanımından dışlanmıştır (24). Literatürde yeni kanıtların ortaya çıkması bu kriterlerin de güncellenmesini gerekli kılmıştır. Roma III panelinde fonksiyonel dispepsi tanımında süre ve kriterler ile ilgili değişiklikler yapılmıştır. Tanı için semptomların en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır aktif olması önerilmiştir. Tanı kriterleri değiştirilen FD'nin alt grup tanımları da değiştirilmiştir. Yeni tanımlanan FD alt grupları; *postprandiyal distres (sıkıntı) sendromu* (PDS) ve *epigastrik ağrı sendromu* (EAS)'dur. Bu yeni gruplar Roma II kriterlerinde bulunan 'dismotilite benzeri dispepsi' ve 'ülser benzeri dispepsi' grubuna benzerdirler. Ancak yeni tanımlamada daha çok fizyolojik olarak desteklenen semptom özellikleri dikkate alınmıştır (25). Yeni tanımlanan bu grupların önemleri araştırılmaktadır. Alt grupların her biri için de tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (26).

Tablo 3: Fonksiyonel Dispepsi alt grupları için tanı kriterleri (Roma III) (26).

-
1. **Postprandiyal Distres (sıkıntı) sendromu:** Aşağıdakilerden biri ya da daha fazlasını içermelidir.
 - Haftada en az birkaç kez, normal ölçülerde bir öğün sonrası rahatsız edici dolgunluk olması,
 - Haftada en az birkaç kez, alışlagelmiş bir öğünden sonra erken doyma olması.Destekleyici kriterler: i. Üst karında şişkinlik veya yemek sonrası bulantı veya aşırı geğirme olabilir.
ii. Epigastrik ağrı sendromu eşlik edebilir.
 2. **Epigastik Ağrı Sendromu:** Aşağıdakilerden hepsini içermelidir.
 - Haftada en az bir kere, epigastriyumda, en az orta şiddette ağrı ya da yanma olması,
 - Ağrının aralıklı olması,
 - Karın ya da göğüsde başka bir bölgede olmaması ve yayılmaması,
 - Dışkılama ya da gaz çıkarma ile hafiflememesi,
 - Safra kesesi ve Oddi sfinkteri bozuklukları kriterlerini karşılamaması.Destekleyici kriterler: i. Ağrı, yanma şeklinde olabilir ancak retrosternal komponenti olmamalı,
ii. Ağrı çoğunlukla öğün alındıktan sonra uyarılabilir ya da azalabilir fakat açken de ortaya çıkabilir.
iii. Postprandiyal distres sendromu eşlik edebilir.

Her iki alt grup için de sıralanan kriterlerin tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam ediyor olması gereklidir. Destekleyici kriterlerin olması ise şart değildir.

Bazı gastrointestinal hastalıkların FD'ye eşlik edebileceği bildirilmiştir. Popülasyon baz alınarak yapılan geniş katılımlı çalışmalarda İBS semptomu olanların yaklaşık 1/3 – 2/3'ünde FD semptomlarının da olduğu gösterilmiştir (14). Epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntı hissi dışkılama ile geçerse bunu İBS olarak tanımlamak gerekir. Şayet epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntı hissi dışkılamakla ilgili değilse ve dışkılama paterni ile birlikte epigastrik ağrı ya da sıkıntı hissi varsa fonksiyonel dispepsi ve İBS'nin birlikte olduğuna karar verilir. Semptomların örtüşmesi ve olası patofizyolojik mekanizmaların benzerliği, bu iki durumun GİS'e ait bir bozukluğun farklı sunumları olabileceklerini düşündürmektedir (14). Yine toplumda sık görülen eroziv olmayan reflü hastalığının da FD'ye benzer şekilde rahatsız edici dolgunluk veya epigastrik ağrı şikayetlerine neden olabileceği, bu iki durumun sıklıkla birliktelik görülebileceği belirtilmektedir (27). Tanı kriterlerinde kullanılan semptomlar ve tanımları Tablo 4' de gösterilmiştir (21).

Tablo 4 : Dispeptik semptomlar ve tanımları (21)

Semptom	Tanım
Epigastrik ağrı	Epigastrium umblikus ile sternumun alt ucu arasında ve her iki midklaviküler hattın ortasındaki alandır. Ağrı sübjektif bir rahatsızlık hissidir. Bazı hastalar midesi kemiriliyor hissedebilir. Hasta tarafından ağrı olarak tanımlanmayan diğer semptomlar da son derece rahatsız edici olabilir.
Epigastrik yanma	Epigastrium umblikus ile sternumun alt ucu arasında ve her iki midklaviküler hattın ortasındaki alandır. Yanma rahatsız edici sübjektif bir sıcaklık hissidir.
Postprandial dolgunluk	Midede yemekler uzun süre kalıyor gibi rahatsızlık verici bir histir.
Erken doyma	Yemeğe başladıktan hemen sonra, yenilen miktarla ilişkisiz olarak mide aşırı dolmuş hissidir. Dolayısıyla yemek bitirilemez. Yemek esnasında iştahın kaybını ifade eder.

Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar başlığı altında sınıflandırılmış ve PDS ve EPS olmak üzere kategorilere ayrılmıştır (20). PDS tanı kriterlerinde rahatsız edici postprandial dolgunluk ya da erken doyma, EPS tanı kriterlerinde ise epigastrik ağrı ya da epigastrik yanma temel semptomlardır. Roma III tanı kriterlerine fonksiyonel gastroduodenal hastalıkların sınıflaması Tablo 5'te gösterilmiştir (21).

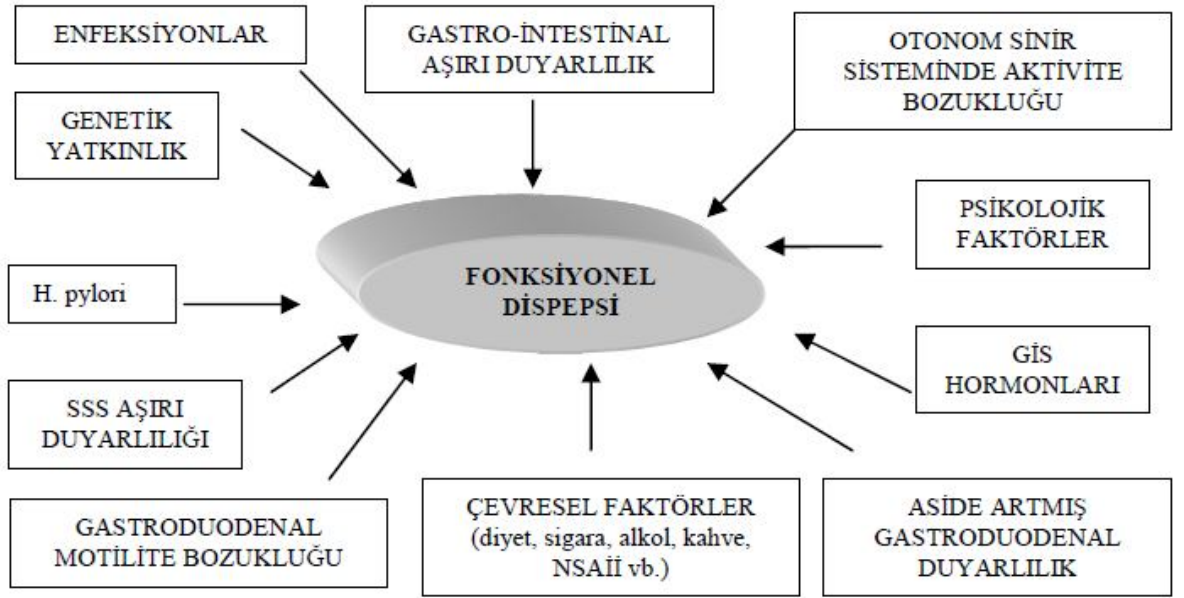
Tablo 5 . Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar (21)

Fonksiyonel dispepsi
a. Postprandial rahatsızlık sendromu
b. Epigastrik ağrı sendromu
Gegirti bozuklukları
a. Aerofaji
b. Nonspesifik aşırı gegirti
Bulantı ve kusma bozuklukları
a. Kronik idiyopatik kusma
b. Fonksiyonel kusma
c. Siklik kusma sendromu
Erişkinlerin ruminasyon sendromu

Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisi :

FD primer olarak bir semptomlar kompleksidir. Günümüzde bu sendromun tanımı, tanı ve tedavi yöntemleri üzerinde belli uzlaşmalar sağlanmış olmakla beraber, FD'de semptomların nedenleri, fizyopatolojisi ve mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır. Ayrıntıları üzerinde tam bir uzlaşma olmamakla birlikte günümüzde,

FD'nin multifaktöriyel bir sendrom olduğu düşüncesi kabul edilmektedir. FD semptomları ile potansiyel olarak ilgili olan patofizyolojik bozukluklar; gastrik asit hipersekresyonu, gastrointestinal motilite bozukluğu, H. pylori infeksiyonu, viseral aşırı duyarlılık ve psikolojik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (2, 28). Sekil 1'de semptomların olası nedenleri gösterilmiştir. Bunlar dışında olası nedenler arasında gastrik disritmiler, otonom nöropati ve duodenal aşırı duyarlılık sayılabilir. Sigara ve beslenme ile ilgili etmenler ve sosyoekonomik durumun etyopatogeneizde etken olduğu da ileri sürülmüştür (29,30).



Sekil 1 : Fonksiyonel dispepside öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar (28).

Gastrik Asit Sekresyonu:

FD'li hastalarda gastrik asit sekresyonu normal sınırlardadır fakat asite bağlı semptomları olan alt gruplarda asit sekresyon artışı veya asite karşı aşırı duyarlılık olduğu belirtilmektedir (25).

FD etiyojisinde gastrik asit sekresyonunun rolünü aydınlatmak için, asit giderici ajanların etkisi araştırılmıştır. Antiasitlerin plaseboya üstünlüğü bulunmazken (31), H₂- reseptör antagonistleri plasebodan %20 daha fazla fayda göstermiştir (32). Benzer şekilde proton pompa inhibitörleri de plasebodan %20 daha etkili bulunmuştur (33). Bu sonuçlar FD'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu, asit salınımının bu

hastaların sadece bir kısmında (%20'sinde) etken olduğunu göstermektedir. FD'li hastalarda duodenal bulbusun asite karşı duyarlı olduğu, bulbusa asit infüzyonu yapılmasının semptomlara yol açması ile gösterilmiştir (34).

Gastrointestinal Dismotilite :

Normal gastrointestinal motor fonksiyon, sempatik ve parasempatik sinir sistemi, mide bağırsak sinirleri ve bağırsak düz kas hücrelerinin birlikte çalıştığı karmaşık olaylar dizisi sonucu meydana gelir. Bu süreçteki anormallikler bulantı, kusma, kolay veya erken doyma ve kilo kaybıyla karakterize olan mide boşalmasında gecikmeye yol açabilir (35,36). FD'li hastaların %20-70'inde gastrointestinal motor fonksiyonlarda pek çok düzensizliğin olduğu saptanmıştır (37). Ancak bunlardan en önemlisi gastrik kompliyansın azalması ve akomodasyonun bozulmasıdır. FD hastalarının %40'ında bozulmuş gastrik akomodasyon bulunmuştur (38,39). FD'li hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastaların çoğunda mide boşalmasında gecikme ve gastrik myoelektrik aktivitede anormallikler olduğunu göstermektedir (40). Bu hastalarda gıdalar mide içerisinde normal bir dağılım göstermektedir. Bu değişiklikler HP pozitif ve negatif olan hastalar arasında farklılık göstermemektedir. Benzer şekilde mide operasyonu geçirmemiş hastalarda duodenogastrik reflünün FD patogenezinde önemli bir rolü yoktur.

Viseral Aşırı Duyarlılık :

FD hastalarında mekanik distansiyon ve asid gibi farklı uyaranlara karşı artmış bir duyarlılık izlenebilir. Mide proksimalinde balon şişirilerek semptom oluşturulan barostat çalışmalarında fonksiyonel dispepsili hastaların %34-65'inde ağrı eşiğinin düşük olduğu gösterilmiştir (41,42,43). Ayrıca fonksiyonel dispepsi hastalarda intraduodenal asid infüzyonu ile kontrollere göre çok daha düşük eşiklerde semptomların ortaya çıktığı görülmüştür (44). Visseral duyarlılıktaki bu artışın nedeni tam bilinmemektedir. Ancak periferik gastrik mekanoreseptörlerin veya kemoreseptörlerin duyarlı hale gelmesi ve medulla spinaliste ve serebral kortekste visseral afferent uyarılarının islenmesinde olan değişiklikler suçlanmıştır (45). Aşırı duyarlılık saptanan dispeptik hastalarda visseral hipersensitivite ile ilişkili olduğu gösterilen spesifik semptomlar epigastrik ağrı, erken doyma ve geğirtidir (41, 46,47,48).

Helicobacter Pylori (H. Pylori) :

Midede Helicobakter Pylori (HP)'nin kolonize olduğu tüm enfekte bireylerde histolojik gastrit gelişir (49). Ancak HP ile ilişkili gastritin fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomlara neden olup olmadığı belli değildir. Çünkü, fonksiyonel dispepsi hastalarında HP enfeksiyonunun prevalansı, normal popülasyondaki HP enfeksiyonunun prevalansına benzerdir. 2003 yılında yapılan “Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması”nda mide yakınması olan kadınların %80'i, erkeklerin ise %86'sı HP ile enfekte iken, mide yakınması olmayan erkek ve kadınlarda bu oran %83 olarak saptanmıştır (17). Bununla birlikte, yapılan metaanalizler, HP eradikasyon tedavisinin küçük ama anlamlı sayıda bir grup fonksiyonel dispepsi hastasında semptomlarda iyileşme sağladığını göstermektedir. Moayyedi ve ark.'nın yaptığı metaanalizde HP eradikasyon tedavisinin her 15 hastadan birinde iyileşme sağladığı ve eradikasyon sonrası semptomların devam etme riskinin 0.91 [95% CI 0.86–0.95] olduğu gösterilmiştir (50). En son yayınlanan doğru kaynaklı bir metaanalizde ise eradikasyon tedavisi verilen fonksiyonel dispepsi hastalarında yaklaşık semptomatik iyileşme olasılığının 3,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (51). Dolayısıyla, HP enfeksiyonunun fonksiyonel dispepsi etyopatogenezinin sorumlu olması olasıdır. Özellikle batı kaynaklı konsensus raporları (52,53) semptomları açıklayacak başka bir neden bulunamayan fonksiyonel dispepsi hastalarında HP eradikasyon tedavisini önermekle birlikte Türkiye'ye ait bir konsensus yoktur.

Gastrik Miyoelektrik Aktivite ve Otonomik Disfonksiyon:

Gastrik disritmiler, mide korpusundan köken alan miyoelektrik anormalliklerdir. Normalde korpus büyük kurvatura tarafında bulunan bir pacemakerden dakikada 3-4 siklus olarak ortaya çıkar ve distale doğru yayılırlar. Gastrik disritmiler sırasında ise takigastri, bradigastri veya aritmiler görülebilir. FD'li hastaların üçte ikisinde, kutanöz elektrogastrografiyle gastrik miyoelektrik anormallikler saptanmıştır (54, 55). Bu anormalliklerin semptomlarla net ilişkisi kurulamamasına karşılık mide boşalmasında gecikme olan vakalarla bu anormallikler arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Vagal nöropati mide motor fonksiyonlarında bozukluğa yol açabilir. Ayrıca vagal denervasyon hipersensitivitesi, afferent uyarılara karşı aşırı bir yanıt verilmesine yol açabilir (55).

Duodenal Eozinofili ve İnflamasyon :

Duodenal eozinofilinin FD'li hastalar için bir belirteç olabileceğini gösteren çalışmaları vardır (56,57). İBS' lilerde ise bu ilişki gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada normal olarak rapor edilen duodenal biyopsiler retrospektif olarak taranmış, Roma III kriterlerine göre FD kabul edilen hastaların %60'ında duodenal eozinofili tespit edilmiştir. Aynı çalışmada NSAİİ kullanımı, alerji veya atopi hikayesinin bulunması duodenal eozinofili ile ilişkili bulunmuştur (58). Yakın zamanda yayınlanan ve FD'li hastalarda hücrel immün aktivasyonu araştıran bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HP negatif 45 FD'li hastada, interlekin-1 β ve interlekin-10 sitokin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (59). Bu yüksek sitokin seviyelerinin karın ağrısı, bulantı ve kusma ile ilişki olduğu da gösterilmiştir. FD hastalarında hücrel immün aktivasyonun böylelikle gösterilebilmiş olması, bu hastaların üst GİS'inde düşük düzeyde bir enflamatuvar hastalık bulunduğu ve hastalığın patogenezinde rol alabileceği tezini güçlendirmektedir.

Diyet ve Çevresel Faktörler :

FD'li hastalarda gıda intoleransına daha fazla rastlanmakla birlikte, diyet ve çevresel faktörlerin patogenezindeki yeri tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı gıdalar sekretuar, motor ya da alerjik cevabı tetikleyerek dispeptik belirtilere neden olur. Aşırı yağlı öğünlerin FD'li hastalarda karın ağrısı ve bulantıyı artırdığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin yağlı öğünlerden sonra salınımı artan kolesistokinine bağlı olduğu düşünülmüştür (60). Sigara ve alkol ile de doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (20).

Genetik Yatkınlık :

Yapılmış çalışmalar, FD oluşumuna katkıda bulunan genetik bir faktörün varlığını desteklemektedir. Alfa adrenajik reseptör fonksiyonunda görevli G-protein beta-3 alt grup genotipleri çalışılmış ve fonksiyonel dispepsi ile birlikteliğine bakılmıştır (61). Homozigot özellik taşıyan hastalarda, özellikle üst abdominal semptomlarla ilişki bulunmuştur. Üst GİS' de bulunan ve ağrının düzenlenmesinde rol alan kapsaisin reseptör genlerinde olan bozulmanın veya bu reseptörlerin blokajının FD semptomlarını azaltabileceği de düşünülmektedir (62).

Enfeksiyon Sonrası Dispepsi :

Yapılmış bazı çalışmalar hastalardan bir kısmında dispepsinin başlangıcının enfeksiyöz bir nedenle bağlantılı olabileceğini desteklemektedir (63,64). Bu hastalarda proksimal mide akomodasyonunun bozulmasına bağlı olarak erken doyma, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi semptomların diğer dispepsi hastalarından daha fazla görülebileceği belirtilmektedir (65). Benzer bir ilişki IBS 'li hastalarda da tanımlanmıştır. Salmonella gastroenteriti sonrası sadece IBS da değil FD insidansında da artış olduğu gösterilmiştir (64). FD'li hastalardan alınan gastrik antral biyopsilerde enterovirus enfeksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (66).

Psikososyal Faktörler :

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında FD hastalarında anksiyete, depresyon ve somatizasyon sıklığı daha yüksektir (67). Ancak FD hastalarında gruba özgü tek bir kişilik özelliği ya da psikolojik profil yoktur (67). Akut strese semptomların ortaya çıkışında rol oynayabilir (68). Deneysel olarak oluşturulan anksietenin midede motilite ve visseral sensitiviteyi değiştirdiği gösterilmiştir (69). Psikolojik faktörler ve sosyal destek mekanizmaları ise semptomların şiddet ve süresini belirler (68). Dispeptik semptomlar arasında epigastrik ağrı ile somatizasyon ve nevrotik bozukluklar arasında ilişki gösterilirken, bulantı, kusma ve erken doyma gibi mide boşalmasında gecikmeye sekonder gelişen semptomlar ile hekime gitme davranışı arasında ilişki gösterilmiştir (46).

Dispeptik Hastalarda Tanısal Testler :

FD'yi tanımlayacak spesifik tanısal test yoktur. Tanı; öyküde tipik semptomların bulunması, normal fizik muayene bulgularının olması ve dispepsinin diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. Sadece semptomların özelliklerine bakılarak, FD organik dispepsiden ayırt edilemez. Genç olguların çoğunda tanı semptomlar tabanında ve ileri inceleme yöntemlerine gerek olmaksızın koyulabilir. Alarm semptomları olan hastalarda erken endoskopik tetkik gerekmektedir (Tablo 6). Bu semptomların bulunmadığı hastalara ilk başvuruda üst GİS endoskopisi önerilmemelidir.

Tablo 6 . Dispepside alarm semptomları (12, 70).

-
- 55 yaş üzerinde başlayan yeni başlayan semptomlar
 - Ailede üst Gİ kanser öyküsü
 - Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
 - İktet
 - İstemsiz kilo kaybı
 - GİS kanaması
 - Mide operasyon öyküsü
 - İlerleyici disfaji, odinofaji
 - İnatçı kusma
 - Uygulanan tedavilerde başarısızlık
-

FD tanısına giden yolda organik sebeplerin dışlanmasında öncelikle üst GİS endoskopik muayenesi yeterlidir (70). Rutin kan incelemeleri klinik bulgularda kuşku varsa yararlı olur. USG, rutin klinik test olarak kabul edilmemektedir. Rutin incelemede dışkıda gizli kan unutulmamalıdır. Bunların ötesinde hasta yaşlı, semptomlar yeni başlamış ya da alarm semptomları mevcutsa doğrudan tetkik edilmesi gereklidir (70).

Ultrasonografi rutin olarak önerilmemektedir. Pankreatikobilier bir hastalığı düşündürecek semptomların ve biyokimyasal anormalliklerin yokluğunda, çoğu hastada ultrasonografi ile herhangi bir anormallik saptanmamaktadır (6).

İnce bağırsakların baryumlu radyografisi, mekanik bir tıkanıklık şüphesinde faydalıdır.

Mide boşalma çalışması (sintigrafi gibi), rutin bir klinik test olarak önerilmez, ancak dirençli semptomları olan hastalarda yapılabilir. Bu testin sonucunda eğer gastroparezi saptanırsa , daha sonra bunun özgül sebepleri (intestinal tıkanıklık, diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, ilaçlar, vs.) dışlanmalıdır. Seçilmiş hastalarda gastroduodenal manometri ve elektrogastrografi (EGG), nöromusküler bozukluk hakkında nesnel bulgular verir (6).

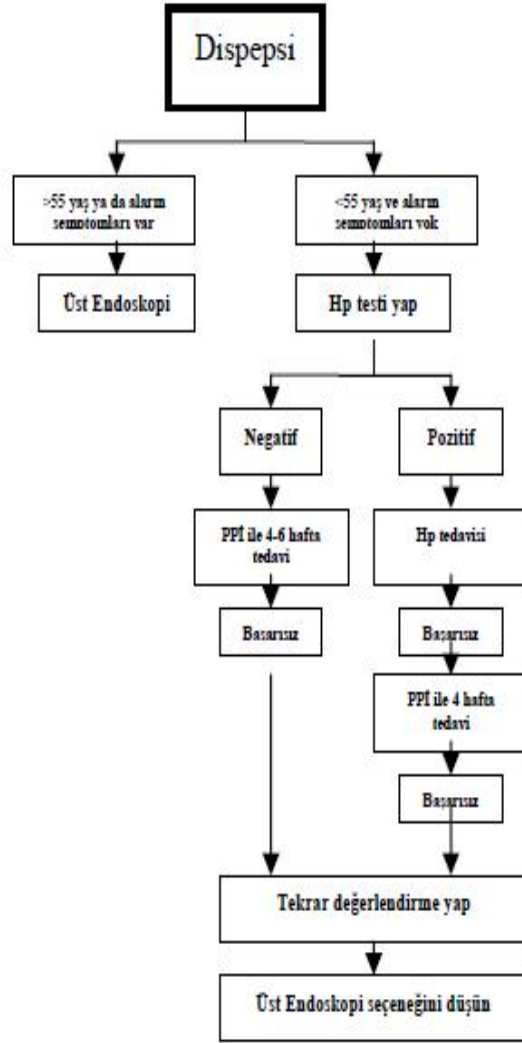
Sürekli veya şiddetli semptomları olan hastalar depresyon, somatoform bozukluk ve yeme bozukluğunu dışkılamak için yapılan uygun bir psikometrik değerlendirmeden fayda görebilir (6).

Fonksiyonel Dispepside Tedavi Seçenekleri :

Yeni başlangıçlı dispepside ana başlıklarıyla tedavi seçenekleri: ampirik H2RA veya PPI tedavisi verilmesi; HP testi ve pozitiflik saptanırsa tedavi edilmesi, semptomlar devam ederse asit supresyonuyla devam edilmesi; erken üst endoskopi yapılması, HP için biyopsi alınıp pozitiflik saptanırsa tedavi edilmesi, endoskopi ve biyopsinin ardından hasta hala semptomatikse asit süpresyonuna devam edilmesi, hasta halen semptomatikse endoskopi ile HP'nin test ve tedavi edilmesidir.

Dispepsinin yaygın oluşu nedeni ile her olgunun tetkik edilmesi, ekonomik ve ileri toplumlarda bile sağlık hizmetlerindeki insan gücü ve alt yapı yetersizliği nedeni ile imkansızdır. Tüm dünyada konu ile ilgili organizasyonlar dispeptik semptomlarla başvuran olgular için algoritm oluşturmuşlardır. İlk yaklaşım için başlıca üç seçenek vardır:

1. Ampirik asit supresyon tedavisi
2. H. pylori testleri
3. Üst endoskopi



Şekil 2 : Yeni başlangıçlı dispepsi olgularının değerlendirilmesi (70)

İlk kez başvuran ve alarm semptomları olmayan olgularda psikiyatrik yönden de sorgulayarak iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yaparak ampirik yaklaşım önerilmektedir. Hasta 55 yaşından genç, semptomları kronik, alarm semptomları yoksa sekiz hafta süreyle ampirik bir asit süpresyon tedavisi ya da HP için test yapıp pozitif ise HP eradikasyon tedavisi uygun olabilir. PPI ile asit süpresyon tedavisi özellikle HP pozitifliğinin %10 ve altında olduğu toplumlarda oldukça ekonomik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (70). Eğer hastalarda tedaviye yanıt yoksa veya tedavi sonrası semptomlar tekrarlıyorsa ileri tetkike karar verilmelidir. Bazı yazarlar ise HP testi yapılarak tedaviye karar verilmesini önermektedir (71). Buna test ve tedavi yaklaşımı denilmektedir. Uygun olan H.pylori test etme şekli; 13C-üre nefes testi ya da dışkı

antijen testidir. Test ve tedavi et yöntemine ya da PPI tedavisine yanıt veren hastalarda ileri tetkiklere gerek duyulmaz (70). HP pozitifliğinde peptik ülser olasılığı varken, HP negatifliğinde ve hasta NSAİİ da almıyorsa peptik ülser olasılığı azdır. Test ve tedavi yaklaşımı, dispeptik semptomları kronik olan ve alarm semptomları olmayan genç hastalarda geçerlidir (72,73). Maastricht III toplantısında bu yaklaşımın 45 yaşından genç ve dispeptik hastalara uygulanışı uygun bulunmuştur (74). HP eradikasyonundan sonra ve HP negatif olup ampirik tedavi yapılanlarda semptomlar devam ediyorsa endoskopik muayene gereklidir. Bazı olgularda psikiyatrik konsültasyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Alarm semptomu olan ve 45 yaşın üzerinde olan olgularda endoskopik muayenenin yanı sıra biyokimyasal testler, USG, gastroduodenal manometri gibi işlemler zorunlu hale gelebilir (Tablo 5).

Tablo 7 : Fonksiyonel dispepside araştırma amaçlı incelemeler (75).

-
- Endoskopi
 - H. pylori testleri
 - Ultrasonografi
 - Mide boşalma çalışması
 - Elektrogastrogram
 - Gastro-duodenal manometri
 - Gastro-duodenal duyarlılık testi
 - Özefageal 24 saatlik pH metre
 - Gastro-intestinal hormonların tayini
 - Otonomik fonksiyon testi
 - Mide asit sekresyon testi
 - Psikometrik testler
-

Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar :

FD'nin etiyolojisi yapılan birçok çalışmaya rağmen tam bilinmediği için her hastada etkili bir tedavi uygulamak mümkün değildir. Yapılmış değişik tedavi çalışmalarının sonuçları da çok farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise hiçbir tetkik yapılmadan tedavi seçenekleri denenmiştir. Yukarıda belirtilen kısıtlamalara rağmen bazı tedavi seçenekleri ile kısmi başarılar sağlanabilir.

Asit İnhibisyonu :

Antiasitler dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardır. FD' de plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (31). Ancak yarar gördüğünü ifade eden hastalarda serbest bırakılmalıdır.

H2-reseptör antagonistleri dispepside yaygın olarak kullanılmakla beraber yapılan çalışmalarda değişen sonuçlar alınmıştır ve genelde sonuçlar çok başarılı değildir. H2RA'leri ile yapılmış 11 çalışmanın meta analizlerinde bu ilaçlar plaseboya oranla daha başarılı bulunmuştur (32). Ancak bu başarı oranı prokinetiklere göre daha düşüktür. Özellikle ülser benzeri dispepsi olgularında kullanılabilir.

PPI genellikle plaseboya oranla üstündür (33). 2-8 hafta PPI tedavisinin özellikle GÖRH komponenti olan dispepsi ve ülser benzer dispepsi olgularının tedavisinde başarı oranı daha yüksektir (31).

Prokinetik Ajanlar:

Domperidon ve sisapridin FD'deki etkisini araştıran çalışmalarda genellikle bu ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir (70, 71). Diğer bir prokinetik ajan olan metoklopramid ile yapılmış fazla çalışma yoktur. Bu ilaç yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle akut kullanımları dışında prokinetik ajan olarak fazla tercih edilmemelidir. Sisaprid 5-HT3 reseptör antagonisti olup kolinerjik motor nöronlardan asetilkolin açığa çıkmasını sağlar. Dismotilite benzeri dispepside yararlı sonuçlar bildirilmektedir (70). Yüksek dozlarda kalpte aritmilere yol açtığından günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır. Domperidon periferik dopamin-D2 reseptör antagonistidir. Metoklopropamid kan-beyin bariyerini geçtiği halde domperidon geçmez. Domperidon idiyopatik gastroparezi ve FD'li hastalarda semptomlarda iyilesmeye yol açabilmekte ise de mide bosalması üzerine etkisi tartışmalıdır ve gastrik disritmi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. İtoprid, asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi olan bir dopamin-D2 reseptör antagonistidir. Prokinetik etkilerinin yanı sıra gastrik uyum ve hipersensitivite üzerine de etkileri vardır (72). Bu etken madde faz III çalışmalarından geçememiştir (73). Yine klinik kullanıma sunulup yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilen tegaserod da fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda kullanılmıştır (74). Diğer bir prokinetik ajan olan mosaprid, 5-HT4 reseptör agonisti ve 5-HT3 reseptör antagonisti olup jejunal ve çölyak motiliteyi artırmaktadır. Bu özellikleriyle operasyon sonrası gelişen ileus gibi durumlarda kullanılabileceği söylenmektedir (75). Bir PPI olan rabeprazol ile mosaprid kullanımının PPI'ın farmokinetiğini etkileyerek etkisini olumlu yönde artırdığı

gösterilmiştir (76). Mosaprid ile yapılan bazı çalışmalarda ise FD hastalarında plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur (77, 78).

Antidepresan İlaçlar :

FD'de patofizyoloji tam açıklanmamış olmasına rağmen semptomların arkasındaki mekanizmanın İBS gibi diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardakine benzediği belirtilmektedir (79). Tüm bu fonksiyonel bozuklukların beyin-barsak aksındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünüldüğünden bu yönde etkili ilaçların FD etkinliği araştırılmıştır. Düşük doz antidepresanların (amitriptilin, desipramin) FD'de etkili olduğu gösterilmiştir (80, 81). En sık denenmiş olanlar trisiklik antidepresanlar ile selektif serotonin geri alım inhibitörleridir. Bu ilaçların FD'de etkilerini değerlendirebilmek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

H. pylori Eradikasyonu :

HP infeksiyonunun FD oluşumuna katkıları birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak yine de bu birliktelik net değildir. HP'nin tedavisi midedeki gastritin iyileşmesini sağlamaktadır. Bu iyileşmeye dispepsideki düzelme eşlik etmemektedir. Endoskopik bulgular ile dispepsi arasında net bağlantı kurulamamıştır (82). Literatürde bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmalar genel olarak tedavinin ya yararsız ya da az yararlı olduğunu göstermektedir (83, 84). Avrupa HP çalışma grubunun 2005 yılında yayınlanan Maastricht-3 konsensus raporuna göre, enfekte FD'li hastalarda HP tedavisi uygun bir seçenek olarak önerilmektedir. Ayrıca H. pylori test ve tedavi et yaklaşımının, H.pylori prevalansının yüksek olduğu toplumlarda seçilmesi de tavsiye edilmektedir (68). Aynı raporda peptik ülseri olanlara, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) olanlara, atrofik gastrit tespit edilenlere, mide kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılmış olanlara, birinci derece yakınlarında gastrik kanser öyküsü olanlara ve isteyen hastalara eradikasyon tedavisi kuvvetle önerilmektedir. FD'li hastalarda HP eradikasyon tedavisi için mutlak endikasyon bulunmamaktadır. Tedavinin plaseboya oranla % 9 oranında iyileşme sağlaması, peptik ülser ve mide kanseri riskini gidermesi, uzun süreli PPI kullanımı gereken hastalardaki sorunları ortadan kaldırması gibi kısa ve uzun vadede görülebilecek faydaları nedeniyle tedavinin uygun olacağı ileri sürülmektedir (85).

Diğer İlaçlar :

Yapılmış ilk faz çalışmalarında başarılı bulunup çalışmaları devam eden bir asetilkolin esteraz inhibitörü olan akotiamid, FD semptomlarının azalmasını sağlamıştır (86). Gastrik fundusta gevşeme sağlayan serotonin reseptörlerini uyaran ya da miktarını artıran sumatriptan, buspiron ve paroksetinin özellikle postprandiyal distres (sıkıntı) alt grubundaki hastalara faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (87). Bitkisel tedavide kullanılan iberogast ile plasebonun yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, bitkisel içerikli bu tedavi yönteminin yaşam kalitesi üzerine olumlu katkıları olduğu görülmüştür (88). Bu bitkisel ürün, sert gastrik fundusun gevşemesine katkıda bulunarak proksimal gastrik hacmi artırır (89). Faydalı olabileceği düşünülen bitkisel tedavi preparatlarıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Dispepsi ve Yaşam Kalitesi

Üst GİS semptomları hastaların yaşam kalitelerini belirgin olarak bozmaktadır. Peptik ülser ve FD nedeni ile doktora başvuran hastaların kontrol grubuna göre hayat kalitesinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (90, 91). DIGEST çalışmasında üst GİS semptomu olanlarda yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir (92). FD'li hastalar, kötü yaşam kalitesine sahip olabilirler (93, 94). Hastalığın nedeni bilinmemektedir. Olaya hem santral sinir sistemi hem de gastrik (enfeksiyöz veya motor) bozukluklar karışıyor gibi görünmektedir ve bunların önem dereceleri tartışmalıdır (95).

Psikosomatik faktörlerin, FD'li hastaların hayat kalitesinde önemli rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (96). Genel önlemlere ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalara spesifik psikolojik müdahaleler yapılabilir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan olgulara klinik pratikte kısa süreli psikodinamik ve kognitif davranış terapileri verilebilir (97). Ayrıca hasta doktor ilişkisinin iyi bir şekilde kurulması, hastalığın genel gidişatı ve nedenleri konusunda bilgi verilmesi de hastayı rahatlatacaktır.

HELICOBACTER PYLORI :

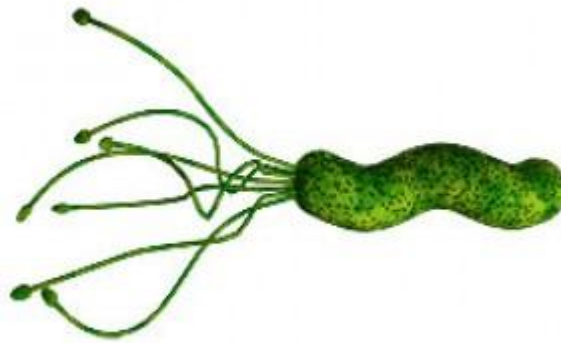
Tarihçe :

Mide mukozasında spiral bakterilerin varlığı ilk kez 1874 yılında mide ülserli bir hastada G. Bottcher ve M. Letulle tarafından fark edilmiştir. 1924 yılında Luch ve Seth, midenin bazı kısımlarında kaynağını bilmedikleri üreaz aktivitesi olduğunu belirttiler.

1955 yılında ise Komberg ve Davies, bu enzimatik aktivitenin bakteriyel kaynaklı olabileceğini düşünmekle beraber bakteriyi izole etmeye muvaffak olamadılar. Marshall ve Warren ise 1983 yılında Noel tatili nedeniyle unuttukları kültür vasatında iş başı yaptıklarında yuvarlak, üzerleri düzgün, şeffaf koloniler oluşturan bakteriyel çoğalma saptadılar ve benzerliği nedeni ile önce *Campylobacter*-like organism daha sonra da *Campylobacter pylori* olarak tanımladılar. Bundan sonra başlayan yoğun çalışmalarda bakterinin yol açtığı hastalıklar ve bakteriye ait özellikler yoğun olarak araştırılmaya başlandı. 1989 yılında Goodwin ve arkadaşları bakterinin *Campylobacter* genusuna sahip olmadığını göstererek helikal görüntüsü nedeni ile ve en sık olarak midenin pilor bölgesinden izole edildiği için "*Helicobacter pylori*" olarak tanımlamışlardır.

Mikrobiyoloji :

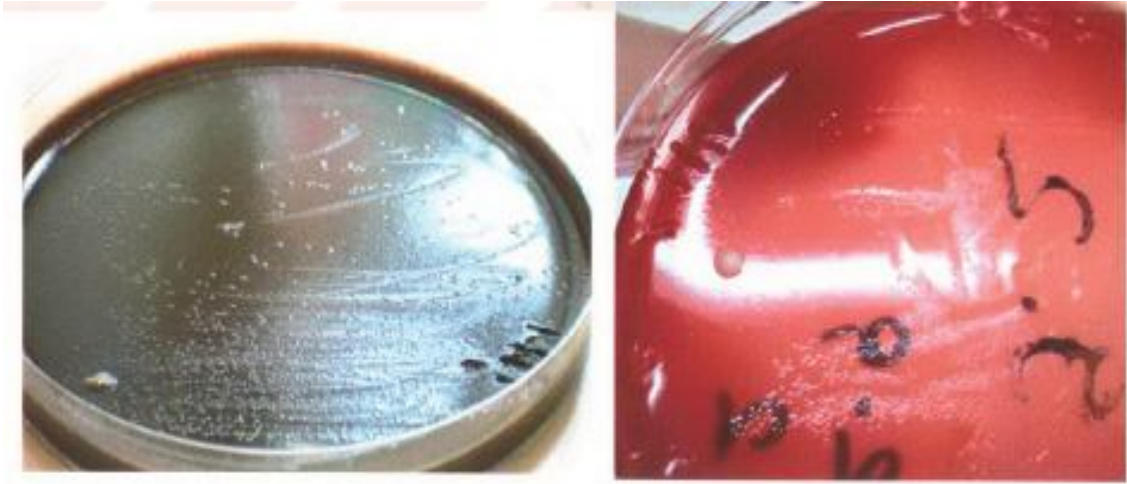
HP, unipolar 4-6 adet kamçısı olan, gram negatif spiral şekilli bir çomakçıktır (Şekil 3) . Mikroaerofilik olan bakteri, 37 °C’de %5 oksijen ve %5-10 karbondioksit içeren çok nemli ortamlarda ancak 5-7 günde ürer. Oda sıcaklığında ise canlılığını hızla kaybeder, +4 °C 2 gün , -70 °C ’da uzun süre canlı kalabilir. Besi yerinde düzgün, pigmentsiz, 0.5 mm çapında koloniler oluşturan, üreaz, katalaz ve oksidaz aktivitesi gösteren gram negatif bakteriler, HP olarak tanımlanır. Bakteri için ortamın uygun pH aralığı oldukça geniş olmakla birlikte (5.5-8.5), en iyi üreme pH 6.9-8.0 aralığında gerçekleşir (104,105,106,107,108).



Şekil 3 : Helicobakter Pylori

Besiyerinde üreme çok yavaştır ve 10 güne kadar uzayabilir. Biopsi örneğinin kanlı zengin besiyerine hemen ekilmesi gerekir. Bu mümkün değilse burucella broth, nutrient broth, beyin-kalp infüzyon broth gibi taşıma besiyerlerinde oda sıcaklığında veya +4 °C’ de 4-5 saat saklanabilir. Oldukça zor kültüre edilir. Doku kesitleri ve yaymada gümüş boyası, gram boyası, hemotoksilen eozin ve giemsa ile boyanır (109,110). (Şekil 4)

Yüksek düzeyde üreaz aktivitesine sahip olan HP ayrıca katalaz, alkalin fosfataz, sitokrom oksidaz, asit fosfataz, lösin arilamilaz, naftol-AB-B1-fosfataz, esteraz C4, esteraz C8 ve gama glutamil transpeptidaz enzim aktivitesine sahiptir (111,112). Bunun yanı sıra organizmanın kokoid şekle dönme yeteneği uygun olmayan koşullarda hayatıyetini devam ettirmesini sağlar.



Şekil 4: Helicobacter agarda ve Kanlı agarda Hp kolonileri (146)

Diğer gram negatif bakterilerde görülmeyen, sadece HP’ye özgü Lewis x ve y antijenleri eksprese eden Lipopolisakkarit (LPS) tabakasına sahiptir. Diğer gram negatif bakterilerinkinden daha az toksik olan HP LPS tabakası infeksiyonun klirensine yetecek ölçüde immün yanıt oluşumunu engeller (113).

Epidemiyoloji :

HP infeksiyonu, dünyada en yaygın GİS infeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalar, genel olarak HP infeksiyonu için en önemli risk faktörünün sosyoekonomik şartlar olduğunu göstermektedir. HP prevalansı ülkeler arasında ve hatta bir ülkenin farklı yerleşim bölgeleri arasında bile büyük farklılıklar göstermektedir (114).

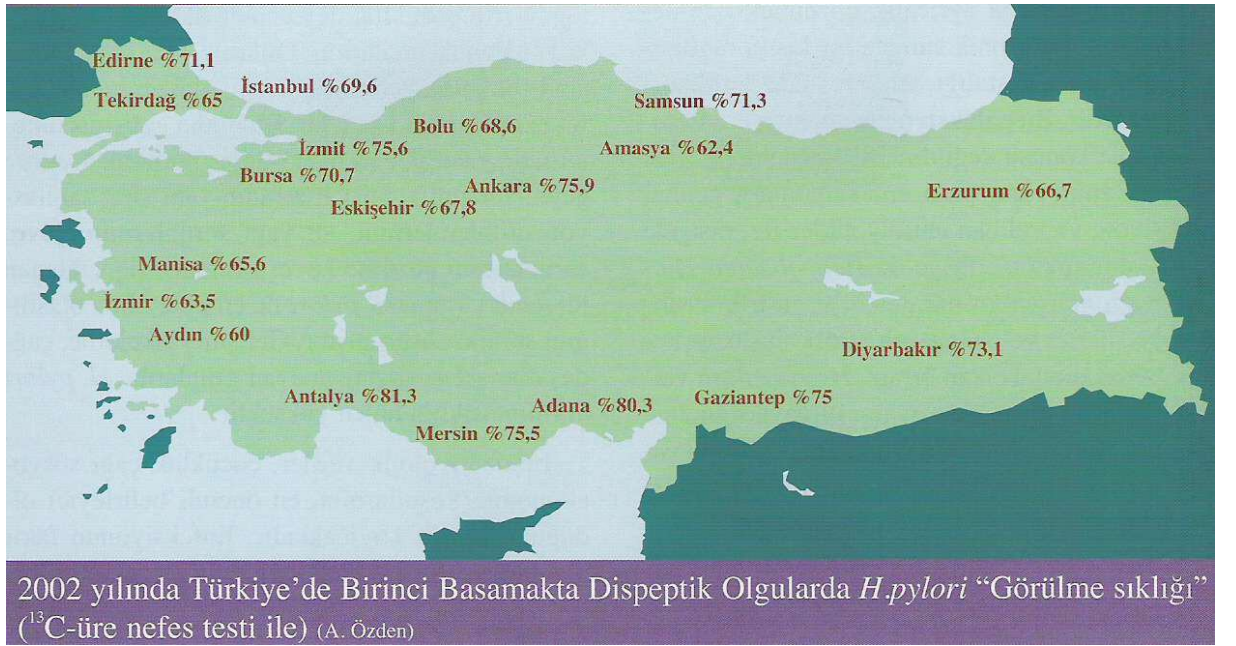


Şekil 5 : H.pylori'nin Dünyada görülme sıklığı (114)

Düşük sosyoekonomik durum, kirli su kullanımı, kalabalık ortamlar, prevalansın artışı ve enfeksiyon etkeninin erken yaşta kazanılmasına neden olmaktadır (115,116). Enfeksiyon yaşamın ilk yıllarında bulaşmakta ve yaşam boyu devam etmektedir (117). İtalya'da yapılmış bir çalışmada da kırsal ve kentsel kesimde yaşayan çocuklar karşılaştırılmış olup, HP seroprevalansının kırsal kesimde yaşayan çocuklarda kentsel kesimde yaşayanlara oranla çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (118).

Ülkemizde de HP enfeksiyonu oldukça sık rastlanmaktadır. Ülkemizde HP pozitif seroloji sıklığının yaş gruplarına göre dağılımını, Özden ve arkadaşları şu şekilde bulmuşlardır: 7-12 yaş grubunda % 79, 13-18 yaş grubunda % 83, 19-24 yaş grubunda %75, 25-29 yaş grubunda % 96, 30-34 yaş grubunda % 91, 35-39 grubunda % 83, 40-65 yaş grubunda ise % 94 olarak saptanmıştır (119). Tablo 8' de bu veriler dökümanete, edilmiştir.

Tablo 8 : Ülkemizdeki sağlıklılılardaki Hp sıklığı



Şekil 6 : Ülkemizde 2002 yılında Dispeptik olgularda birinci basamakta Hp görülme sıklığı

HP’nin kaynağı ve bulaşma şekilleri net olarak açıklanamamıştır. Enfeksiyon insanlardan, hayvanlardan ve çevreden alınabilir. Kişiden kişiye geçişinin, oral-oral ve fekal-oral şeklinde olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda kontamine yiyecek ve sularla da bulaşabilir (105).

Türkiye, Kore ve Tayvan’da yapılan çalışmalarda enfeksiyon ile su kaynağı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Besin kaynaklı bulaşma gösterilememiştir (120).

Seksüel ilişki ile geçtiğine dair bilgi yoktur. Toplu yaşanan yerlerde enfeksiyon sık, prevalansı yüksektir (121,122,123,124). Evinde evcil hayvan besleyen kişilerde HP enfeksiyonu sıklığı düşüktür. İnsanın doğal rezervuar olduğu düşünülmektedir (125).

Tüm çalışmalara rağmen HP’nin esas kaynağı ve geçiş şekli tam olarak açıklanamamıştır. Epidemiyolojik veriler, enfeksiyonun bulaşmasında en belirleyici faktörün, çocukluk çağı sosyoekonomik koşulları olduğunu ortaya koymaktadır.

Patogenez :

HP enfeksiyonu gerçekte daima kronik aktif gastrit ile birlikte dir. HP’nin kronik diffüz süperfisiyal gastritin en önde gelen etyolojik nedeni olduğu ve bunun da duodenal ülser patogenezinde önemli rol oynadığı açıkça gösterilmiştir (104). İnsan gastrik epitel üzerindeki mukus tabakası, özellikle antrum bölgesi, HP’nin en önemli yerleşim yeridir. Mide mukozası, bakteriyel enfeksiyonlara karşı çok iyi korunmuştur. Ancak spiral yapısı ve kamçıları ile sağladığı uzaysal hareketleri HP’nin mukus tabakası içine girmesine ve mukus içinde yüzmesine olanak sağlamaktadır. HP, invazif bir bakteri değildir. Yaşamını epitelyum ile mukus tabakası arasında ve mukus içinde devam ettirir (109,110). Duodenum, özofagus, rektum ve Meckel divertikülü gibi metaplazik gastrik epitelin bulunabildiği diğer bölgelerde de yerleşebildiği bilinmektedir (111).

Enfeksiyonun ilk basamağında üreaz aktivitesi ve bakterinin motilitesi önemli yer tutar. HP’nin asidik midede yaşamasını sağlayan üreaz, üreyi karbondioksit ve amonyağa hidrolize eder ve bu da epitel hücrelerinde hasar yapabilir. Mide epiteline ulaşan bakteri PAF (Platelet Activating Factor), sitokinler, IL (İnterlökin)-8, IL-6, IL-1, TNF (Tümör Nekroz Faktör) salgılar ve yüzey proteinleri ile mukozaya nötrofil ve monosit toplanmasını sağlar, inflamasyonu başlatır (126).

HP enfeksiyonu güçlü sistemik ve mukozal bir hümoral yanıtı neden olur. Bu antikor yanıtı HP’ nin eradikasyonuna yol açmaz, fakat doku hasarına katkıda bulunabilir. Hemen bütün infekte hastalarda HP’ ye karşı mukozal bir IgA yanıtı oluşur. Mukozada ayrıca akut dönemde IgM ve kronik dönemde IgG (daha çok IgG1) yanıtları görülür (127).

Bütün infekte hastalarda bakteriye karşı serum IgG antikorları da bulunur (127). Sistemik IgA yanıtı ise bazı hastalarda gelişir; fakat, IgA titreleri infeksiyonun tanısında genellikle daha az faydalıdır. IgG titreleri eredikasyondan sonra oldukça yavaş azalmaktadır.

Virülans Özellikleri :

Motilite: HP' nin bu özelliği spiral şekilli ve flajellalarının olması sağlar.

Üreaz: HP'nin asidik midede yaşamasını ve kolonize olmasını sağlayan üreaz, üreyi karbondioksit ve amonyağa hidrolize eder ve bu da epitel hücrelerinde hasara sebep olur.

Katalaz ve Süperoksit Dismutaz: Bu enzimler HP' yi polimorfonükleer lökositlerce öldürülmeye karşı korur (128).

Isı Şok Proteini (Hsp): HP' nin HspA ve HspB olmak üzere iki adet ısı şok proteini (heat shock protein) üretir (129). HspA ve HspB proteinlerinin üreaz ile birlikte salgılanır ve bu da üreaz aktivitesini artırmaktadır (128).

Fosfolipaz: Fosfolipaz A2 ve C, sürfaktan tabakasının fosfolipidlerini yıkarak HP' nin mide epiteli ile yakın temasını olanaklı hale getirir (127).

CagA (cytotoxin associated gen A): Çoğu HP türü, 37 Kb (kilobayt) ağırlığında 29 gen içeren Cag-patojenisite adasına (Cag- PAI) sahiptir ve bu gen tarafından konak hücrelerine 120 Kda ağırlığında Cag A proteini transloke edilir (130,131). Konak epitel hücrelerine girdikten sonra Cag A fosforile olup, SHP-2 tirozin fosfataza bağlanarak; hücresel cevaba ve sitokin üretimine böylelikle de inflamasyona yol açar (132).

CagA geni taşıyan HP suşları, çok daha güçlü IL-8 yanıtı oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu durum CagA pozitif olan suşların infeksiyonunda inflamasyonun daha şiddetli olduğunu göstermiştir. Bunların ışığında IL-8 üretiminde cagA proteinin rolü olduğu düşünülmekteydi (133,134,135). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu düşünce değişerek yerini; IL-8 üretimini CagA proteini doğrudan değil de cag PAI de kodlanan diğer proteinlerin etkisiyle dolaylı olarak arttırdığı düşüncesine bırakmıştır (135).

VacA (vacuolating cytotoxin): HP' nin virülans faktörlerinden biridir. Bu genin kodladığı toksin gastrik epitelyal hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyona neden olur. Yapılan hücre kültürlerinde HP' nin bu toksini pH 5 ve daha düşük pH değerlerinde aktive olduğu gözlenmiştir. HP suşlarının tamamında bu gen bölgesi bulunmasına

karşılık suşların yaklaşık %50' sinde gen aktif olup vacA proteini üretilmektedir (136,137,138).

VacA toksini, kendisini epitelyumyal hücre zarı içine sokar ve voltaja bağımlı bir kanal oluşturur. Bu kanaldan bikarbonat ve organik anyonlar salınarak muhtemelen bakteriye besin sağlar. VacA aynı zamanda mitokondriyal zarı hedef alarak sitokrom c salınımına ve apoptozise de neden olmaktadır (139).

VacA geni, cag PAI' nin bir parçası değildir. Ancak, cag PAI olmaksızın da vacA toksini genellikle salgılanmamaktadır. Cag PAI' den deneysel olarak cagA geni çıkarılmış organizmalarda vacA salgılanması devam etmektedir. Dolayısıyla, cagA geni ile vacA proteini arasında fonksiyonel bir bağlantısı bulunmamıştır (140).

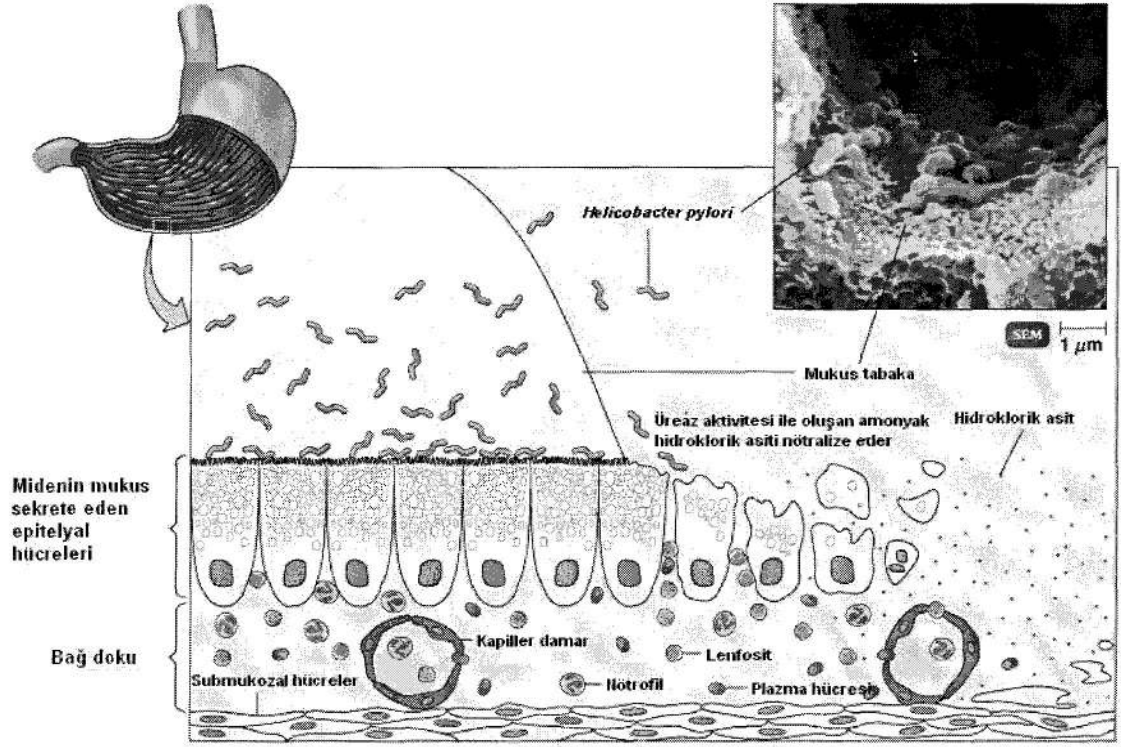
HP cagA ve vacA proteinlerinin varlığı ve yokluğuna göre iki tipe ayrılmaktadır.

Tip I (Ülserojenik Suşlar): Epitel hücresinde VacA (Vacuolating Cytotoxin) ve CagA (Cytotoxin Associated Gene) üreten iki gen içerirler ve duodenal ülserli olgular daima bu grup ile infektidir.

Tip II (Ülserojenik Olmayan Suşlar): Cag A ve Vac A geni içermeyen ve peptik ülser oluşturmeyen bakterileridir.

İnfekte olguların çoğu yıllarca asemptomatik kalır ve ülserasyon gelişmez. Bunun nedeni muhtemelen bakteriye ve konağa ait faktörleridir. Klinik tablo, konak faktörlerinin yanı sıra bakteri virulans faktörleri, çevresel ve sosyal faktörlere de bağlıdır. HP virulans faktörleri aracılığı ile gastrik mukozaya kolonize olur, konak defans mekanizmalarına karşı koyar ve konak dokusunu hasarlandırır.

Thioredoxin (CD-59) : Proteinlerin disülfid bağlarını keserek denatüre edebilen bir enzimdir. Bu enzim sayesinde mukus tabakasındaki musinler ve daha da önemlisi konak tarafından sekrete edilen non-spesifik ve spesifik immunoglobulinleri (IgA, IgG ve IgM) denatüre edilip oluşan defanstan korunarak patogeneizde rol oynar (Şekil 7) (141).



Şekil 7: H. Pyloriye bağlı gastrik hasar oluşumu (141)

Tanısal Testler :

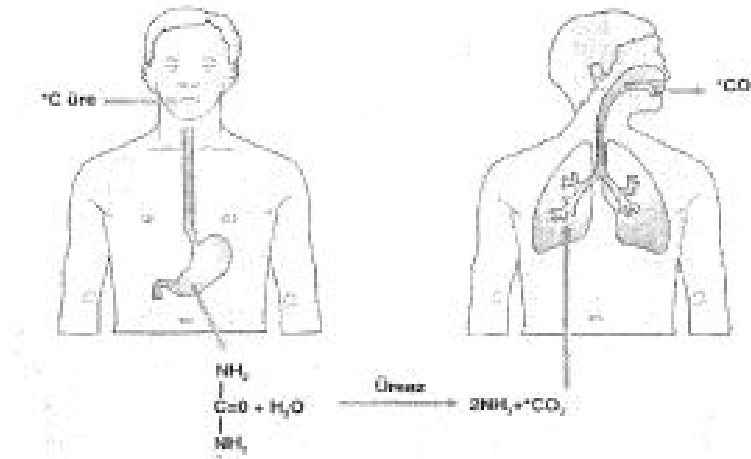
HP infeksiyonunun tanısı olgu ve mevcut şartlara göre invaziv ve non invaziv yöntemler ile yapılmaktadır (142). İnvaziv testlerde endoskopik uygulama ile alınan biyopsi materyalinin hızlı ureaz testi, mikrobiyolojik ve histolojik incelemesini içermektedir. Noninvaziv testler ise, HP'ye ait kanda bulunan antikorların araştırılması ve üre-nefes testi denen bakterinin üreaz enzimi ile açığa çıkan işaretlenmiş karbondioksit gazının ölçülmesi işlemidir (143,144,145).

I. Non invaziv testler:

a) Serolojik testler: HP serolojik testi (anti Hp IgG) ucuz olup tedavi öncesi infeksiyonun tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır. HP infeksiyonu gastrik mukozada lokal olduğu kadar sistemik immün yanıtı da yol açarak, serumda spesifik IgG ve IgA nın, midede ise sekretuar IgA ve IgM artışına neden olur (146). Özgül IgM antikorları kısa süreli olarak yükseli, IgG ve IgA infeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlandıysa IgG ve IgA düzeyleri düşmeye başlar fakat IgG düzeyi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-

altı ay sonra olacak şekilde iki titrasyonun karşılaştırılması gereklidir (146,147) Ayrıca tükürük salgısında antikor testleri ve idrarda serolojik testleri ise geliştirilmektedir. Antikor düzeyleri tedavi sonrası oldukça kısıtlı kullanıma sahiptir. Kullanılan antijene göre duyarlılık ve özgüllük % 80-100 arasında değişmektedir (148,149,150). Serolojik yöntemler ucuz, uygulanması kolay, hızlı ve non-invazivdir. Epidemiyoloji çalışmaları için ideal bir test olmasına rağmen kısa dönem antibiyotik tedavisinin takibinde kullanılmaz.

b) Üre nefes testi: Midedeki HP kaynaklı üreaz aktivitesine bağlı olup, aktif enfeksiyonu %90'dan fazla duyarlılık ve özgüllük ile tespit etmektedir. Bu test, hem hastalığın başlangıçtaki tanısı hem de eradikasyon tedavisinin takibinde kullanılabilir. Eradikasyon tedavisinin takibinde, yanlış negatif sonuçları engellemek için dört hafta geçmeden uygulanmamalıdır. Üre nefes testi 6 yaşın üstündeki çocuklarda güvenilir olmakla birlikte daha küçük çocuklarda daha ileri doğrulamayı gerektirmektedir (151). Bakteriyel eradikasyon olsun olmasın, üreaz enziminin oluşumunu baskılayan antibiyotikler, bizmut tuzları ve proton pompa inhibitörleri kullanımı yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Gastrik rezeksiyon geçirenlerde substrat-bakteri kontakt zamanı kısa olduğu için testin sensitivitesi azalır (143). Bu test, yüksek özgüllükte ve duyarlılıktadır. Biyopsiye dayalı yöntemlerin tersine, üre nefes testi, bakterilerin midedeki dağılımı dağınık yamalar biçimindeyken bile HP varlığını değerlendirebilir.



Şekil 8: Üre nefes testi (162)

c) Dışkı örnekleri için kullanılan tanı yöntemleri:

1. Dışkıda spesifik antijen arayan testler: HP stool antigen (HpSA), üre nefes testine en iyi alternatif olarak görülmektedir (136). Özellikle üre nefes testine uyum

problemi yaşıyan küçük yaştaki çocuklar ve nörolojik defisiti olan hastalar için ideal bir yöntemdir (152). HpSA testi, tedaviden en az 8 hafta sonra bakılmak suretiyle enfeksiyonun takibi için de uygundur (153).

2. Dışkı kültürü: Dışkıda safra asitlerinin yoğun şekilde bulunması ve HP' nin safraya duyarlı olmasından dolayı dışkı kültüründe HP üretmek oldukça zordur (147). Kültür için Wilkins-Chalgren agar kullanılabilir ancak optimal şartlarda dahi izolasyon şansı %10'u geçmemektedir (136).

3. Dışkıda H. pylori DNA arama: Dışkı PZR inhibitörleri açısından zengin oluşu ve DNA örneklerinin yapısında bozulmalar olması nedeni ile yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir (147).

II. İnvaziv testler: İnvaziv testlerde endoskopik uygulama ile alınan biyopsi materyalinin hızlı üreaz testi, mikrobiyolojik ve histolojik incelemesini içermektedir (143,144,145) .

a) Histopatolojik inceleme : Antrumdan alınan 2 yada daha fazla sayıda biyopsi örneğinin hemotoxilen-Eozin boyası ile incelenmesi tanı için yeterlidir. Ancak intestinal metaplazi veya atrofi gibi tanıyı zorlaştıran bir takım patolojik faktörlerin varlığında Genta, Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile tanıyı kesinleştirmek gerekebilir (143,144,145). Birçok araştırmacı histopatolojik incelemenin HP enfeksiyonun tanısında altın standart olduğunu kabul etmektedir (147).



Şekil 9: Genta, Giemsa ve Warthin-Stany gibi özel boya teknikleri ile H.Pylorinin tesbiti görülüyor.(143,145,154)

b) Kültürde izolasyon: HP'nin seçici kültür ortamlarında üremesi tanıda gold standarttır. Bu yöntemin duyarlılığı; örneğin sayısına, büyüklüğüne, örnekteki bakteri miktarına, örneğin taşınma şekli ve süresine, kullanılan besiyeri ve inkübasyon şartları

ile çalışanın tecrübesine bağlı olarak değişmektedir. İstenilen şartlarda duyarlılığı >%95 , özgüllüğü <%80' dir (155). Pahalı bir yöntem olmasına rağmen özellikle antibiyotik alerjisi olan, antimikrobiyal tedaviye yeterli cevap alınamayan ve antibiyotik direnci yüksek olan ülkelerde mutlaka yapılmalıdır (156).

c) Hızlı üreaz testi: Endoskopi klinik olarak endike olduğu zaman ilk tercih test yöntemi, antral biyopsi örneğinde üreaz testidir (157). Bu test, %79-100 oranında duyarlılık ve %92-100 oranında özgüllükle biyopsi materyalinde üreaz aktivitesini ucuz ve hızlı bir şekilde tespiti olanak sağlamaktadır (153).

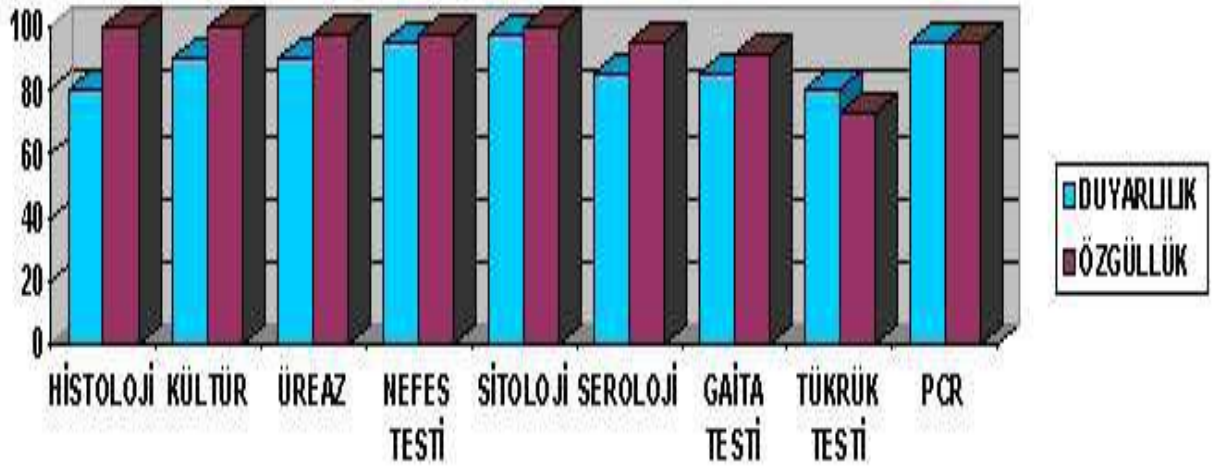


Şekil 10: *H. pylori* tarafından ürenin hidrolizi (136)

Besiyerinde bulunan ürenin HP' ye ait olan üreaz enzimi tarafından hidrolizi sonucu amonyakın açığa çıkması ve ortamın pH'nı yükselterek alkali hale dönüştürmesi, bunun sonucu olarak ortamdaki renk indikatörüne (fenol kırmızısı veya brom timol mavisi) bağlı besiyeri renginin sarıdan kırmızıya veya maviye dönmesi esasına dayanır (şekil 10) (136).

d) Moleküler tanı yöntemleri : Mukoza biyopsi örneklerinin PCR ve faz kontrast mikroskopi ile incelenmesi maliyetinin yüksek olması ve koşulların zorluğu yüzünden daha çok araştırmaya yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır (145,158).

Tablo 9 : H.Pylorili hastaların H.Pylori tanısı için yapılan testlerin sensitivite ve spesifitesinin karşılaştırılması



Tedavi :

HP infeksiyonu tedavisinde amaç mikroorganizmayı tamamen eradike etmektir. Bu nedenle etkin bir tedavi için birbirlerinin etkinliğini artıran çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Antibiyotikler, luminal asiditeden etkilenmemeleri için etkin bir asit inhibitörü ile birlikte verilmektedir. Günümüzde uluslar arası konsensus kararlarına göre 7-14 günlük PPI tedavisinin yanı sıra günlük 2 gr amoksisilin ve 1 gr klaritromisin tedavisi önerilmektedir. Ancak ideal olarak tanımlanan bu tedavi protokollerine rağmen olguların %15-25'inde eradikasyon başarısız olmaktadır (159). Tedavide kullanılan başlıca antibiyotikler; amoksisilin, metranidazol, tetrasiklin, klaritromisin, bizmut ve furazolidindir. Diğer nadir kullanılan antibiyotikler rifabutın ve fluorokinolonlardır. Tedavi rejimlerinde kullanılan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi büyük problem oluşturmaktadır. Tetrasiklin ve amoksisiline karşı direnç gelişimi nadir iken, klaritromisine ve metranidazol direnci farklı toplumlarda değişkenlik göstermektedir. Bizmut ihtiva eden dörtlü tedavi protokolleri (10 veya 14 gün) birinci basamak tedavi için ideal bir seçim olabilir. Bizmutlu rejimler, metranidazol ve klartiromisine karşı oluşacak bakteriyel direnci ortadan kaldırmakta ve yüksek oranlarda eradikasyon sağlamaktadır (160,161). Tedavide kullanılan PPI'ların

etkinlik yönünden birbirlerine üstünlüğü yoktur. Tedavi süresinin yüksek kür sağlamadaki yararı tam olarak bilinmemektedir. Ancak son zamanlardaki metaanalizler 14 günlük tedavinin, bir haftalık tedaviye göre daha yüksek oranda kür sağladığını belirtmektedir (159).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Kasım 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Etik Kurulu onayı alınarak yapıldı. Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve epigastrik bölgeye lokalize dispeptik yakınmaları olan tüm hastalar başvuru sırasına göre değerlendirildi. Roma III kriterlerine göre en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam eden postprandial dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma yakınmalarından en az birine sahip 18-50 yaş arasındaki hastalar çalışmaya davet edildi. Aday hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilerek kabul eden hastalara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı.

Bu hastalardan önce ayrıntılı anamnezleri alındı. Anamnezde yaş, cinsiyet, doğum yeri, alışkanlıklar (sigara, çay, kahve, alkol kullanımı), dispepsi şiddet, süre ve sıklığı, son bir yıldır kullanılan ilaçlar, baskın semptom, eşlik eden diğer semptomlar, öz geçmiş (Peptik Ülser hastalığı, GÖR hastalığı, özofajit gibi hastalık öyküsü, geçirdiği operasyonlar, vs.), soy geçmiş (ailesinde mide kanseri hikayesi, vs.) gibi noktalar üzerinde özellikle duruldu ve sistem sorgulamasından sonra hastalara sistemik fizik muayene yapıldı. Anemi, kilo kaybı, disfaji, GİS kanama, sarılık, LAP varlığı, batında kitle, NSAİ, cuomadin, steroid kullanım öyküsü olması cerrahi operasyon öyküsü , daha önce HP eradikasyon tedavisi alanlar, gebeler, ailede mide kanseri olanlar ve daha önce GİS endoskopisi olanlar dışlama kriteri olarak alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması kullanılarak dispepsi şiddeti belirlendi. Hastalarda HP varlığının araştırılması C-14 Üre Nefes Testi kullanılarak yapıldı. HP pozitif olarak raporlanan hastalara 2 hafta süre ile Amoxicilin 1000 mg 2x1, Clarithromycin 500 mg 2x1 ve 4 hafta süre ile Esomeprazole

40 mg 2x1 kullanması önerildi. HP negatif olarak raporlanan hastalara 4 hafta Esomeprazole 40 mg 2x1 kullanması önerildi. Hastalar 4 hafta sonra tekrar dispepsi şiddetinin değerlendirilmesi için polikliniğimize davet edildi. Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması kullanılarak tedavi sonrası dispepsi şiddeti belirlendi. HP pozitif olan hastalara 4 haftalık tedaviden C-14 Üre Nefes Testi tekrarlandı.

C-14 Üre Nefes Testi :

Bu test İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nükleer Tıp ABD laboratuvarında yapıldı. Öncelikle, hastaların eğer kullanıyorlarsa; anti-asidleri 24 saat, H₂ reseptör antagonistleri ve sükralfatı bir hafta; PPI, bizmut bileşikleri ve antibiyotikleri ise bir ay önce kesmeleri istendi. Hastalar bir gecelik açlıktan sonra 37 kBq C-14 üre/sitrik asit karışımı içeren kapsül formu 25 ml su ile birlikte içirildi. Soluk örnekleri 15. dakikada özel bir kuru kartuş sistemi ile toplandı. Hastalar kartuşun ağız kısmına, buradaki indikatör membranın turuncu rengi sarıya döndürünceye kadar solutuldu. Bu süreç yaklaşık 1-4 dakika arasında sürdü. Değerlendirilmede hazır kartuş, özel küçük bir Geiger-Müller sayacında okutuldu ve 250 saniye sonra sonuç alındı. Tüm işlem yaklaşık 25 dakika kadar sürdü ve sonuçlar cpm (sayım/dakika) ve grade olarak bildirildi.

Grade 0 : Enfeksiyon yok (< 25 cpm)

Grade 1 : Şüpheli (25-50 cpm)

Grade 2 : Enfekte (> 50 cpm)

Çalışmada grade 1 ve 2 H. pylori pozitif; grade 0 ise H. pylori negatif kabul edildi.

İstatistiksel işlemler SPSS 16,0 Windows paket programı kullanarak yapıldı. Bütün veriler ortalama değer $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı. Verilen tedavi sonrası dispepsi şiddetindeki gerilemeler paired T- Testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

MODİFİYE GLASGOW DİSPEPSİ CİDDİYET SKORLAMASI

HASTANIN:

ADI/SOYADI:

YAŞ/CİNSİYET:

DOSYA NUMARASI:

HASTA NUMARASI:

ADRESİ

Tablo 10 : Modifiye Glaskow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması

DİSPEPSİ SIKLIĞI:

Hiç : 0
Ayda 1-2 gün : 1
Haftada 1 gün : 2
Haftada 3 gün : 3
Çoğu gün : 4

DİSPEPSİ SIKLIĞI:

Hiç : 0
Ayda 1-2 gün : 1
Haftada 1 gün : 2
Haftada 3 gün : 3
Çoğu gün : 4

DİSPEPSİNİN YOĞUNLUĞU :

Uykumu ve yaşantımı:

etkilemiyor : 0
hafif etkiliyor : 1
çok etkiliyor : 2

Uykumu ve yaşantımı:

etkilemiyor : 0
hafif etkiliyor : 1
çok etkiliyor : 2

RECETESİZ İLAC KULLANIMI:

Hiç : 0
Haftada 1 den az : 1
Haftada 1 den fazla: 2

RECETESİZ İLAC KULLANIMI:

Hiç : 0
Haftada 1 den az : 1
Haftada 1 den fazla: 2

RECETELİ İLAC KULLANIMI:

Hiç : 0
Haftada 1 den az : 1
Haftada 1 den fazla: 2

RECETELİ İLAC KULLANIMI:

Hiç : 0
Haftada 1 den az : 1
Haftada 1 den fazla: 2

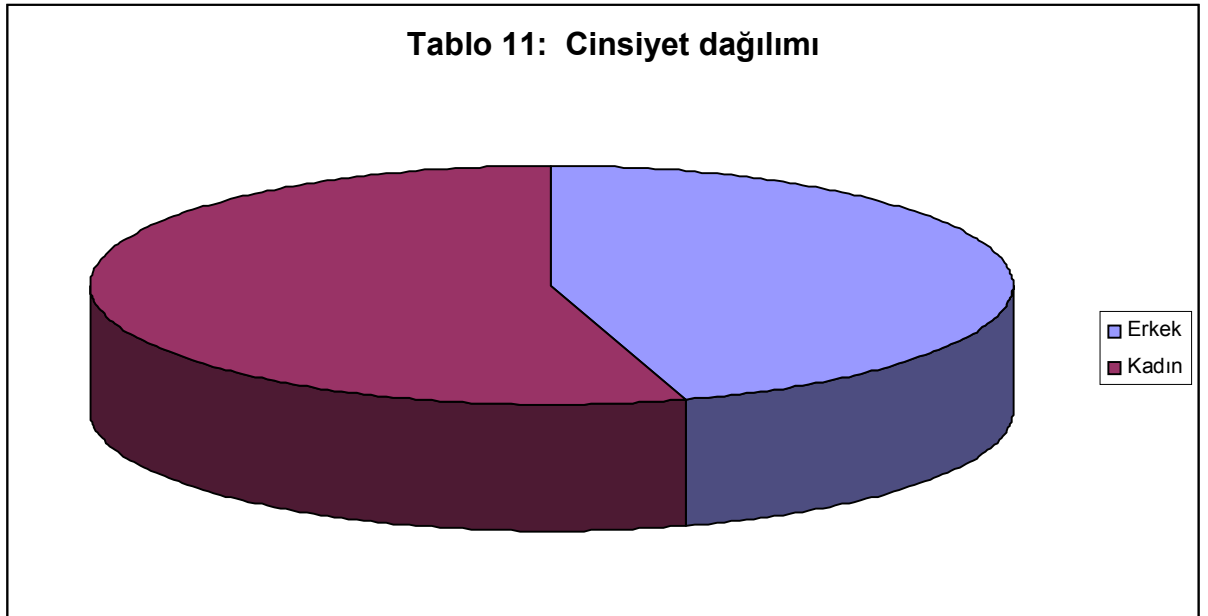
Toplam skor :

Toplam skor :

4 HAFTALIK TEDAVİ SONRASI

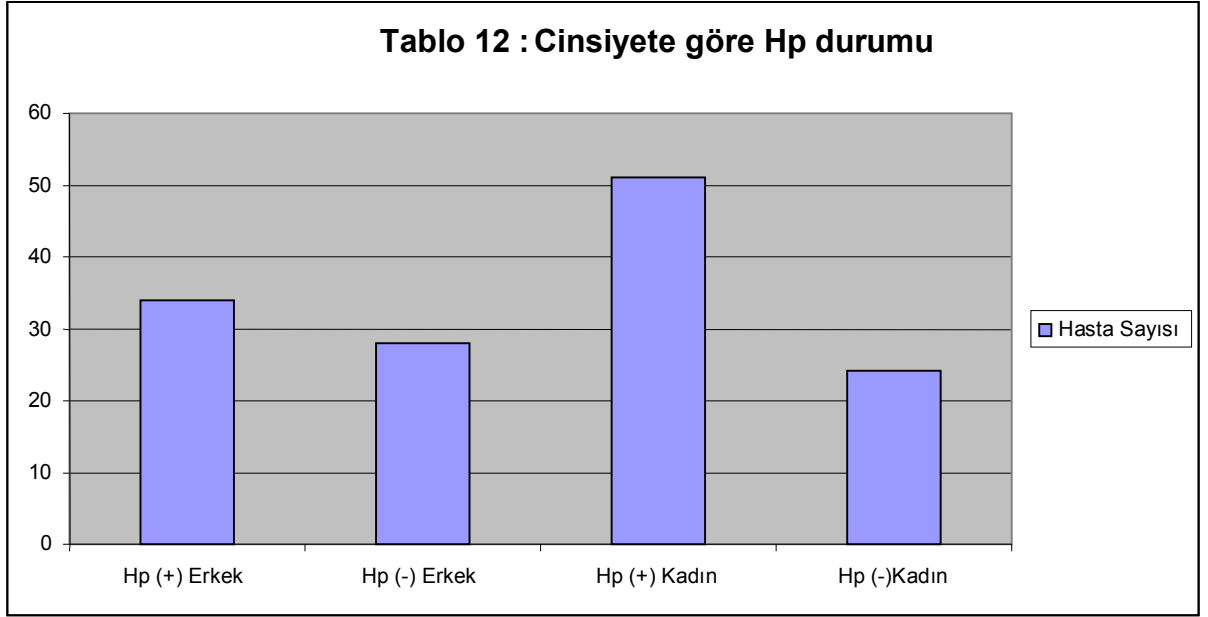
4. BULGULAR

Çalışma, çalışmaya alma kriterlerine uyan, tedaviyi tamamlayıp kontrollere gelen toplam 137 hastada gerçekleştirildi. Hastalarının 75'si (% 54,7) kadın, 62'si (% 45,3) erkek cinsiyette olup (Tablo 11) yaş ortalamaları kadınların $33,53 \pm 10,53$ erkeklerin $32,66 \pm 10,19$ tüm hastaların yaş ortalaması $33,13 \pm 10,35$ idi.

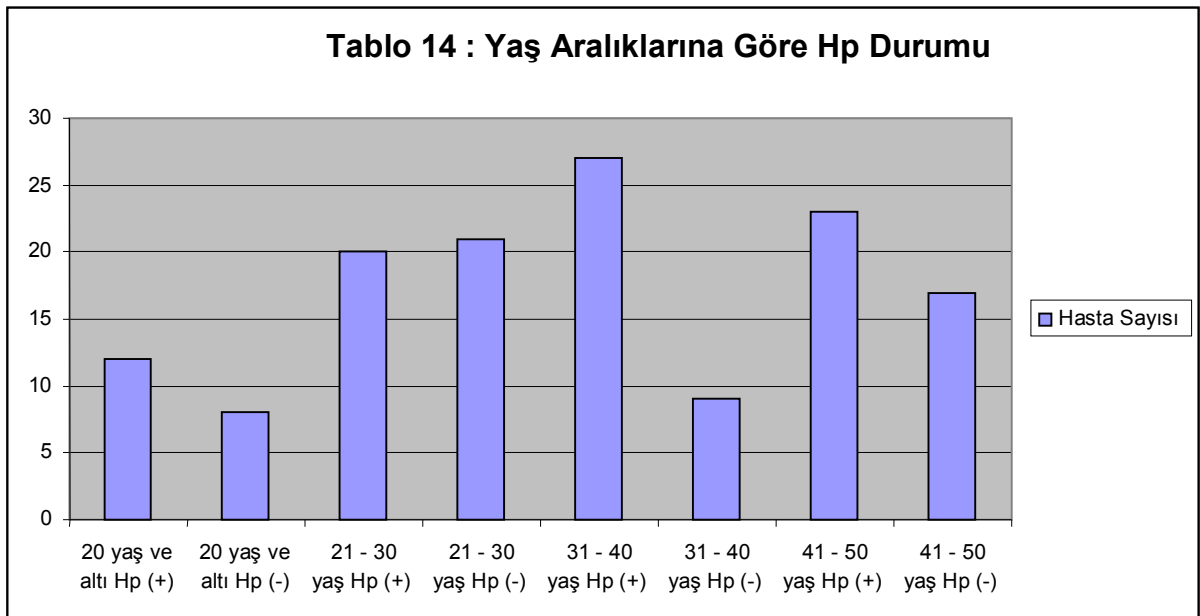
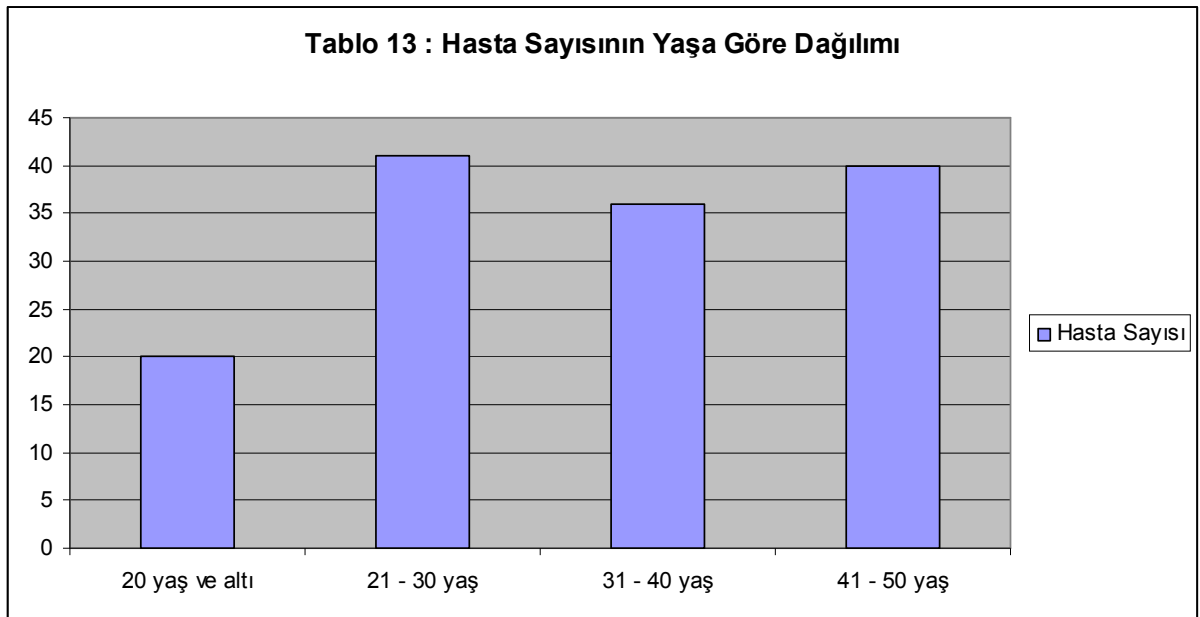


Çalışmadaki 137 hastanın % 62'sinde (85 hasta) HP pozitifliği saptanırken % 38'inde (52 hasta) HP negatif idi. HP pozitif saptanan hastaların yaş ortalamaları $33,49 \pm 9,91$ iken HP negatif saptanan hastaların yaş ortalaması $32,55 \pm 11,11$ 'dir. HP pozitif olan 85 hastanın 34'ü erkek (% 40) , 51'i kadın (% 60) ve HP negatif olan 52 hastanın 28'i erkek (% 53,8) , 24'ü kadın (% 46,2) idi.

Çalışmadaki hasta sayısının %54,74'ünü oluşturan 75 kadın hastanın % 68'inde (51 hastada) HP pozitif, % 32'sinde (24 hastada) HP negatif saptanmıştır. Çalışmadaki hasta sayısının % 45,26'sını oluşturan 62 erkek hastanın % 52'sinde (34 hastada) HP pozitif, % 48'inde (28 hastada) HP negatif saptanmıştır (Tablo 12).



Çalışmaya aldığımız hastalar 18 – 50 yaş arasında idi. 20 yaş ve altında 20 tane hasta (% 14,6) bulunmaktaydı. Bu hastaların 12 tanesinde (% 8,8) HP pozitif, 8 tanesinde (% 5,8) HP negatif saptandı. 21 – 30 yaş arasında 41 tane hasta (% 29,9) bulunmaktaydı. Bu hastaların 20 tanesinde (% 14,6) HP pozitif, 21 tanesinde (% 15,3) HP negatif saptandı. 31 – 40 yaş arasında 36 tane hasta (% 26,3) bulunmaktaydı. Bu hastaların 27 tanesinde (% 19,7) HP, 9 tanesinde (% 6,6) HP negatif saptandı. 41 – 50 yaş arasında 40 tane hasta (% 29,2) bulunmaktaydı. Bu hastaların 23 tanesinde (% 16,7) HP pozitif, 17 tanesinde (%12,4) HP negatif saptandı (Tablo 13 - 14).



Çalışmamızdaki HP pozitif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi sıklığı tedavi öncesi $3,78 \pm 0,55$ iken tedavi sonrasında $1,31 \pm 1,29$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 2,47'lik bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile dispepsi sıklığındaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$).

Çalışmamızdaki HP negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi sıklığı tedavi öncesi $3,86 \pm 0,44$ iken tedavi sonrasında $1,48 \pm 1,01$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 2,38'lik bir gerileme tespit

edilmiş olup tedavi ile dispepsi sıklığındaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamızdaki HP pozitif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi yoğunluğu tedavi öncesi $1,28 \pm 0,73$ iken tedavi sonrasında $0,25 \pm 0,49$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 1,02'lik bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile dispepsi yoğunluğundaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamızdaki HP negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi yoğunluğu tedavi öncesi $1,28 \pm 0,74$ iken tedavi sonrasında $0,30 \pm 0,46$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 0,98'lik bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile dispepsi yoğunluğundaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamızdaki HP pozitif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen total skor tedavi öncesi $6,90 \pm 1,93$ iken tedavi sonrasında $1,74 \pm 1,95$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 5,16'lık bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile total skordaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamızdaki HP negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen total skor tedavi öncesi $6,86 \pm 1,59$ iken tedavi sonrasında $1,86 \pm 1,66$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 5,00'lik bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile total skordaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamıza aldığımız tüm hastaların Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi sıklığı tedavi öncesi $3,81 \pm 0,51$ iken tedavi sonrasında $1,37 \pm 1,19$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 2,43'lük bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile tüm hastalardaki dispepsi sıklığındaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamıza aldığımız tüm hastaların Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen dispepsi yoğunluğu tedavi öncesi $1,28 \pm 0,73$ iken tedavi sonrasında $0,27 \pm 0,48$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 1,00'lık bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile tüm hastalardaki dispepsi yoğunluğundaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Çalışmamıza aldığımız tüm hastaların Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen total skor tedavi öncesi $6,89 \pm 1,80$ iken tedavi sonrasında $1,78 \pm 1,84$ olarak belirlendi. Ortalama olarak 5,10'luk bir gerileme tespit edilmiş olup tedavi ile tüm hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen total skordaki bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,0001$) .

Tablo 15 : Dispepsi tanılı Hp pozitif ve Hp negatif olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasındaki skorların paired T-test ile azalma oranları

Grup	Hasta Sayısı	Tedavi Öncesi Total Skor	Tedavi Sonrası Total Skor	Total Skordaki Azalma
Hp pozitif	85	$6,90 \pm 1,93$	$1,74 \pm 1,95$	$5,16 \pm 2,38$
Hp negatif	52	$6,86 \pm 1,59$	$1,86 \pm 1,66$	$5,0 \pm 1,74$

$p = 0,667$

Çalışmamızda HP pozitif saptanan ve eradikasyon tedavisi verilen hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen tedavi sonrası total skorda istatistiksel olarak $5,16 \pm 2,38$ 'lık gerileme belirlendi. HP negatif saptanan ve PPI verilen hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen tedavi sonrası total skorda istatistiksel olarak $5,0 \pm 1,74$ 'lük gerileme belirlendi. Dispeptik semptomları olan HP pozitif ve negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen tedavi sonrası total skorlardaki azalmalar karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak aynı oranda azalma tespit edilmiştir ($p: 0,667$) . HP pozitif ve negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen tedavi sonrası total skorlardaki azalmalar karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p= 0,667$) .

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Kasım 2009 ile Ocak 2010 tarihleri arasında, dispeptik semptomlarla gelen HP pozitif olan hastalara verilen tedavi sonrasında ve HP negatif olan hastalara verilen tedavi sonrasında semptomlarda gerileme tespit edilmiştir. Bu azalma her iki grupta da aynı oranda olmuştur. Çalışmamıza katılan tüm hastalar, birlikte değerlendirildiğinde hastalara verilen eradikasyon veya proton pompa inhibitörü tedavisi ile semptomlarda anlamlı gerileme tespit edilmiştir

Dispepsi, tek bir semptom olmayıp hastalar tarafından farklı şekillerde ifade edilen bir semptomlar kompleksidir. Semptom oluşumunda rol oynayan patofizyolojik mekanizmalara yönelik araştırmalar ve dispepsi semptomları ile ilişkili faktör analiz çalışmaları fonksiyonel dispepsinin heterojen bir klinik durum olduğunu ortaya koymuştur (163,164,165,166).

Dispeptik semptomların oluşumunun temelinde mide mukozasındaki inflamasyonun rolünü araştıran çalışmalar büyük ölçüde HP enfeksiyonu ile ilişkili prevalans ve eradikasyon çalışmalarıdır. FD'li hastaların yaklaşık olarak %50'sinin HP pozitif olduğu gösterilmiştir. Bir meta analizde FD'li hastaların kontrol grubuna göre en az iki kat daha fazla HP pozitif oldukları bildirilmiştir (167). Tüm bu çalışmalar semptomlarla ilişkide HP enfeksiyonunun olup olmamasına bakmaktadır. Ancak HP sonuç olarak mide mukozasında bir inflamasyona neden olmaktadır ve bu inflamatuvar yanıt semptom oluşumunda rol oynayabilir. Toplam 3589 hasta arasından HP pozitif olanlarda negatif olanlara göre karın ağrısı ve göğüs ağrısı gibi semptomların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (168).

Van der Schaar ve ark. (169) ise HP eradikasyon tedavisi sonrasında gastrik akomodasyonun değişmediğini, ancak korpusdaki gastrit skorunun gastrik akomodasyon ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca Thumshirn ve ark. (170) fonksiyonel dispepside mide motilitesini inceledikleri çalışmada asemptomatik HP pozitif bireylerde dispeptiklere benzer şekilde mide akomodasyonunun bozulduğunu göstermişlerdir.

HP FD etyopatogenezinde etkiliyse, eradikasyon tedavisiyle HP enfeksiyonu ortadan kalkan hastalarda semptomlar kür olmalıdır. 328 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi verilen gruptaki hastalardan eradikasyon sağlanan ve sağlanamayanların uzun dönemde semptomları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (171). Toplam 237 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada tedavi alan gruptaki hastaların %24'ünde, plasebo alan hastaların %22'sinde semptomlarda tamamen düzelme görülmüştür. Bu çalışmada semptomlarda anlamlı düzelmenin sadece bir yılın sonunda gastritin tamamen düzeldiği veya hafif şiddetle sebat ettiği hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (172). Bu çalışmalara HP eradikasyonunun FD semptomlarını düzeltmediğini bildiren başka yayınlar da eklenebilir (173,174) .

Tablo 16 : Dispepsili hastalarda Hp eradikasyon tedavisi çalışmaları

ÇALIŞMACI (referans)	Hasta Sayısı	Takip Süresi (ay)	Semptomlarda Düzelme
Veldhuyzen van Zanten (7)	49	6	Hayır
Frazzoni (5)	20	10	Hayır
Elta (26)	26	34	Hayır
Froehlich(27)	144	12	Hayır
Blum (OCAY) (21)	328	12	Hayır
Telley (ORCHID) (9)	237	12	Hayır
Veldhuyzen van Zanten (28)	157	12	Hayır
Pertolani (29)	48	8	Evet
McCarthy (30)	75	12	Evet
Gilvarry (31)	49	12	Evet
Sheu (32)	41	12	Evet
Trespi (6)	20	6	Evet
McColl (8)	308	12	Evet

HP'nin eradike edilmesi ile semptomlarda düzelme görülmesi HP ile FD arasında ilişki olduğunu kanıtlayan bir bulgudur. Fakat bu konu ile ilgili literatürde yer alan çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Tablo 15). 2000 yılında yayınlanan ve 6–12 aylık takipleri olan 11 randomize çalışmanın sonucunu değerlendiren bir meta analizde, FD'li hastalarda HP'nin eradike edilmesinin hastaların %9'unda semptomlarda düzelmeye yol açtığı bildirilmiştir (175).

HP eradikasyon tedavisi sonrası semptomların devam etmesi gastritin tam iyileşmemesi ile de ilişkili olabilir. Talley ve ark. (176) HP ile enfekte FD' li hastalarda yaptıkları çalışmada eradikasyondan bağımsız olarak kronik gastrit şiddetinde azalma ile semptomlarda iyileşme arasında bir ilişki göstermişlerdir. HP eradikasyon tedavisi sonrasında gastrit skorları anlamlı olarak azalmakta, ancak hastaların çoğunda kronik inflamasyonun devam ettiği görülmektedir (177). Mera ve ark. (178) HP eradikasyonunun uzun dönem histopatolojik sonuçlarını araştırdıkları çalışmada tedavi sonrası 12. yılda kronik inflamasyonun şiddetinde azalma olmakla birlikte devam ettiğini göstermişlerdir. Veijola ve ark. (179) başarılı bir eradikasyon tedavisinden 5 yıl sonra devam eden kronik gastrit olgularının oranını %21 olarak bulmuşlardır. Tepes ve ark.'nın (180) yaptıkları çalışmada duodenal ülserli hastalarda eradikasyondan sonra 2. ayda nötrofil infiltrasyon kaybolmuş, ancak mononukleer hücre infiltrasyonu 1. yılda hastaların %56'sında kaybolmuştur. Kronik inflamasyonun tamamen geçmesi 4. yılda gerçekleşmiştir. Buna rağmen 4 yıllık takipte intestinal metaplazi oranları değişmemiş ve lenfoid foliküllerde dejeneratif değişiklikler saptanmıştır. Kamada ve ark. (181) ise fundik atrofik gastriti olan hastalarda eradikasyon sonrası 3 yıllık takipte semptom skorlarının inflamasyon ve atrofi skorları ile paralel azaldığını göstermişlerdir. Watanabe ve ark.'nın (182) yaptıkları çalışmada eradikasyon tedavisi başarısız olsa dahi inflamasyon skorları azalmıştır. HP ile enfekte olan ve olmayan fonksiyonel dispepsi hastalarında endoskopik ve histolojik bulguların karşılaştırıldığı bir çalışmada, gastrit skorları HP ile enfekte hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ancak enfekte olmayan hastalarda da orta derecede kronik inflamasyon ve atrofi, hafif derecede nötrofil aktivitesi ve intestinal metaplazi saptanmıştır (183).

Dispepsi prevalansı kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksek olabilir (184). Howell ve ark. yaptıkları çalışmada kadın cinsiyetin, sağlık kuruluşlarına sık başvurunun bağımsız prediktorlerinden biri olduğunu bulmuşlardır (185).

1996 yılında yapılan bir meta analizde tedaviyle HP negatifleşen hastaların %73'unun, pozitif kalanların %45'inin semptomlarında kısa dönemle sınırlı olsa da anlamlı semptom rahatlaması olduğu görülmüştür (186). İngiltere' de yapılan bir çalışmada ise başlangıçta HP durumu endoskopik biyopsilerle histolojik olarak değerlendirilmiş, ancak 1 yıl sonundaki HP durumu C14 üre nefes testi ile araştırılmıştır. 2 hafta süre ile Omeprazol (2x20mg), Amoksisilin (3x500mg, alerjisi olanlarda aynı dozda tetrasiklin), ve Metranidazol (3x400mg) verilen 160 olguluk tedavi grubu ile 158 olguluk Omeprazol (2x20mg) grubu semptomları açısından karşılaştırılmıştır. HP eradikasyonu 1. Grupta %88, ikinci grupta %5, semptomların iyileşmesi 1. Grupta %21, ikinci grupta %7 (p=0.001) olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada semptomları 5 yıldan uzun süredir devam edenler değerlendirilmiş, bunlarda semptom iyileşmesi antibiyotik grubunda %27, Omeprazol grubunda %12 bulunmuştur (p=0.03)(187). 2000 yılında yayınlanan Moayyedi ve ark.'nın 12 çalışmanın dahil edildiği meta analizinde (188) eradikasyonun semptomlara anlamlı olarak etkili olduğu, 1/15 hastada semptomların kür olduğu bulunmuştur. 2001'de yayınlanan bir çalışmada (189) semptomların bütünüyle rahatlaması eradikasyon tedavisi ve plasebo gruplarında sırasıyla %43 ve %31 bulunmuş; eradikasyon tedavisi grubunda HP negatifleşen hastaların %84'ünde, pozitif kalanların %43'nde semptom rahatlaması olmuştur. Çok daha yeni bir başka çalışmada da eradikasyon tedavisinin HP antral gastritli hastalarda semptomların şiddetini azaltmada tek başına PPI'den üstün olduğu görülmüştür (190).

Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) çalışma grubu (7 ülke), 328 HP pozitif olgunun sonuçlarını değerlendirmiştir. Çalışmada olguların yarısına omeprazol (O) 2x20mg, klaritromisin (K) 2x500mg ve amoksisilin (A) 2x1000 mg verilirken yarısına da sadece O 2x20 mg verilmiştir (1 hafta). HP eradikasyonu antibiyotik grubunda %79, O grubunda % 2, semptomatik düzelme birinci grupta %27,4, ikinci grupta 20,7 olarak bulunmuştur (p=0.17). Gastritin düzelmesi ise sırası ile % 75 ve %3'dür (p<0.001) (191).

Optimal regimen Cures Helicobacter Induced Dyspepsia (ORCHID) çalışma grubunun (5 ülke) antibiyotik tedavi protokolü OCAY grubuna benzemektedir (133 hasta) ve 1 haftadır. Kontrol grubuna (142 hasta) ise plasebo tablet verilmiştir. Burada her iki grupta sırası ile HP eradikasyonu %85, %4, gastritin düzelmesi %81, %13, semptomatik iyileşme ise %27 ve %29 bulunmuştur. Semptomların şiddeti ile gastritin ağırlığı arasında ilişki kurulamamıştır (192). Amerika ve Avustralya ortak çalışmasında

ise gene aynı kombinasyon, 2 hafta uygulanmıştır. Tedavi grubu 170 hasta, plasebo verilen grupta 167 hastadan oluşmaktadır. Her iki grupta sırasıyla HP eradikasyonu %90, %2, gastritin bulunmaması %8, %8, gastritin azalması %67, %18 ve semptomatik iyileşme %48 ve %49 olarak bildirilmektedir.

Sonuç olarak HP FD ilişkisi tartışmalıdır. İlişkili olduğunu destekleyen epidemiyolojik ve patofizyolojik veriler mevcuttur. Ancak, tedavi sonuçları çelişkilidir. Hangi hastaların fayda göreceğini önceden kestirmek mümkün değildir. FD etyopatogenezinde HP dışında başka faktörlerin de rolü vardır. HP enfeksiyonunun ortadan kalkmasıyla semptomları düzelen hastaların, etyopatogeneizde HP olan hasta grubu olması muhtemeldir. HP ile enfekte fonksiyonel dispepsi hastalarında, bakterinin eradikasyonu ile erken dönemde fayda sağlanabilmektedir. Bu erken dönem sağlanan semptomatik düzelmenin uzun dönemdeki sonuçları için epidemiyolojik, patofizyolojik, plasebo kontrollü, randomize, uzun dönemli, histolojik değişiklikleri de göz önünde bulunduran çalışmaların yapılmasının aydınlatıcı olacağı görüşündeyiz.

6. ÖZET

Dispepsi, kelime anlamı olarak sindirim güçlüğüne ifade etmekle birlikte, epigastrik bölgede olan farklı semptomları bir başlık altında incelemek için hekimler tarafından kullanılan bir terimdir. HP infeksiyonu, dünyada en yaygın GİS infeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalar, genel olarak HP infeksiyonu için en önemli risk faktörünün sosyoekonomik şartlar olduğunu göstermektedir. Dispepsi etyopatogenezinde öne sürülen birçok mekanizma olup hangisinin daha etkili olduğu tartışmalıdır. Dispepside Helicobakter Pylori'nin rolü de tartışma konusudur.

Çalışmamızda dispeptik semptomları olan ve Helikobakter Pylori pozitif saptanan hastalarda Helikobakter Pylori eradikasyonunun dispeptik semptomlar üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması kullanılarak dispepsi şiddeti belirlendi. HP pozitif olan hastalara eradikasyon tedavisi verildi . HP negatif olan hastalara PPI kullanması önerildi. Hastalar tedavi sonrası dispepsi şiddetinin değerlendirilmesi için polikliniğimize davet edildi. Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması kullanılarak tedavi sonrası dispepsi şiddeti belirlendi.

Çalışma kriterlere uyan ve tedaviyi tamamlayıp kontrollere gelen toplam 137 hastada gerçekleştirildi. Hastalarının 75'i (% 54,7) kadın, 62'si (% 45,3) erkek cinsiyette olup hastalarımızın % 62'sinde (85 hasta) HP pozitifliği saptanırken % 38'inde (52 hasta) HP negatif idi.

HP pozitif ve negatif olan hastalardaki Modifiye Glasow Dispepsi Ciddiyet Skorlaması ile belirlenen tedavi sonrası total skorlardaki azalmalar karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,667$) .

7. SUMMARY

Although the literal meaning of dyspepsia is digestive difficulty, it is a term which is used by physicians to examine the different symptoms of epigastric region under a title. HP is the most common gastrointestinal infection in the world. Epidemiological studies points out that, socio-economic conditions are the most important risk factors for HP infection, in general. Several mechanisms are proposed in the etiopathogenesis of dyspepsia but it is controversial which one is more effective. The role of *Helicobacter pylori* in dyspepsia is a matter for discussion.

In this study, we aimed to investigate the effects of *Helicobacter pylori* eradication on dyspeptic symptoms in *Helicobacter pylori* positive patients with dyspepsia symptoms.

The severity of dyspepsia was determined by applying the modified Glasow Dyspepsia Severity Scoring to the patients who included in the study. Eradication treatment was given to HP positive patients. PPI usage was recommended to HP negative patients. Patients were invited to our clinic for evaluation of the severity of dyspepsia after the treatment. The severity of dyspepsia was determined after the treatment using the modified Glasow Dyspepsia Severity Scoring.

The study performed to 137 patients who match the criteria, complete the treatment and come to control. 75 (54.7%) of patients were female, 62 (45.3%) were male and 62% of patients (85 patients) were found HP positive, 38% (52 patients) were found HP negative.

Compared reduction of post-treatment total score in patients with HP positive and negative which determined by modified Glasow Dyspepsia Severity Scoring, there was no statistically significant difference in both groups ($p= 0,667$).

8. KAYNAKLAR

1. Heading RC. Prevalance of upper gastrointestinal symptoms in he general population: a systematic review. *Scand J Gastroenreol* 1999;34(Suppl 231):3-8.
2. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulser dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988;108:865-79.
3. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 5(Suppl 2):37- 42.
4. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:286-93.
5. Özden A, Sivri B. Dyspepsia. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayını, Ankara, 1998:5-56.
6. Talley, N.J., Stanghellini, V., Heading, R.C., Malagelada, J.R., Tytgat, G.N.J.: Functionel Gastroduodenal Disorders. *Gut*, 45 (Suppl.II): 1137-42, 1999
7. Fisher, R.S., Parkman, H.P.: Management of Nonulcer Dyspepsia. *N. Eng. J. Med.*, 339 (19): 1376-81, 1998
8. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(6):643-54
9. Talley, N.J., Silverstein, M.D., Agreus, L., Nyren, O., Sonnenberg, A., Holrmann, G.: AGA Technical Review: Evaluation of Dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 114: 582-95, 1998
10. Agreus L. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Eur J Surg* 1998;583:60-6.

11. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:17-24.
12. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1376-81.
13. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-2.
14. Talley NJ, Zinmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
15. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW. et al. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1123-31.
16. Özden A, Çetinkaya H, Dumlu S. ve ark., Ankara’da toplumun değişik kesimlerinde dispepsi görülme sıklığı. *Türk J Gastroenterol* 1995;6:121-24.
17. Gülersoy Özaydın AN, Çalı S, Türkyılmaz AS, Hancıoğlu A, Marmara Sağlık Eğitim ve Araştırma Vakfı. TURHEP Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Araştırması 2003 Araştırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Sti. İstanbul. 2007
18. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R. et al. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998;43 Suppl 1:21-3.
19. O’Morain C, Buckley M. Helicobacter pylori and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;214:28-30.
20. Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;182:11-6.
21. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1466-79

22. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002;122:1270-85.
23. Dağlı Ü, Kosar Y, Över H. ve ark. Kronik dispepside Helikobakter pilori ve semptom profili. *Turk J Gastroenterol* 1998;1:50-4.
24. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42
25. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15:237-241.
26. Drossman DA, moderator. AGA Clinical Symposium -- Rome III: New criteria for the functional GI disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California. [Sp461-469].
27. Keohane J, Quigley ME. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *MedGenMed* 2007;9(3):31.
28. Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:194-202.
29. Genta RM, Gurer IE, Graham DY. Geographical pathology of Helicobacter pylori infection: is there more than one gastritis? *Ann Med.* 1995;27(5):595-9
30. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. Helicobacter pylori and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(7):778-84
31. Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30.
32. Bytzer P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50(Suppl 4):58-62.

33. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* or non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002096.
34. Samsom, M, Verhagen, MA, van Berge GP. et al. Exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515.
35. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346.
36. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics. *Am J Gastroenterol* 2002;97:40.
37. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, Paparo GF, Corinaldesi R. et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1992;33:184-90.
38. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220.
39. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB. et al. Gastric accommodation in nonulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44:55.
40. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
41. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121(3):526-35
42. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut* 1998;42;814-822

43. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2006;130:296–303
44. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116(3):515-20
45. Timmons S, Liston R, Moriarty KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):739-49
46. Fischler B, Tack J, De Gucht V, Shkedy ZI, Persoons P, Broekaert D, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124(4):903-10
47. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut* 2007;56(1):29-36
48. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2003;124:1220–1229
49. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19(3):449-90
50. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. 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(12): 2621-6
51. Jin X, Li YM. Systematic review and meta-analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia. *Helicobacter* 2007;12(5):541-6

52. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56(6):772-81
53. Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808-25
54. Parkman HP, Miller MA, Trate D, Knight LC, Urbain JL et al. Electrogastrography and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:214-219.
55. Lin Z, Eaker EY, Sarosiek I, McCallum RW: Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2384-2389.
56. Talley NJ, Walker MM, Aro P. et al. Duodenal eosinophilia and mast cell infiltration in functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS): duodenal eosinophilia a biomarker for FD but not IBS in adults? *Gastroenterology*. 2007;132:A-73. 62
57. Talley NJ, Walker, MM, Aro P. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175.
58. Walker MM, Murray CE, Rahim MN, Hoare JM, Negus R. et al. Eosinophilia is overlooked in routine duodenal biopsy practice and is linked to a history of atopy or medication. *Gastroenterology*. 2008;134:A-673.
59. Liebrechts T, Adam B, Junne JG. et al. Cellular immune activation determines symptom severity in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-532.

60. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M. et al. Oral carbohydrate and fat differentially modulate symptoms, gut hormones and antral area in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2008;134:A-435.
61. Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M. et al. G-protein beta 2 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-979.
62. Tahara T, Arisawa T, Shibata T. et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility of Japanese people to functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-143.
63. Tack J, Demedts I, Dehondt G. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738.
64. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A. et al. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome after a salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98.
65. Tack J, Demets I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischer B. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-1747.
66. El-Serag HB, Chia J, Chia AY. Enterovirus infection of the stomach is associated with dyspepsia: a pilot controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:A-73.
67. Castillo EJ, Camilleri M, Locke GR, Burton DD, Stephens DA, Geno DM, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(11):985-96
68. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):350-7

69. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, Gregory LJ, Aziz Q, Dupont P, et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 2005;129(5):1437-44
70. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
71. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J. et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP study group. *Lancet* 2000;355(9216):1665-9.
72. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S. et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomized controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-1016.
73. Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P. et al: Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:913-918.
74. Maltertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
75. Özden A. Dispepsi, *Helicobacter pylori*. Özden A, Sahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds) *Gastroenteroloji*, TGV yayını. Ankara, 2002:85-126.
76. Kellow JE, Cowan H, Shuter B. et al. Efficacy of cisaprid therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:153-160.
77. Velduyzen van Zaten SJO, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidon in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-96.

78. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354:832-840.
79. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguere M. Efficacy and safety of itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Gastroenterology*. 2007;132:A-93.
80. Tack J, Vos R, Bisschops G, Tougas G, Janssens J. et al. Effect of tegaserod, a 5-HT₄ receptor agonist, on sensory and motor function of the proximal stomach in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2): A-94.
81. Okamura K, Sasaki N, Yamada M, Yamada H, Inokuma H. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Res Vet Sci* 2009;86(2):302-8.
82. Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N. et al. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008;78(2-3):67-71.
83. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A. et al. Effects of famotidine, mosapride and tansospirone for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl. 2):37-41.
84. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008;68(7):981-91. Review.
85. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;90:1688-704.
86. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE. et al. Cognitive-behavioral therapy vs. education and desipramine vs. placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.

87. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S. et al. Effects of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.
88. Johnsen R, Bernersen B, Straume B. et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991;302:749.
89. Friedman LS. Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1928.
90. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361.
91. McColl KE. Review article: tackling the 'dyspeptic problem'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
92. Tack J, Talley NJ, Kowalski DL, Borton MA, Barve A. Influence of PPI run-in, pH monitoring and nutrient tolerance on efficacy outcomes of acotiamide hydrochloride (YM443), a novel acetylcholine esterase inhibitor, in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-143.
93. van der Voort IR, Schmidtman M, Kobelt P. et al. Paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibitor, increases postprandial gastric volumes and decreases symptoms in patients with postprandial distress syndrome (PDS) functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2008;134:A-158.
94. Madisch A, von Arnim U, Muller J, Vinson BR, Zeller K. et al. Herbal preparation STW 5 improved quality of life in patients with functional dyspepsia - results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A-422.

95. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A. et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1276-1283.
96. Korman MG. Quality of life in duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 (Suppl 199):28-31.
97. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. Impact of functional dyspepsia on quality of life. *Dig Dis Sci* 1995;40:584-9.
98. Enek P, Dobois D, Morquis P. Quality of life in patiente with upper gastrointestinal symptoms: result from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999;34 Suppl 231:48-54.
99. Gutiérrez A, Rodrigo L, Riestra S. et al. Quality of life in patients with functional dyspepsia: a prospective 1-year follow-up study in Spanish patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(11):1175-81.
100. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;15:18(4):387-93.
101. Fajardo NR, Cremonini F, Talley NJ. Frontiers in functional dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(4):289-96.
102. Locke GR 3rd, Weaver AL, Melon LJ 3rd, Talley NJ: Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested casecontrol study. *Am J Gastroenterol* 204;99:350-357.
103. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B. et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000;119(3):661-9

104. Peterson WL, Graham DY. *Helicobacter pylori*. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds.) *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1998. p.604-17.
105. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(2):205-14.
106. Mangan TF. (Çeviri: Pınarbaşı B) Mayo Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005:47-55.
107. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:559-78.
108. Versolovic J, Fox JG. *Helicobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). *Manuel of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington: American Society For Microbiology 1999. p.727-38.
109. Graham, K.S., Graham, D.Y.: *Contemporary Diagnosis and Management of H. pylori associated Gastrointestinal Diseases*. Newtown, Pennsylvania, USA, Handsbooks in Healt Care Co. 2001, 5-8
110. Özden, A.: midenizdeki Yabancı: Hp. *Türk Gastroenteroloji Vakfı* 2003, 26-29
111. Karasu Z, Akarca US. *Helicobacter pylori* ve gastrik kanser patogenezindeki rolü. *Güncel Gastroenteroloji* 2000;4:8-18.
112. Aydın Y, Ceran F, Ateş Y, Yıldız M. HP enfeksiyonu. *Progres* 2003;4:123-7.
113. Aspinal GO, Moran AP. *Helicobacter pylori* lipopolisaccarharide structure and mimicry of Lewis blood group antigens. In: Moran AP, O' Morain CA (Eds.). *Pathogenesis and Host Response in Helicobacter Pylori Infections*. Bad Homburg: Normed –Verl; 1997. p.34-42.

114. Malaty, H.M., Graham, D.Y.: Importance of Childhood Socioeconomic Status on the Current Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. *Gut*, 35 (6): 742-5, 1994
115. Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM, Go MF, Marshall BJ, Peura DA et al. Scope and consequences of peptic ulcer disease. *Postgrad Med* 1999;105:100-13.
116. Yamaoka Y, Malaty HM, Osato MS, Graham DY. Conservation of *Helicobacter pylori* genotypes in different ethnic groups in Houston, Texas. *J Infect Dis* 2000;181:2083-6.
117. Mendall, H.M., Hazell, S.L., Li. Y.Y., Hu, P.J. : Serological Response of Gastric Cancer in a Developing Country. *Am. J. Gastroenterol.* 91: 1785-1788, 1996
118. Dore MP, Malaty HM, Bilotta M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children: comparison between industrial and rural areas in Italy. *Clin Infect Dis* 2002;35:240-5.
119. Ozden A, Dumlu Ş, Donderci O, Cetinkaya H, Soylu K, ve ark. *Helicobacter pylori* infeksiyonunun ülkemizde seroepidemiolojisi. *Gastroenteroloji* 1992;cilt 3,sayı 4: 664-668.
120. Feldman R A. Eccersley J P, Hardie J M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997; 8: 8-12.
121. Drumm, B., Perez-Perez, G.I., Blaser, M.J. : Intrafamilial Clustering of *Helicobacter Pylori* infection. *N. Engl. J. Med.*, 322: 359, 1990.
122. Personnet, J., Blaser, M.J., Perez-Perez, G.I., : Symptoms and Risk Factor of *Helicobacter Pylori* Infection in Cohort of Epidemiologists. *Gastroenterology*, 102: 41, 1992.
123. Perez-Perez, G.I., Witkin, S.S., Decher, M.D. : Seroprevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in Couples. *J. Clin. Microbiol.* 29: 643, 1991

124. Polish, L.B., Douglas, J.M., Davidson; A.J. : Characterization of Risk Factors for *Helicobacter Pylori* Infection Among Men Attending A Sexually Transmittend Disease Clinic: Lack of Evidence for Sexxual Transmission. *J. Clin. Microbiol.*, 29: 2139, 1991.
125. Graham, D.Y., Malaty, H.M., Klein, P.D. : *Helicobacter Pylori* Infection Clusters in Families. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 78(Suppl 1):26, 1990.
126. Peura DA. *Helicobacter pylori* and ulcerogenesis. *Am J Med* 1996;100:19-26.
127. Hunt, R.N: The Role of *Helicobacter Pylori* in Patogenesis: The Spectrum of Clinical Outcomes. *Scand. J. Gastroenterol.*, 31 (220): 3-9, 1996
128. Glass, G.B.J.; Pitchumoni, C.S. : Atrophic Gastritis. *Human Pathol.*, 6: 219, 1975.
129. Kansau, I., Labigne, A. : Heat Shock Proteins of *Helicobacter Pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 10(Suppl 1): 51-56, 1996.
130. Suerbaum S and Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1175-86.
131. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science* 2000;287:1497-500.
132. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* Cag A protein. *Science* 2002;295:683-6.
133. Maeda, S., Ogura, K., Yoshida, H., Kanai, F., Ikenoue, T., Kato, N., Shiratori, Y., Omata, M. : Major Virulence Factors CagA and VacA are Commonly Positive in *Helicobacter Pylori* Isolates in japan. *Gut*, 42 (3): 338-43, 1998.
134. Suerbaum, S., Michett,, P. : *Helicobacter Pylori* Infection. *N. Engl. Med.*, 347 (15): 1175-86, 2002

135. Yamaoka, Y., Kita, M., Kodama, T., Sawai, N., Tanahashi, T., Kashima, K., Imanishi, J. : Chemokines in the Gastric Mucosa in *Helicobacter Pylori* Infection. *Gut*, 42 (5): 609-17, 1998
136. Köksal, F. : *Helicobacter Pylori* Tanısında Kullanılan Moleküler Yöntemler, 3. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, Program ve Bildiri Özet Kitabı, s. 99-111, Ankara 2004.
137. Massari, P., Manetti, R., Burrone, D., Nuti, S., Norais, N., Rappuoli, R., Telford, J. L. : Binding of the *Helicobacter Pylori* Vacuolating Cytotoxin to Target Cells, *Infect. Immun.* 6: 3981-3984, 1998
138. Prinz, C., Hafsi, N., Volland, P. : *Helicobacter Pylori* Virulence Factors and the Host Immune Response: Implications for the Therapeutic Vaccination, *Trends in Microbiology*, 11 (3): 134-138, 2003.
139. Szabo, I., Brutsche, S., Tombola, F., Moschioni, M., Satin, B., Telford, J.L., Rappuoli, R., Montecucco, C., Papini, E., Zoratti, M. : Formation of Anion-selective Channels in the Cell Plasma Membrane by the Toxin VacA of *Helicobacter pylori* is Required for its Biological Activity. *EMBO J.*, 18 (20): 5517-27, 1999
140. Evans, D.G., Queiroz, D.M., Mendes, E.N., Evans, D.J.Jr. : *Helicobacter Pylori* CagA status and s and m Alleles of VacA in Isolates from Individuals with a Variety of H. pylori-associated Gastric Diseases. *J. Clin. Microbiol.*, 36 (11): 3435-7, 1998
141. Köksal, F. : *Helicobacter Pylori*, Topçu, A. W., Söyletir, G., Doğanay, M. (Ed) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, İkinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002
142. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35(2):229-47.
143. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med.* 1996; 100:35-41.

144. Ramirez F.A new more specific test to diagnose *Helicobacter pylori* gastritis. *Gastroenterol.* 1995;108(suppl14):2730.
145. Megraud F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. *Scand J gastroenterol.* 1996; 31(suppl1215):57-62.
146. Dunn, B. E., Hartley C., Blaser, M. J. : *Helicobacter Pylori*, *Clinical Microbiology Reviews*, 10 (4): 720-741, 1997
147. Yılmaz, Y. A., *Helicobacter Pylori: Mikrobiyolojik Tanı Yöntemleri*, *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35: 182-186, 2004
148. Dunn B E, Cohen H, Blaser M J. *Helicobacter pylori*. *Clinical microbiology Reviews* 1997; 720-741.
149. Ho B, Marshall B J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*: Serologic testing. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 853-863.
150. Perez GIP, Salomaa A, Kosunen T U, Daverman B. Evidence that *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*- strains. *Gut* 2002; 50:295-298.
151. Oderda G, Rapa A, Bona G. Diagnostic tests for childhood *Helicobacter pylori* Infection: Invasive, Noninvasive or Both. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:482-4.
152. Lehmann, F. S., Beglinger C. : Current Role of *Helicobacter Pylori* Stool Tests, *Digestio*, 68: 119-123, 2003
153. Graham DY, Qureshi WA. Markers of Infection. In: Indz GL, Hazell SL (Eds.). *Helicobacter pylori: physiology and genetics*. Washington, D.C: ASM Press; 2001. p.499-510.
154. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J gastroenterol.* 1994;89(8):116-128.

155. Go M F, Crowe S E. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America* 2000; 29: 649-671.
156. Ferguson Jr D A, Patel N R, Mayberry W R. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 31: 2802-2804.
157. Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35(2):229-47.
158. Clayton CL, Kleanthous H, Coates PJ, et al. Sensitive detection of *Helicobacter pylori* by using polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1992;30: 192-200.
159. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
160. Özden A. Mikrop ve mide hastalıkları. 1. Basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara 2004.
161. Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance : prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004;53:1374-84.
162. Peek, R. M., Jr., Blaser, M. J.: Pathophysiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastritis and Peptic Ulcer Disease, *Am. J. Med.*, 102:200-207, 1997.
163. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115(6):1346-52
164. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-42

165. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 38 -47.
166. Rosentock S, Kay L, Rosentock C, Andersen LP, Bonnevie O, Jorgensen T. Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. Gut 1997; 41:169-76.
167. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. Gut 1999;44(1):55-64
168. van der Schaar PJ, Straathof JW, Veenendaal RA, Lamers CB, Masclee AA. Does *Helicobacter pylori* gastritis affect motor function of proximal stomach in dyspeptic patients? Dig Dis Sci. 2001;46(9):1833-8
169. Blum AI, Talley NJ, O'Morain C, et al. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia: Omeprazole plus Clarithromycin plus Amoxicillin: Effect one year after treatment (OCAY) study group. N Engl J Med 1998;339:1875-81.
170. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Stern evald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: Randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. BMJ 1999; 318: 833-7.
171. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. Hepatogastroenterology 2004;51:303-8.
172. Veldhuyzen van Zanten SJ, Sherman PM. Indications for treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic overview. CMAJ 1994; 150:189-98.

173. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Br Med J* 2000; 321: 659-664.
174. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999;318(7187):833-7
175. Jakić-Razumović J, Tentor D, Kusec V, Cuzić S, Brkić T. Histopathological features of gastritis before and after treatment for *Helicobacter pylori*. *Croat Med J.* 2000;41(2):159- 62
176. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54(11):1536-40
177. Veijola L, Oksanen A, Linnala A, Sipponen P, Rautelin H. Persisting chronic gastritis and elevated *Helicobacter pylori* antibodies after successful eradication therapy. *Helicobacter* 2007;12(6):605-8
178. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol.* 1999;188(1):24-9
179. Kamada T, Haruma K, Hata J, Kusunoki H, Sasaki A, Ito M, et al. The long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on symptoms in dyspeptic patients with fundic atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(2):245-52
180. Watanabe H, Yamaguchi N, Kuwayama H, Sekine C, Uemura N, Kaise M, et al. Improvement in gastric histology following *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japanese peptic ulcer patients. *J Int Med Res.* 2003;31(5):362-9

181. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y. Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without *Helicobacter pylori* infection evaluated by the modified Sydney system. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9): 2195-9
182. Agreus L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002;50 Suppl 4:iv2-9
183. Howell S, Talley NJ. Does fear of serious disease predict consulting behaviour amongst patients with dyspepsia in general practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(8): 881-6
184. Laheij RJ, Jansen JB, van de Lisdonk K, Severens JL, Verbeek AL. Review article: Symptom improvement through eradication of *Helicobacter pylori* in patients non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10: 843-50.
185. Mc Coll K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Christine P, Knill Jones R, Hildicth T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998, 339:1869-74
186. Moayyedi P, Soo S, Deeks J et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ* 2000; 321:659-64.
187. Bruley Des Varannes S, Flejou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1177-85.
188. de Artaza Varasa T, Valle Munoz J, Perez-Grueso MJ, et al. [Effect of *Helicobacter pylori* eradication on patients with functional dyspepsia]. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100:532-9.

189. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, vanZanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberöd A. Lack of the effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998, 339:1875-81
190. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Boiling E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *BMJ* 1999, 318:833-7