

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DİSPEPTİK AĞRI TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ  
ESOMEPRAZOL VE RANİTİDİNİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI:  
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. HAYRİ ELİÇABUK**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BÜLENT ERDUR**

**DENİZLİ – 2014**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DİSPEPTİK AĞRI TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ  
ESOMEPRAZOL VE RANİTİDİNİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI:  
RANDOMİZE, ÇİFT KÖR, KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. HAYRİ ELİÇABUK**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BÜLENT ERDUR**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 07.03.2013 tarih ve 01 sayılı 2013TPF002 nolu kararı ile desteklenmiştir.

**DENİZLİ – 2014**

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Hayri ELİÇABUK tarafından yapılan "Dispeptik Ağrı Tedavisinde İntravenöz Esomeprazol Ve Ranitidinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Randomize, Çift Kör, Kontrollü Çalışma" başlıklı tez çalışması gün.../ay.../yıl... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof Dr Bülent ERDUR



ÜYE

Doç Dr İbrahim TÜRKÇÜER

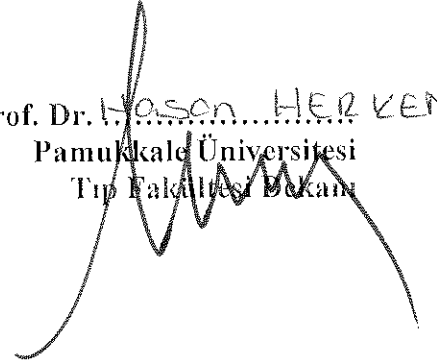
ÜYE

Yed Doç Dr Bekir DAĞLI



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.  
gün.../ay.../yıl.

Prof. Dr. Hasan HERKEN  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı



## TEŞEKKÜRLER

Çalışma süresince düşünce ve önerileri ile bu tezin hazırlanmasına katkıda bulunan, bütün bilgi ve deneyimlerini bana aktarmaya çalışan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent ERDUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine Acil Tıp ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşan hocalarım, Prof. Dr. Mustafa SERİNKEN'e, Doç. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e ve Pamukkale Üniversitesi'nin tüm acil servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın tüm zorluklarında bana her türlü desteği veren, bana güvenen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme,

Son olarak hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de bana sevgi, sabır ve sonsuz destekleriyle yanımda olan, tüm sıkıntılarımı paylaşan sevgili eşim Sümeyra'ya ve evimizin neşesi kızım Seniha'ya sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bu çalışma onlar olmadan var olamazdı.

Dr. Hayri ELİÇABUK

Denizli, 2014

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ÖZET .....	IX
İNGİLİZCE ÖZET .....	X
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİSPEPSİ.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.4. DİSPEPSİ VE SINIFLANDIRILMASI.....	5
2.4.1. Organik Dispepsi .....	5
2.4.2. Fonksiyonel dispepsi .....	7
2.5. DİSPEPSİYE YAKLAŞIM.....	8
2.5.1. Anamnez.....	9
2.5.2. Fizik Muayene.....	10
2.5.3. Yardımcı Testler.....	10
2.6. TEDAVİ.....	12
2.6.1. Farmakolojik İlaç Tedavisi .....	13
2.6.2. Acil servis tedavisi .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	19
4. BULGULAR .....	24
5. TARTIŞMA .....	38

<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>8. EKLER</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AS:</b>	Acil Servis
<b>ATP:</b>	Adenozintrifosfat
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>EKG:</b>	Elektrokardiyografi
<b>EKO:</b>	Ekokardiyografi
<b>FM:</b>	Fizik Muayene
<b>FD:</b>	Fonksiyonel dispepsi
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>GA:</b>	Güven Aralığı
<b>GI:</b>	gastro intestinal
<b>GİS:</b>	Gastrointestinal sistem
<b>H<sub>2</sub>RB:</b>	H <sub>2</sub> Reseptör Blokörleri
<b>H. pylori:</b>	Helicobacter Pylori
<b>İV:</b>	İntravenöz
<b>mg:</b>	miligram
<b>NSAİİ:</b>	Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>PAÜTF:</b>	Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>po:</b>	peroral
<b>SD:</b>	Standart deviasyon
<b>SF:</b>	Serum fizyolojik
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>PPI:</b>	Proton Pompa İnhibitörü
<b>TA:</b>	Tansiyon arteriyel
<b>TKS:</b>	Tam kan sayımı
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>VAS:</b>	Visual Analog Scale

## ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** Dispepsi sınıflaması  
**Şekil 2** Dispepsiye yaklaşım  
**Şekil 3** Hasta akış şeması  
**Şekil 4** Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı  
**Şekil 5** Endoskopi yapılmış olan hastaların sonuçlarına göre dağılımı



## TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1** Dispepside endoskopi kullanımı
- Tablo 2** Dispepsi ayırıcı tanısı
- Tablo 3** Asit salınım bozukluklarının tedavisinde PPI'lar için önerilen dozlar
- Tablo 4** Çalışmaya alma ve almama kriterleri
- Tablo 5** Çalışma gruplarının sosyodemografik verileri
- Tablo 6** Tedavi grupların müracaat semptomları açısından karşılaştırılması
- Tablo 7** Semptomların gruplara göre dağılımı
- Tablo 8** Gruplardaki Dispeptik Ağrı VAS skorlarının zaman bağlı değişimi
- Tablo 9** Gruplara Göre Tedavi etkinlikleri
- Tablo 10** Gruplardaki Dispeptik Ağrı Numerik skorlarının zaman bağlı değişimi
- Tablo 11** Gruplardaki Dispeptik Ağrı şiddet skorlarının zaman bağlı değişimi
- Tablo 12** Gruplara göre tedavi sonuçları
- Tablo 13** Gruplara göre başlangıç vital değerleri
- Tablo 14** Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması
- Tablo 15** Gruplara göre tedavi maliyetleri

## GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 1** Gruplardaki Dispeptik Ağrı VAS skorlarının zaman bağılı değişimi  
**Grafik 2** Gruplardaki Dispeptik Ağrı Numerik skorlarının zaman bağılı değişimi  
**Grafik 3** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağılı değişimi  
**Grafik 4** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağılı değişimi  
**Grafik 5** Gruplarda dakikadaki nabız sayısının zamana bağılı değişimi  
**Grafik 6** Gruplarda solunum sayısının zamana bağılı değişimi  
**Grafik 7** Gruplarda vicud ısısının zamana bağılı değişimi

## ÖZET

# **Dispeptik Ağrı Tedavisinde İntravenöz Esomeprazol Ve Ranitidinin Etkinliğinin Karşılaştırılması: Randomize, Çift Kör, Kontrollü Çalışma**

DR. Hayri ELİÇABUK

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı erişkin acil serviste dispeptik ağrı tedavisinde esomeprazol'ün ranitidine veya plaseboya üstünlüğünün olup olmadığını değerlendirmektir.

**Metod:** Çalışma 2013 Mart ile 2014 Haziran tarihleri arasında üçüncü basamak şehir hastanesinde randomize, çift kör, plasebo, kontrollü olarak tasarlanmıştır. Şiddetli dispeptik ağrısı olan hastalar esomeprazol+antiasid (esomeprazol grubu), ranitidin+antiasid (ranitidin grubu) veya IV plasebo salin+antiasid (plasebo grubu) gruplarına randomize edildi. 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS), numerik skala, şiddet skalası, çalışma süresinde gelişen yan etkiler, 24 saat içerisinde tekrarlayan dispeptik ağrı ve tedavi memnuniyeti kaydedildi.

286 hasta çalışmayı tamamladı. Bu hastaların 95'i (%33,2) esomeprazol, 94'ü (%33,9) ranitidin ve 97'si plasebo grubuna dahil edildi. Hastaların %62,4'ü bayan ve yaş ortalaması 27,43'tü. VAS skorlarındaki ortalama düşüş esomeprazolde  $91,42 \pm 11,86$  mm (ort. $\pm$ SD), ranitidine  $91,74 \pm 12,38$  mm ve plasebo grubunda  $86,17 \pm 20,75$  mm olarak ölçüldü. Tüm tedaviler arasında dispeptik ağrı azalması etkinliği Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı ( $p = 0,250$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarında, genel acil servis pratiğinde geleneksel olarak kullanılan anti-asitlerin yanı sıra uygulanan IV PPI ve H<sub>2</sub>RB'nin akut şiddetli dispeptik ağrının rahatlamasında istatistiksel olarak ekstra bir katkısının olmadığı görülmüştür.

## SUMMARY

### **A Comparison of Efficacy of Intravenous Esomeprazole and Ranitidine Treatment of Dyspeptic Pain: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial**

DR. Hayri ELİÇABUK

**Objectives:** The objective of the study was to assess whether esomeprazol has superior dyspeptic pain reduction compared with ranitidine or saline placebo in emergency department (ED) adults.

**Methods:** This double-blind, randomized, controlled study was conducted in the emergency department of an urban tertiary-care hospital from March 2013 to June 2014. Selected patients with severe dyspeptic pain were randomized to treatment with a esomeprazole and antacid (esomeprazol group), ranitine and antacid (ranitidine group) or IV placebo and antacid (placebo group), The self-reported 100-mm visual analog scale score, numeric score, severity score, adverse effects, persistant dispepticpain after treatment in 24 hours and overall satisfaction were recorded

**Results:** 286 subjects completed the study. Of these patients, 95 (33.2%) received esomeprazol; 94 (33,9%), ranitidine; and 97 (33,9%), placebo. The mean age was 27,43 years, and 62,4%(n=176) were female. Mean decrease in VAS score was 91,42±11,86 mm (mean±SD) for esomeprazol, 91,74±12,38mm for ranitidine, and 86,17±20,75mm for placebo. We compared the dyspeptic pain reduction efficiency efficacy across all treatments with the Kruskal-Wallis test ( $p=0,250$ ).

**Conclusions:** Intravenous PPI and H<sub>2</sub>RB provides no additional benefit over the conventional antiasit in the relief of acute, severe dyspeptic pain. Because of its neutral effects and higher costs, the use of IV PPI to treat such conditions should be discouraged in general clinical practice.

# 1. GİRİŞ

Dispepsi üst karın bölgesinde ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır. Genel popülasyonda yaygın olarak görülen ve yaşam kalitesini belirgin olarak düşüren bir şikayettir. Görülme sıklığı coğrafi bölge ve kullanılan tanımlama kriterlerine göre değişmekte olup %40 civarında bildirilmiştir (1). Batı toplumunda ise yetişkinlerin %50'sine yakınında görülmektedir (2). Dispeptik ağrı yüksek görülme sıklığından dolayı acil servis müracaatının önemli bir kısmını teşkil etmektedir.

Dispepsi, epigastrik bölgedeki semptomları bir başlık altında incelemek için hekimler tarafından kullanılan, sindirim gücü anlamına gelen bir terimdir. Dispepsi; ağrı, yanma, şişkinlik, hazımsızlık, geğirme, regürjitasyon ve bulantı gibi semptomların bir ya da bir kaçını ihtiva eden semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hasta tarafından tanımlanması zor olduğu gibi hekim tarafından da anlaşılması güç bir sağlık sorunudur. Dispepsinin son tanımı üst karına odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak yapılmıştır (2). Etiyopatogenezinde çevresel faktörler (diyet, sigara, alkol, çay, kahve, NSAİİ vb.), gastrik asit sekresyonu, gastrointestinal aşırı duyarlılık, gastroduodenal motilite bozukluğu, H. pylori, geçirilmiş enfeksiyonlar, duodenal enflamasyon, otonomik disfonksiyon, hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık ve psikososyal faktörler gibi birçok mekanizma olup hangisinin daha etkili olduğu tartışmalıdır.

Dispepsi nedeniyle yapılan araştırmaların maliyeti, ilaç harcamaları, hastalık nedeniyle gelişen iş gücü kaybının toplum için finansal sonuçları oldukça büyüktür ve bu nedenle ABD'de yılda 18,4 milyar dolar harcama yapıldığı tahmin edilmektedir (3). Ülkemizde dispeptik ağrının acil servis maliyeti, iş gücü kaybı ve sağlık harcamalarındaki payı ile ilgili bildirilmiş çalışma yoktur ve yoğun acil servis müracaatı nedeniyle tanı ve tedavisi hekimlerin iş yükünün artmasına ve sağlık sisteminde yüklü harcamalara neden olabilmektedir.

Dispeptik semptomlar modern tıbbın olanakları ile ortaya konulabilen spesifik lezyonlardan ileri geliyorsa buna organik dispepsi, sorumlu olarak fokal veya sistemik bir hastalık bulunamamış ve etiyolojisi aydınlatılamamış ise fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilir (2). Prensipite üst gastrointestinal sistem

semptomları olan bir hastaya kesin tanısına göre müdahale edilmesi tercih edilir; fakat pratikte bu hastaların pek çoğu endoskopiye erişimin sınırlı olduğu acil servis ve birinci basamak tedavi kurumlarında tedavi edilmektedir (4). Acil servislerde akut epigastrik ağrıları azaltmak için geleneksel olarak gastrointestinal kokteyller yaygın şekilde kullanılmaktadır (5). Tedavi çoğunlukla sıvı antiasit, antispazmodikler ve viskoz lidokain içerir. Yapılan bazı çalışmalarda gastrointestinal kokteyl uygulanan hastaların ağrı şiddeti skorunda orta düzeyde iyileşme gösterilmiştir (6,7). Bir dizi çalışmada intestinal sistemdeki asidifikasyon ve aşırı asit salınımının akut dispeptik ağrı semptomlarının artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (8). 1970'lerde peptik ülser hastalığının tedavisinde cerrahi gereksinimde azalmaya yol açan H<sub>2</sub> reseptör blokerleri (H<sub>2</sub>RB) tanımlanmış, bunu 1980'lerde Proton pompa inhibitörleri (PPI) takip etmiştir (9). PPI'ların gastroözefagal reflü hastalığında (GÖRH) epigastrik ağrıyı azaltmada ve fonksiyonel dispepsinin kısa ve uzun vadeli semptomlarını azaltmada etkili olduğu tespit edilmiştir (10).

Acil servis sağlık hizmetlerinde dispepsi tedavisi ciddi iş yükü ve yüksek maliyetler ile ilişkilidir. Dispeptik yakınmaların tedavisinde; üzerinde fikir birliği sağlanmış tablo ve ilkeler olmasına rağmen, acil serviste kanıta dayalı, maliyet etkin, uygun ampirik tedavi stratejisi belirlenememiştir (4). Metaanalizleri ve kaynak kitapları araştırdığımızda dispeptik ağrının acil servis tedavisine yönelik algoritme rastlanmamıştır. Dispeptik yakınma ile acil servise başvuran hastalarda geleneksel olarak verilen anti-asitlerin yanı sıra IV PPI ve H<sub>2</sub>RB yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Çalışmamızda, dispeptik ağrı şikâyeti ile acil servise başvuran hastaların tedavi yönetimini geliştirmek amacı ile İV (intravenöz) yolla uygulanan esomeprazol, ranitidin ve plasebonun (talcidin) tedavi etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Dispeptik yakınması olan hastalarda esomeprazole, ranitidin ve talcidin tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması açısından literatürde çok az randomize, kontrollü, plasebo, çift kör çalışma bulunmaktadır. Literatür araştırmalarında dispepsinin acil servis tedavisiyle ilgili çalışmalarda esomeprazol kullanımına rastlanmamıştır. Ayrıca bizim bilgilerimize göre çalışmamız acil serviste dispepsi tedavisinde esomeprazol kullanımıyla ilgili yapılan ilk çalışmadır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİSPEPSİ**

Kelime anlamı olarak sindirim zorluğu şeklinde tanımlanmakta olup, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Bir hastalık olmaktan ziyade semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

Dispepsi karın üst-orta kısmında sürekli veya tekrarlayıcı tarzda ağrı ya da rahatsızlık hissi şeklinde tarif edilmektedir (2,12). Rahatsızlık hissi üst abdominal dolgunluk, şişkinlik, erken doyma ve bulantı gibi üst batını ilgilendiren semptomları veya semptom gruplarını içerir. Sağ veya sol hipokondriyumdaki ağrı veya rahatsızlık hissinin dispepsi ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir (2).

Dispeptik semptomlar (üst karında ağrı veya hazımsızlık hissi) nedeniyle tedavi almak isteyen hastaların %50'sinde yapılan araştırmalar sonrasında herhangi bir organik neden gösterilememiştir (13). Bu hastalar fonksiyonel dispepsi (FD) tanısı almaktadır. Hastalarda üst gastrointestinal sistem semptomlarının üst üste binmesi ve çeşitlilik göstermesi nedeniyle tanı koymak güç olabilir.

Fonksiyonel dispepsinin mortalite ile ilişkili gösterilmemiştir. Ancak yüksek prevalans, hasta refahının bozulması, iş gücü kaybı, topluma maliyet yükü, verilen reçete sayısının yüksek olması açısından önemli bir rahatsızlıktır (13).

### **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Endüstrileşmiş toplumlarda dispepsi prevalansı %20–40 arasında değişmektedir. Dispeptik hastaların sadece %25'i doktora başvurmakta, çoğunluğu ise kendi kendini tedavi etmektedir (14).

Türkiye'de yapılan iki önemli epidemiyolojik çalışmada dispepsi prevalansı %39 ve %44 olarak bildirilmiştir (15, 16). Birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvurup dispepsi tanısı konulan olguların ağırlıklı olarak kadın oldukları (%68,1) ve yaş dağılımının en fazla 25-35 yaş arasında olduğu bulunmuştur (16).

## 2.3. PATOFİZYOLOJİ

Dispepsinin etiolojisinde gastrit, mide-duodenum ülseri, eroziv duodenit, özofajit, ilaç ve gıda intoleransı, gastrointestinal sistem disfonksiyonu, Helikobakter pylori enfeksiyonu, pankreatik hastalıklar, neoplazik hastalıklar, nonülser dispepsi ve diğer organik nedenler yer almaktadır (17).

Dispeptik yakınmaların en yaygın sebepleri duodenal ülser %10-20, gastrik ülser (%5-10), GÖRH (%5-20)'dir (18-20). Duodenal ülser oldukça yaygın olup duodenal ülser gelişmesinde rol oynayan major etmenler H. Pylori ve kullanılan NSAİİ'lerdir (21, 22).

Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fonksiyonel dispepsinin patogenezinde gastrik asit hipersekresyonu, gastrointestinal motilite bozukluğu, H. pylori enfeksiyonu, viseral aşırı duyarlılık ve psikolojik bozukluklar yer almaktadır.

### 2.3.1. Gastrik Asit Sekresyonu:

Bir dizi çalışmada fonksiyonel dispepsili hastalarda gastrik asit salınımında düzensizlik olup olmadığı araştırılmış ancak, FD li hastaların kontrol grubuna göre bazal ve pik asit çıkışları benzer bulunmuştur (23, 24).

### 2.3.2. Gastrointestinal Dismotilite

FD'li hastaların %20-70'inde gastrointestinal motor fonksiyonlarda düzensizliğin olduğu saptanmıştır (25). Bunlardan en önemlisi gastrik kompliyansın azalması ve akomodasyonun bozulmasıdır. FD hastalarının %40'ında bozulmuş gastrik akomodasyon bulunmuştur (26). FD'li hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastaların çoğunda mide boşalmasında gecikme ve gastrik myoelektrik aktivitede anormallikler olduğunu göstermektedir (27, 28).

### 2.3.3. Viseral Aşırı Duyarlılık

Fonksiyonel dispepsi hastalarda intraduodenal asit infüzyonu ile kontrol grubuna göre çok daha düşük eşiklerde semptomların ortaya çıktığı görülmüştür. Visseral duyarlılıktaki bu artışın nedeni tam bilinmemektedir (29).

### 2.3.4. Helicobacter Pylori (H. Pylori) :

Bu bakteriler çoğunlukla epitelyal hücrelerin yüzeyine yakın bulunurlar ve üstünü kaplayan gastrik mukus içinde mevcuttur. *H. pylori*'nin neden olduğu antikolar hücre yüzeyindeki bakteri antijenleri ile reaksiyona girerek otoimmün bir



cevap ve doku zedelenmesine neden olur. Önce mukozada inflamasyon oluşturmakta, 20-40 yıllık yavaş bir süreç içerisinde kronik gastrit ve gastrik atrofiye ilerlemektedir (30). *H.pylori* 13C-üre nefes testi ya da dışkı antijen testi ile araştırılabilir.

*H.pylori* dünya üzerinde pek çok kişinin mide mukozasında kolonize olurken, sadece %10 gibi bir oranda hastalığa sebep olmaktadır (31). Helikobakter pilori gastriti fonksiyonel dispepsi olan hastalarda sık rastlanan bir bulgudur (%30-60) (32, 33). Helikobakter pilori enfeksiyonu ve ülser arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen, fonksiyonel dispepsi ilişkisi varsa bile henüz anlaşılmış değildir (34).

### **2.3.5.Diyet ve Çevresel Faktörler**

FD'li hastalarda gıda intoleransına daha fazla rastlanmakla birlikte, diyet ve çevresel faktörlerin patogenezindeki yeri tam olarak ortaya konamamıştır. Bununla birlikte aşırı ve hızlı yemek yeme, yüksek yağ içerikli yiyecekler tüketme, stres altında yemek yeme, çok fazla alkol veya kahve tüketme gibi durumlar nedeniyle oluşabilir. Aspirin, nonsteroidal anti-inflamatuar(NSAİ) ilaçlar, antibiyotikler (metronidazol ve makrolidler), diyabet ilaçları dispepsiye neden olabilir.

### **2.3.6.Psikososyal Faktorler**

Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında FD hastalarında anksiyete, depresyon ve somatizasyon sıklığı daha yüksektir (35).

## **2.4. DİSPEPSİ VE SINIFLANDIRILMASI**

### **2.4. 1 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 (36). Peptik ülser hastalığı, gastrit, GÖRH, mide kanseri dispepsinin organik nedenlerindedir (19). Safra taşı, akut veya kronik tekrarlayıcı pankreatit, karbonhidrat malabsorbsiyonu (örneğin, laktoz, sorbitol içerir fruktoz, ya da mannitol), bağırsak parazitleri (örneğin, Giardia veya Strongyloides), viral gastrit, aspirin veya diğer NSAİ ilaçlar, antibiyotikler, demir veya diğer gastrotoksik maddelerden kaynaklanan zedelenme ve iskemik bağırsak hastalığı dispeptik şikâyetlere sebep olabilmektedir. Bunun yanı sıra diyabet, troid ve

bağ doku hastalıkları gibi sistemik hastalıklar barsak motilitesini azaltarak ve gastrik boşalmayı geciktirerek dispepsiye neden olabilmektedir (37).

### **Peptik ülser hastalığı**

Terim olarak gastrointestinal kanal mukozasında meydana gelen defekti ifade eder. Sindirim kanalında farklı lokalizasyonlarda meydana gelebilmesine rağmen en sık bulunduğu yer duodenum ve midedir. Asit ve pepsin salınımının ülser oluşması açısından son derece önemli olduğu düşünülmektedir (36). Peptik ülser midede gelişirse “gastrik ülser”; duodenumda gelişirse “duodenal ülser” ve özefagusta gelişirse “özofegal ülser” olarak adlandırılır. Peptik ülser her yıl milyonlarca insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır (38).

### **Gastrit**

Gastrit, gastrik mukozanın akut ve kronik inflamasyonu ile seyreden bir hastalıktır. Klinikte en sık görülen nedenleri H.pylori, NSAİİ kullanımı ve strese bağlı mukozal değişikliklerdir.

### **Gastroözefagal reflü hastalığı**

Mide içeriğinin retrograd olarak özofagusa geçmesine GÖR denilmektedir. GÖR hastalık olmayıp, fizyolojik bir olaydır. Kısa süreli semptomla yol açmayan, gece görülmeyen ve özofagusta hasara neden olmayan reflüye fizyolojik reflü denilir. Klinik belirti veya komplikasyonlara yol açtığı zaman GÖRH'dan bahsedilir. GÖRH'nın en yaygın semptomu retrosternal yanma ve regürjitasyondur (39).

### **Gastroözefagal Malignite**

Gastroözefagal malignite batı toplumunda kronik dispepsinin nadir sebeplerinden olsada, Asya kökenli hastalarda daha sık gözlenir. Malignite görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Hastalığın ilk dönemlerinde belirsiz ve hafif epigastrik hassasiyet şeklinde kendisini gösterebilir, hastalık ilerledikçe karın ağrısı şiddetli ve sürekli hale gelir (39).

### **Biliyer Ağrı**

Biliyer ağrı genellikle epigastriyumda veya sağ üst kadranda epizodik akut ve şiddetli karın ağrısı ile karakterizedir. Ağrı tipik olarak en az bir saat sürer ve sırt ya da skapula yayılabilir (39).

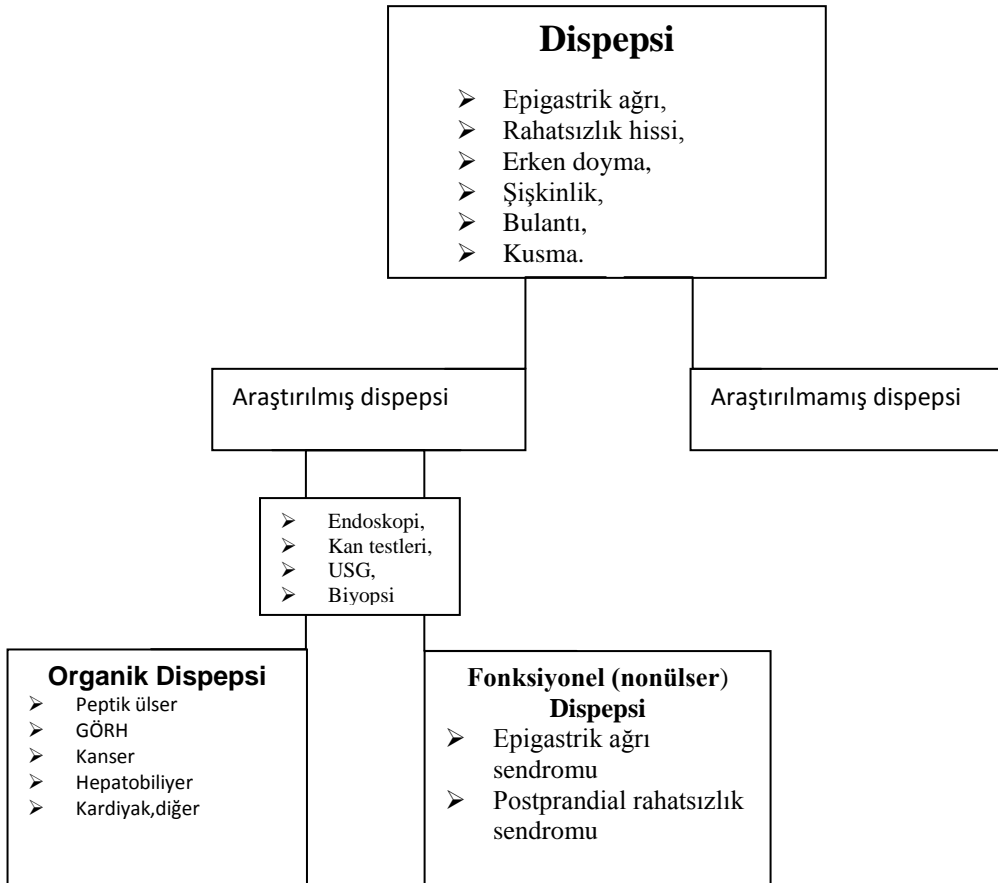
## İlaçlarla İndüklenen Ağrı

Aspirin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, antibiyotikler (metronidazol ve makrolidler), diyabet ilaçları (metformin, akarboz), antihipertansifler (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) dispeptik yakınmalara sebep olabilir (39, 40).

## Diğer Sebebler

Çölyak hastalığı ve kronik pankreatit sadece dispepsi kliniği ile kendisini gösterebilir. Dispepsinin diğer nadir sebepleri midenin infiltratif hastalıkları (eozinofilik gastrit, Crohn hastalığı, sarkoidozis vs.), diyabetik radikülopati, hepatoma, steatohepatittir (39).

## Şekil 1 Dispepsi sınıflaması



### **2.4.2 Fonksiyonel dispepsi**

1991'de Roma konsensusu dispepsiyi üst karın bölgesinde meydana gelen kronik veya tekrarlayıcı ağrı/rahatsızlık hissi olarak tanımlamıştır. Roma II konsensus raporu 1999 yılında yayınlanmış olup (2), 2006 yılında yapılan Roma III toplantısında FD'nin tanı kriterleri güncel kanıtlara dayalı olarak yeniden düzenlenmiştir (15). Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi postprandial şişkinlik, erken doyumluk, epigastrik ağrı, epigastrik yanma şikâyetlerinin en az bir tanesinin bulunması ve bu semptomları açıklayabilecek (endoskopik olarak saptanan) herhangi bir yapısal hastalık bulunmamasıdır.

Dispepsi hastalarının ancak %25'inde altta yatan organik bir neden tespit edilebilmiştir. Tanısal değerlendirmelerle dispepsiye neden olabilecek herhangi bir neden bulunamayan %75'lik hasta popülasyonu ise fonksiyonel dispepsi (FD, nonülser dispepsi) olarak adlandırılır (39).

Roma III kriterlerinde Non ülser dispepsi (NÜD, fonksiyonel dispepsi), Epigastrik ağrı sendromu ve postprandial rahatsızlık sendromu şeklinde sınıflandırılmıştır (41).

#### **Epigastrik ağrı sendromu (EAS)**

Semptomlar peptik ülser düşündürmesine rağmen incelemelerde ülser saptanamaz. Haftada en az bir kez olan en az orta derecede epigastriumda yanma veya ağrı hissidir. Asit sekresyonunu baskılayan ilaçların kullanımı ve yemek yemekle gerileyen epigastrik ağrı ve rahatsızlık hissini içermektedir. Klasik olarak semptomlar açlık halinde ortaya çıkar ve hastayı nadiren uykudan uyandırabilirler.

#### **Postprandial rahatsızlık sendromu (PRS)**

Klinik bulgular gastroparezi veya bozulmuş gastrik akomodasyonu düşündürür. Bu alt grubun semptomları arasında haftada birkaç yemek sonrası ortaya çıkan erken doyma, şişkinlik, geğirme ve bulantı yer alır.

## **2.5. DİSPEPSİYE YAKLAŞIM**

Dispepsi şikâyeti ile acil servise başvuran tüm hastaların vital bulguları kaydedilmeli, kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmalı, oksijenizasyon durumları ve kardiyovasküler stabiliteleri değerlendirilmelidir.

Sağlık yardım ihtiyacı semptomların şiddeti ve sürekliliği ile belirlenir. Detaylı anamnez ve fizik muayene hastada dispesi tanısının konulmasında en önemli rolü oynamaktadır.

İlk değerlendirmenin önemli bir amacı gastroözefagal malignite tanısına yönlendirecek olan alarm semptomlarını tespit etmektir (39).

Fonksiyonel dispepsili hastaların klinik yönetimi hem pratisyen hekimler hemde uzman hekimler için bir sorun oluşturmaktadır. Bu durum FD'nin iyi tanımlanamamış patofizyolojisi (42, 43) ve ilaç tedavisindeki belirsizliklerden kaynaklanmaktadır. FD'li hastalar genellikle uygun diyet ve yaşam tarzı değişiklikleriyle hastalık hakkında eğitimden fayda görürler, çoğunda kronik ilaç kullanımını gerekmez. Hastalara genellikle daha az ve daha sık yemek yemesi önerilir. Yüksek yağ içeriği olan ve dispeptik semptomları arttıran gıdalarla beslenmemesi tavsiye edilir.

### **2.5.1. Anamnez**

Ayrıntılı bir öykü ayırıcı tanıyı daraltmak ve alarm özellikleri olan hastaları tanımlamak için gereklidir. Ayrıca iyi bir anamnez GÖRH ve NSAİ ile indüklenen dispepsinin ayırımında önemli rol oynamaktadır (39). Alarm semptomların varlığı malignite riski açısından değer taşımaktadır (37).

Pratikte birinci basamak hekiminin anamnez ve fizik muayene ile akut kolesistit, kronik pankreatit veya angina pektoris gibi ciddi nongastrointestinal hastalıkların dispepsiden ayırması gereklidir.

#### **Alarm semptomları**

- Kanama,
- Anemi,
- Erken doyma,
- Açıklanamayan kilo kaybı (> %10 vücut ağırlığı),
- İlerleyici yutma güçlüğü,
- Odinofaji,
- İnatçı kusma,
- Gastrointestinal bir aile öyküsü kanser,
- Önceki özofagogastrik malignite,
- Lenfadenopati,
- veya abdominal kitle (44).

Dispepsi şikâyetiyle başvuran 55 yaş üstündeki tüm hastalarda alarm semptomlarının varlığının araştırılması önemlidir. Birinci basamak sağlık kurumlarına dispepsi şikâyetiyle başvuran hastaların %10'unda alarm semptomları mevcuttur (45).

Hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Aspirin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, antibiyotikler (metronidazol ve makrolidler), diyabet ilaçları (metformin, akarboz, amilin analogları) vb. ilaçlar dispepsiye sebep olabilir. Verilen düşük doz NSAİİ düzeyleri bile daha önceden ülseri olan uzun süre NSAİİ kullanan hastalarda gastrik ve doudenal mukozaya zarar verici olabilir (46).

### **2.5.2. Fizik Muayene**

Fizik muayene hastanın vitallerinden başlamalıdır. Enfeksiyöz etiyolojiler veya kardiyovasküler etiyolojiler hakkında ipuçları sağlayacaktır.

Dispeptik yakınması olan hastalarda fizik muayene epigastrik hassasiyet dışında genellikle normaldir. Epigastrik hassasiyet varlığı ile fonksiyonel dispepsi ve organik dispepsi ayrımı tam olarak yapılamamaktadır (39).

### **2.5.3. Yardımcı Testler**

Öykü ve fizik muayene sonrasında laboratuvar testleri (örneğin karaciğer ve safra hastalığı için karaciğer enzimleri ve bilirubin ve pankreas hastalığı için amilaz ve lipaz) tanı koymada yardımcı olabilir. Bilgisayarlı tomografi pankreas hastalıklarında, abdominal ultrason hepatobilier hastalıklarda daha duyarlıdır.

İleri yaştaki veya alarm semptomları bulunan hastalara özofagogastrik maligniteyi ve peptik ülser hastalığını ekarte etmek için endoskopi yapılmalıdır (44).

45 yaş üstü veya disfaji / odinofaji, kilo kaybı, anemi, veya GI kanama olan hastalar dispepsi gibi ampirik tedavi edilmemelidir. Bu semptomları olan kişilere tam kan sayımı, dışkıda gizli kan testi gibi ileri tetkiklerin yapılması önerilmelidir.

**Tablo1:** Dispepside Endoskopi Kullanımı (46)

<b>Hemen başvuru sonrasında endoskopi önerilir</b>	<b>Hangi yaşta olursa olsun 2 hafta içinde endoskopi önerilir</b>	<b>Tedavi başarısız olursa veya 55 yaş üzeri hastalarda düşünün</b>
Fazla miktarda gastro-intestinal kanama	<ul style="list-style-type: none"><li>- İlerici disfaji</li><li>- İstemsiz kilo kaybı &gt; % 10</li><li>- Epigastrik kitle</li><li>- Şüpheli baryumlu</li><li>- Demir eksikliği anemisi</li><li>- İnatçı kusma</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Önceki gastrik ülser</li><li>- Önceki mide ameliyatı</li><li>- Pernisiyöz anemi</li><li>- NSAİİ kullanımı</li><li>- Mide kanseri aile öyküsü</li></ul>

### **Endoskopi**

Ülserin tanımlanmasında baryumlu üst gastrointestinal kanal radyografisi veya özofagogastroduodenoskopi (EGD) olarak adlandırılan endoskopi yöntemi kullanılabilir. Endoskopi fiber optik teknolojinin ilerlemesiyle 1960'larda geliştirilmiştir (46).

Endoskopi, üst gastrointestinal sistemin görüntülenmesi ve gerekirse tedavi için kullanılmaktadır. Endoskopi özefagus, mide ve proksimal duodenumu görüntülemek için kullanılmakta olup altın standart test haline gelmiştir (4).

Organik sebepleri dışlayabilecek en iyi test üst GİS endoskopisidir (46). Bu yöntemin bir diğer önemli avantajı, biyopsi alınarak karsinom ve gastroözofageal reflü hastalığı ayırıcı tanısına yarar sağlayabilmesidir (47).

İnvaziv, uygulanması zor ve hasta için sıkıntılı bir yöntemdir. Sadece infeksiyon varlığını göstermek için endoskopi uygulanmamalıdır. Direkt endoskopik tanı sadece alarm semptomları ile başvuran hastalar için endikedir (4). 55 yaş üzerindeki alarm semptomları bulunmayan hastalarda erken endoskopi (iki hafta içinde) önerilmektedir. Bu öneriler Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Amerikan Gastroenteroloji Koleji (ACG) klavuzları ile uyumludur (44).

Komplikasyon riski olan, pahalı, invaziv bir test olmasının yanı sıra, alarm semptomları olmayan genç erişkinlerde maliyet etkin bir yöntem değildir (44).

**Tablo 2:** Dispepsi ayırıcı tanısı (19)

➤ <b>Fonksiyonel dispepsi</b>
➤ <b>Organik (yapısal veya biyokimyasal nedene bağlı) Dispepsi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>○ Peptik ülser hastalığı</li><li>○ Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)</li><li>○ Safra ağrı</li><li>○ Kronik karın duvarı ağrısı</li><li>○ Mide veya yemek borusu kanseri</li><li>○ Gastroparezi</li><li>○ Pankreatit</li><li>○ Karbonhidrat emilim bozukluğu</li><li>○ (Potasyum takviyeleri, digitalis, demir, teofilin, oral antibiyotik [özellikle ampillin ve eritromisin], NSAID, glukokortikoidler, niasin, gemfibrozil, narkotik, kolşisin, kinidin, östrojenler, levodopa dahil) ilaçlar</li><li>○ Midenin infiltratif hastalıklar (örneğin Crohn hastalığı, sarkoidoz)</li><li>○ Metabolik bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalemi)</li><li>○ Hepatoma</li><li>○ İskemik bağırsak hastalığı</li><li>○ Sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, tiroid, paratiroid bozuklukları, bağ dokusu hastalığı)</li><li>○ Bağırsak parazitleri (Giardia, Strongyloides)</li><li>○ Abdominal kanserler, özellikle pankreas kanseri</li></ul>

## 2.6. TEDAVİ

Hastalığın tanısı konduktan sonra hastanın tıbbi tedavi ihtiyacı olup olmadığı ve tedavi isteyip istemediği netleştirilmelidir. GÖRH ve peptik ülser hastalığının tedavi modaliteleri iyi geliştirilmiş ve daha etkilidir. Bunun aksine, fonksiyonel dispepsi için güncel tedavilerin etkinliği daha sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte fonksiyonel dispepsi tedavisinde yakın zamanda tarif edilmiş ümit verici gelişmeler bulunmaktadır.

Dispepsili bir hastaya yaklaşım ve tanısız değerlendirilmesi alarm semptomlarının varlığına, hasta yaşına, toplumdaki H.pylori prevalansına bağlıdır. GÖRH'de ve NSAİ'nin indüklediği dispepsisi olan hastalarda sekiz haftalık ampirik PPI tedavisi başlanmalı ve NSAİ kullanımı kesilmelidir. Sekiz haftalık PPI tedavisiyle semptomları gerilemeyen ve alarm semptomları olan hastalar ayrıntılı değerlendirilip endoskopiye yönlendirilmelidir (39).

En etkin tedavi alternatifleri plasebo tedavisinden sadece %10-20 gibi küçük bir üstünlük göstermektedir. Öte yandan, plasebo ilaçların etkinliği (%40) %30 ila %70 arasında değişen yüksek bir orandadır. Böylece" tahmini" kombine tedavi etkinliği yaklaşık %40 ila 90 arasındadır (48).



Geçmişte fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda çeşitli ilaçlar ve tedavi alternatifleri denenmiştir (48).

### **2.6.1. Farmakolojik İlaç Tedavisi:**

#### **Asit İnhibisyonu**

##### **Antiasitler**

Antiasitler dünyada en yaygın kullanılan, çoğu zaman hastalar tarafından doktora gitmeden reçetesiz olarak kullanılan ilaçlardır. Antiasitler mide paryetal hücrelerinden salgılanan hidroklorik asiti HCl nötralize ederek etki gösterir. Bunu HCl ile reaksiyona girip su ve tuz oluşturmak suretiyle gastrik asiti azaltarak yaparlar (49).

##### **Antiasitlerin başlıca etkileri:**

**Adsorban etki:** Asidi nötralize ederler, peptik aktiviteyi azaltırlar ve safra tuzlarını bağlarlar.

**Demülsan etki:** Ülser mevcut ise açık ülser yüzeyine yapışırlar.

**Astrejan etki:** Lümendeki proteinleri parçalar.

**Mukoza koruyucu etki:** Sülfidril bileşiklerini ve prostaglandinleri açığa çıkararak bu etkiyi gösterir (49).

Bununla birlikte antiasitlerin FD 'de plasebo ya üstünlüğü gösterilememiştir (40). Antiasitlerden yarar gördüğünü ifade eden hastalara önerilmesinde sakınca yoktur, ancak antiasitler güncel tedavi klavuzlarında tedavi alternatifi olarak tavsiye edilmezler.

##### **H<sub>2</sub> Reseptör Blokörleri (H<sub>2</sub>RB)**

Bu ilaçlar parietal hücrelerdeki H<sub>2</sub> reseptörlerinde bulunan histaminle yüksek oranda yarışmalı inhibisyona girererek mide sıvısı hacminde ve hidrojen iyon konsantrasyonunda azalmaya yol açarlar (50). Gastrik asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı olarak gastrik Ph yükselir ve pepsin aktivitesi azalır. Dört farklı H<sub>2</sub> reseptör antagonisti mevcuttur: simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidin. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri dispepside yaygın olarak kullanılmakla beraber yapılan çalışmalarda değişen sonuçlar alınmıştır ve genelde sonuçlar çok başarılı değildir. H<sub>2</sub>RA'leri ile yapılmış 11 çalışmanın metaanalizlerinde bu ilaçlar %22 rölatif risk azalması ile plasebo ya oranla daha başarılı bulunmuştur (51, 52).

### **Proton Pompa İnhibitörleri**

Proton pompası ( $H^+/K^+$ -ATPaz) parietal hücrelerde gastrik asit sekresyonunun son basamağıdır. Bu enzim parietal hücrelerin apikal membranında bulunur. Proton pompası lümene proton salarken gerekli enerji ATP'den sağlanır. ATPaz fosforile ve defosforile olurken gastrik lümene  $H^+$  salınır ve karşılığında  $K^+$  hücreye alınır. Proton pompa inhibitörleri olarak bilinen benzimidazol türevleri alfa subünitesine kovalent olarak bağlanarak pompa fonksiyonunu inhibe ederler. Böylece gastrik asit sekresyonunda uzun süreli inhibisyona yol açarlar. Bunlar omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ve esomeprazol'dür (53, 54).

PPI genellikle plasebo ya oranla üstündür (51). 2-8 hafta PPI tedavisinin özellikle GÖRH komponenti olan dispepsi ve ülser benzer dispepsi olgularının tedavisinde başarı oranı daha yüksektir (40).

Proton pompa inhibitörleri en etkin asit inhibitörleridir. pH kontrolünü  $H_2RB$ 'den daha iyi yaparlar (55).

### **Prokinetik Ajanlar**

Metoklopramid, dopaminerjik ve serotonerjik reseptör antagonisti olarak görev yapar ve üst gastrointestinal hareketi uyarıcı özelliğe sahiptir. Metoklopramid ile yapılmış fazla çalışma yoktur. Bu ilaç yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle akut kullanımları dışında prokinetik ajan olarak fazla tercih edilmemelidir (56).

Sisaprid 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olup kolinerjik motor nöronlardan asetilkolin açığa çıkmasını sağlar. Dismotilite benzeri dispepside yararlı sonuçlar bildirilmektedir (57). Domperidon ve sisapridin FD'deki etkisini araştıran çalışmalarda genellikle bu ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir (57, 58). Metaanalizde etkisinin plasebodan üstün olduğu gösterilsede terapötik yararı oldukça küçük ve kardiyak yan etkileri görülebilmektedir (59).

19 çalışmanın Cochrane incelemesi neticesinde prokinetik ajanların plasebodan üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak, bu çalışmalarda önyargı ya da yayın kalitesinde farklılıkların olabileceği vurgulanmaktadır (51).

Proton pompa inhibitörleri ve prokinetikler dispepsinin ilk ampirik tedavisinde kombine olarak kullanılabilirler. Kombine tedavi additif etkilerden faydalanmak amacıyla tercih edilir (56).

### **Antidepresan İlaçlar**

Fonksiyonel dispepsi olan hastalar için düşük doz antidepresanlar tedavi alternatifi olarak önerilmektedir. Prospektif çalışmalar bunların kullanımını destekliyor olmasada geleneksel trisiklik antidepresanlara (amitirptilin, desipramin) ek olarak serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi yeni antidepresanlar tedavi alternatifleri olarak öne sürülmüştür (44).

### ***H.pylori* Eradikasyonu**

HP'nin tedavisi midedeki gastritin iyileşmesini sağlamaktadır. Bu iyileşmeye dispepsideki düzelme eşlik etmemektedir (60).

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 (61).

Avrupa HP çalışma grubunun 2005 yılında yayınlanan Maastricht-3 konsensus raporuna göre, enfekte FD'li hastalarda HP tedavisi uygun bir seçenek olarak önerilmektedir. 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 (35).

**Tablo 3:** Asit salınım bozukluklarının tedavisinde PPI'lar için önerilen dozlar (39)

İlaç	Erişkin oral dozu
<b>Gastroduodenal ülserlerin aktif ve idame tedavisi *</b>	
Dexlansoprazole	30 - 60 mg
Esomeprazole	20 - 40 mg
Lansoprazole	15 - 30 mg
Omeprazole	20 - 40 mg
Pantoprazole	20 - 40 mg
Rabeprazole	20 mg
Hergün kahvaltıdan önce alınması uygundur	
<b>NSAİ kaynaklı ülserin birincil ve ikincil tedavisi</b>	
Tüm PPI'lar yukarıdaki gibi kullanılabilir	
<b>Erozif veya Nonerosif gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi</b>	
Dexlansoprazole	1X 30 mg veya 2X 30 mg
Esomeprazole	1X 20 veya 1X 40 mg
Lansoprazole	1X 30 mg veya 2X 30 mg
Omeprazole	1X 20 - 40 mg veya 2X 20 mg
Pantoprazole	1X 40 mg veya 2X 40 mg
Rabeprazole	1X 20 mg veya 2X 20 mg
Hergün kahvaltıdan önce günlük alınması ikinci doz gereklyse akşam yemeği <sup>A</sup> öncesi alınması uygundur.	
*Genel bir kural olarak, mide ülseri dört hafta ve aktif duodenum ülseri sekiz hafta tedavi edilmelidir.	
<sup>A</sup> Yemekler ideal olarak paryetal hücre uyarımını arttırmak için protein içermelidir.	

## Acil servis tedavisi

Genellikle hastalar epigastrik yakınmalarla acil servise müracaat ederler. Eğer hekim uygun öykü, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirme sonucu “dispepsi” veya “olası peptik ülser” tanınsa varıyorsa, elinde 3 ayrı seçenek vardır (Şekil 2).

1. 55 yaşın üzerindeki hastalara veya alarm semptomları (Tablo 1) bulunan hastalara peptik ülser hastalığı ve özofagogastrik maligniteyi ekarte etmek için endoskopi yapılmalıdır.

55 yaş ve altındaki veya alarm semptomları bulunmayan hastalarda, klinisyen iki eşdeğer tedavi yönetim seçeneğini uygulayabilir.

2. Ampirik tedavi olarak 4-8 hafta PPI tedavisi uygulayabilir.

3. Asit supresyon tedavisi sonrası semptomlarda düzelme gözlenmezse veya Noninvazif test sonucu pozitif olan hastalara H.pylori tedavisi uygulanması önerilmektedir (36, 44).

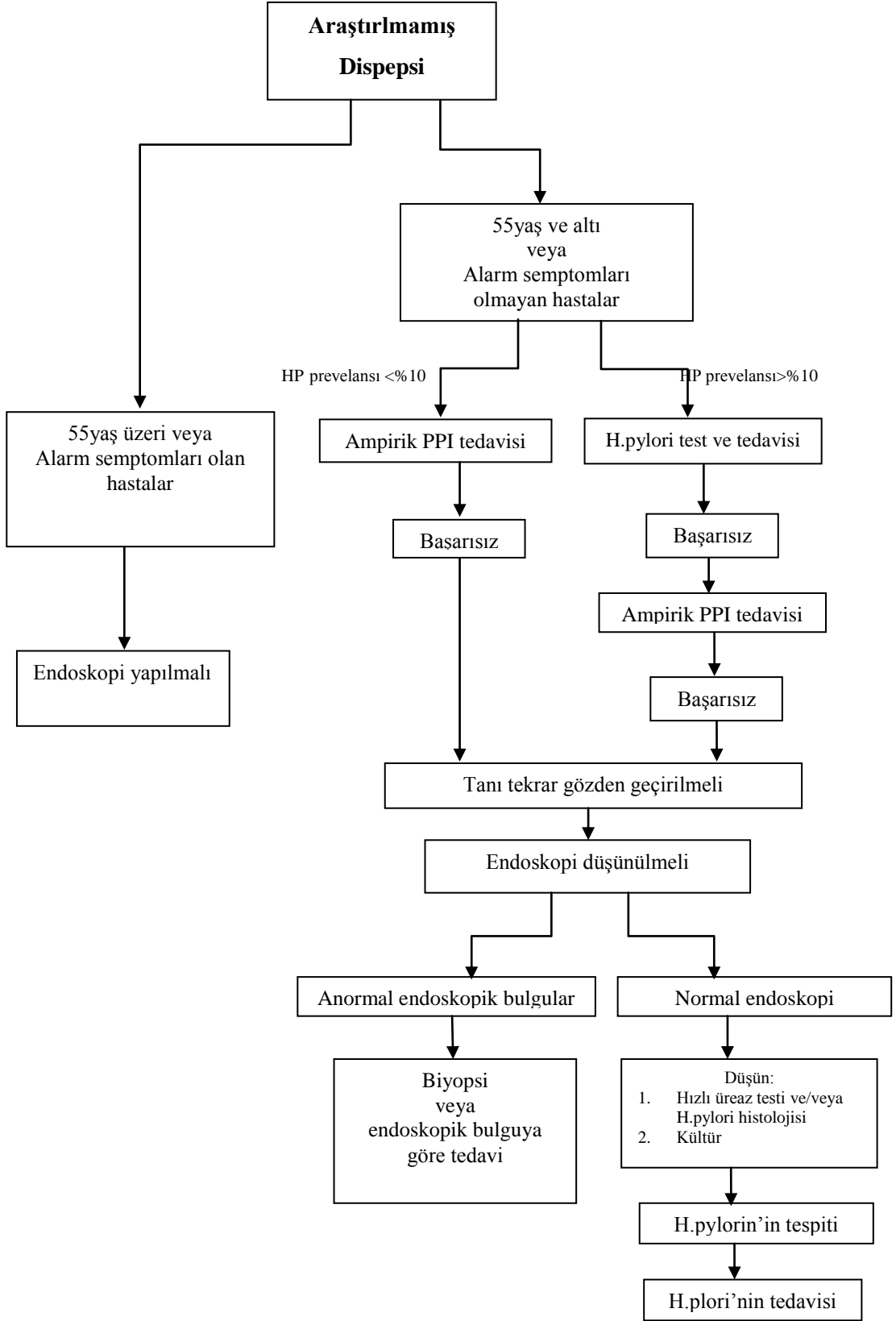
Test ve tedavi seçeneği; H.pylori infeksiyonu açısından noninvaziv testleri pozitif olan hastalara semptomatik PPI ve antibiyoterapisinin başlanmasıdır. Bu seçenek H. pylori prevalansının yüksek olduğu(> %10) populasyonlarda tercih edilir. Ampirik PPI strateji ise düşük H.pylori prevalansı gözlenen populasyonda tercih edilmelidir. (36, 44, 62).

Geleneksel acil servis tedavisinde ağrı için antiasitlerle birlikte PPI veya H<sub>2</sub>RA ile bir ampirik tedavi başlatmak daha sonra ileri tetkik ve tedavi için birinci basamak sağlık kuruluşuna sevk etmek şeklindedir. Bu genellikle en iyi seçenek olur. Tanı konulmamış dispepsi için, kısa süreli PPI tedavisinin H<sub>2</sub>RB'lerine göre daha iyi semptomatik düzelme sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fakat bu çalışmalar acil servis kaynaklı değildir (63).

Uygulama klavuzları ve derleme raporları H. pylori pozitif dispeptik hastalara antimikrobiyal ve antisekretuar tedavinin başlanması ve sonrasında semptomları devam eden hastalara endoskopi yapılmasını destekler. Acil hekimlerinin semptomatik tedaviye başladıktan sonra H.pylori için gerekli olan tetkiklerin yapılması ve sonuçlar doğrultusunda gerekli olabilecek antibakteriyel tedavinin başlanması adına birincil basamağa sevk etmesi daha uygun olacaktır (36).

Tedaviye hastanın yaşı, özgeçmişi, eşlik eden hastalıkları, semptomların süresi, NSAİ kullanımı, mide veya özofagus kanseri için risk faktörleri, H. pylori enfeksiyonu, ilacın kullanılabilirliği, tanısal testlerin maliyeti ve hastanın tercihi dikkate alınarak karar verilmelidir (57).

Şekil 2. Dispepsiye yaklaşım (44, 64)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Planı:

Dispeptik yakınmalar acil servislere sık başvuru nedenlerindedir. Tedavisinde geleneksel olarak H2 reseptör blokerleri, proton pompa inhibitörleri (PPI) ve peroral (po) sükralfalt, antiasit kullanılmaktadır. Bu çalışma, acil servise dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda intravenöz tek doz esomeprozol ve ranitidinin etkilerini karşılaştırması amacıyla; randomize, çiftkör, prospektif olarak yapıldı.

Acil servise mide ekşimesi veya dispeptik yakınmalarla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadaki hastalar randomize edildikten sonra ilaçlar uygulandı.

#### Tedavi grupları:

**Birinci grup;** 100 hastaya Esomeprozol 40 mg (Nexium, Astra Zeneca İlaç, Södertalje, İsveç) + 150 cc mediflex içinde 15 dakikada iv infüzyon ve p.o. 10 ml Hidrotalsit (Talcid, Bayer, İstanbul, Türkiye) ;

**İkinci grup;** 100 hastaya Ranitidin 50mg (Ulcuran, Abfar ilaç, Levent, İstanbul) + 150 cc mediflex içinde 15 dakikada iv infüzyon ve p.o. 10ml Hidrotalsit;

**Üçüncü grup;** 100 hastaya 150cc serum fizyolojik (plasebo) 15 dakikada iv infüzyon ve p.o. 10 ml Hidrotalsit uygulanacak grup olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayan bağımsız bir kişi tarafından ilaçlar randomizasyon şemasına göre 2,5 cc'lik enjektörlerde olacak şekilde önceden hazırlanıp numaralandırıldı. Uygulama şekline göre ilaçlar birer ampul şeklinde uygulandı. esomeprozol ve ranitidin ilaç grupları hastalara 2,5 cc'lik enjektörlerde hazırlanmış, numaralandırılmış ilaçlar 150 cc'lik serum fizyolojik içine konuldu ve daha sonra 15 dakikalık hızlı infüzyon şeklinde uygulandı. Her iki çalışma ilacı şeffaf ve görüntü olarak birbiri ile aynıydı. Hasta, hekim ve ilacı uygulayan hemşire de dâhil olmak üzere tüm taraflar çalışmaya kördü. Hastalar acil serviste 30 dakika boyunca gözlemlendi ve 30. dakikadaki VAS (Visual Analog Scale, Görsel Analog Skala) skoru 5 ve üzeri olan hastalara kurtarıcı tedavi verildi.

### 3.2. Çalışma Evreni:

Araştırmamız, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (09.08.2012 tarih ve 2012-10 sayılı) ile T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırmalar Şube Müdürlüğü'nden (16.08.2012 tarih ve 5832 sayılı) onay alındıktan sonra, (clinicaltrials.gov kayıt numarası: NCT02197143) 11 Mart 2013 ile 23 Haziran 2014 tarihleri arasındaki 17 aylık dönemde PAÜTF (Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi) Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yaklaşık 78000 erişkin hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat primer olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi bulundu.

### 3.3. Hasta Seçimi:

Çalışmaya acil servise dispepsi şikâyeti ile başvuran; çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam veren ve dâhil olma kriterlerini taşıyan 18 ile 60 yaş arasındaki 286 olgu dâhil edildi. Çalışmaya alma ve almama kriterleri çalışma öncesinde belirlendi (Tablo 4).

**Tablo 4.** Çalışmaya alma ve almama kriterleri

<p><b>Çalışmaya alma kriterleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mide ekşimesi veya</li><li>• dispeptik yakınmalarla başvuran</li><li>• VAS&gt;5</li><li>• 18-60 yaş arasında olman bayan ve erkek hastalar.</li></ul> <p><b>Çalışmaya almama kriterleri</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gebelik-laktasyon,</li><li>• Ranitidin, esomeprozol ve antiasit alerjisi olanlar,</li><li>• Akut psikiyatrik semptomlar nedeniyle acil servise gelenler,</li><li>• GIS kanamaları,</li><li>• Atazanavir kullanan hastalar,</li><li>• Diazem, sitalopram, imipiramin, klomipiramin, fenitoin, varfarin, sisaprid kullanan hastalar,</li><li>• İnsülin kullanan diyabet hastaları,</li><li>• Malignitesi olan ve terminal dönem hastalar,</li><li>• VAS değeri 5'in altında olan hastalar,</li><li>• 1 günde 2 den fazla ishali olan hastalar,</li><li>• Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler,</li><li>• VAS kullanamayanlar.</li></ul>
---



Hastalara, Armstrong ve ark. tarafından uyarlanmış, semptom bazlı sorular yöneltildi. **A** ve **B**: reflü benzeri semptomlar; **C**: ülser benzeri semptom; **D**, **E**, **F** ve **G** ise dismotilite benzeri semptomlar olarak sınıflandırıldı (65).

- A. Mide ekşimesi varlığı (ekşime),
- B. Boğazına yada ağzına asit veya ekşi tadı gelmesi (asit regürgitasyonu),
- C. Mide bölgesinde ağrı veya sızı bulunması (epigastrik ağrı),
- D. Mide distansiyonu (şişkinlik hissi),
- E. Başvuru esnasında bulantı veya hastalık hissini varlığı (bulantı),
- F. Normal bir yemekten 2 saat sonra hazımsızlık veya dolgunluk hissi (sindirim yavaşlaması),
- G. Geğirme veya kusma varlığı sorgulanacaktır (geğirme).

Hastalara ait bilgiler ve veriler anket formu ile toplandı. Anket formunun ilk bölümünde hastaların demografik bilgileri adres, telefon numaraları tıbbi özgeçmişleri, kullandığı ilaçlar ve vital bulguları kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri acil servis doktoru tarafından değerlendirildi. Öykü ve fizik muayene sonucunda akut koroner sendrom, pankreatit, kolesistit, akut batın, ileus, malignite ve gastroenterit gibi dispepsi haricinde tanı düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca katılmak için onam vermeyen, çalışma esnasında çalışmayı yarım bırakan ya da tanı açısından ileri tetkik ve tedavi gerektiren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Araştırılmamış dispepsisi olan her bir hastaya gerekli bilgi verilerek endoskopi amaçlı gastroenteroloji polikliniğine yönlendirildi. Taburculuk sonrası hastalara telefon ile ulaşıp 24 saat içerisinde tekrarlayan epigastrik ağrılarının olup olmadığı ve varsa kurumumuz haricinde yapılan endoskopi sonuçları sorgulanarak kayıt edildi.

### **3.4. Verilerin Toplanması:**

Dispeptik yakınmanın derecesini belirlemek için 0–10 cm'lik VAS ölçeği kullanıldı. VAS; ölçülü yatay veya dikey bir çizgiden oluşup sıklıkla iki ucunda "semptom yok ve ya şiddetli semptom var" şeklinde tanımlar taşır. Hastaya semptomun şiddetine uygun olarak çizgi üzerinde bir noktayı işaretlemesi söylenir. İşaretin yeri semptomun şiddetinin ölçümüne olanak sağlar (66-71). İşlem öncesi ve sürecinde çalışma için hazırlanmış olan değerlendirme formlarındaki VAS

işaretlemeleri hastanın kendisi tarafından ve bir önceki işaret yerine bakılmaksızın yapıldı. Yine aynı form üzerine uygulanan ilaç numarası ile birlikte hastaların dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, tedaviyi uygulayan sağlık ekibinin bilgileri, uygulama tarihi ve saatleri kayıt edildi.

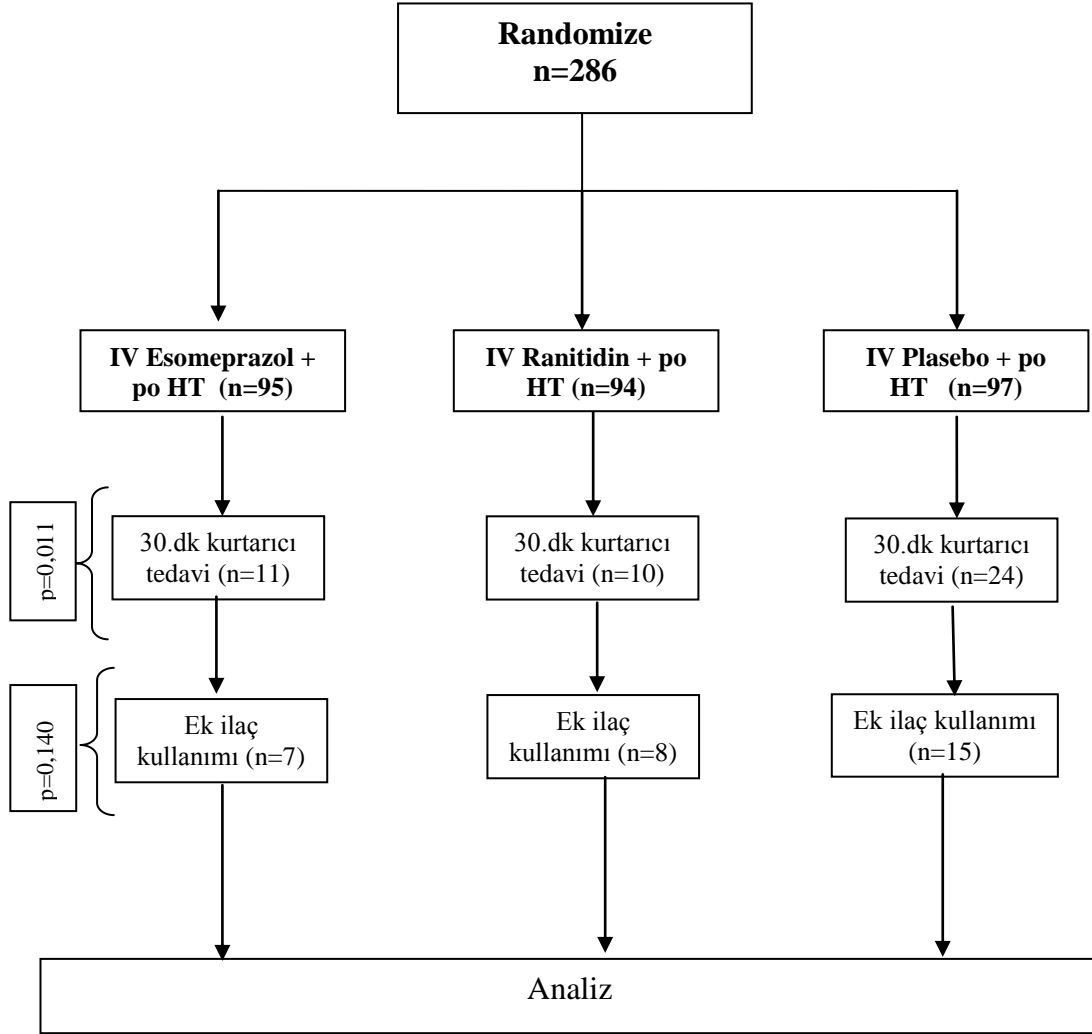
İşlem sırasında SpO2 monitörizasyonu, otomatik sphygmomanometre (kan basıncı), ritim monitörizasyonu (hız ve ritim) sağlandı ve çalışma esnasındaki tüm diğer medikasyonlar da kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki vücut ısısı Nimo® marka cihaz ile koltuk altından ölçüldü. Oksijen saturasyonu ve kan basıncı Nihon Kohden® BSM-2301K markalı cihaz ile ölçüldü.

Dispeptik ağrı skorları 0, 15, 30, 45 ve 60 dakikalarda değerlendirildi ve kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/ dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg), solunum sayısı (nefes/ dakika), vücut ısısı (C°) ve O2 saturasyonu (SPO2) 0, 15 30 ve 60. dakikalarda kaydedildi. Ek olarak, oluşabilecek yan etkiler veri formuna kaydedildi. Yan etkiler için gerekli ise tedavi uygulandı. Oluşturulan çalışma formuna tüm bilgiler kaydedildi.

### **3.5. Verilerin Analizi:**

Veriler SPSS 17,0 Windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA) ile kaydedildi. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Ortalamalar, "ortalama±standart sapma" şeklinde verildi. Ulaşılması gereken hasta sayısı %95 güven aralığı ve  $\alpha=0.05$  yanılma düzeyi ile her bir grupta 95,94 ve 97 kişi olarak hesaplandı. Analiz yöntemi olarak gruplar ki-kare, t-testi (dağılımların normal dağılıma uyması) ve Mann Whitney U (dağılımların normal dağılıma uymaması) kullanılarak karşılaştırıldı. İstatiksel olarak tekrarlayan ölçümler için (dispeptik ağrı VAS skorları, tansiyon arteriyel, nabız, vücut ısısı, solunum sayısı) ise tekrarlayan ölçüm Kruskal Wallis ve Friedman yöntemleri kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

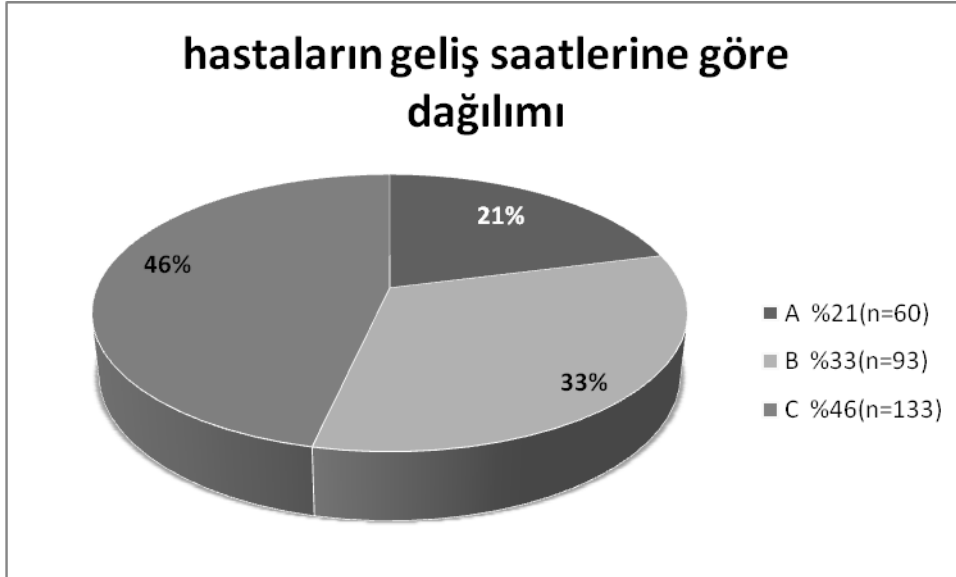
Şekil 3. Hasta akış şeması



#### 4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 11 Mart 2013 ile 27 Haziran 2014 tarihleri arasındaki yaklaşık 17 aylık süre içerisinde PAÜTF Erişkin AS'ine toplam 99435 hasta başvurusu olmuştur. Çalışma kriterlerini taşıyan 286 hasta çalışmaya alındı ve hastalar daha önce randomize edilmiş 3 gruba ayrıldı. Esomeprazol grubunda 95, ranitidin grubunda 94 ve plasebo grubunda 97 hasta bulunmaktaydı.

Hastaneye başvuru saatleri değerlendirildiğinde; 00.00 ile 07.59 arası 60 (%21), 08.00 ile 15.59 arası 93 (%33) ve 16.00 ile 23.59 arası 133 (%46) hastanın acil servise dispeptik ağrı şikâyetiyle başvurduğu gözlemlendi (Şekil 4).



A: 00:00-07:59, B: 08:00-15:59, C: 16:00-23:59

**Şekil 4.** Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların 108'i (%37,6) erkek ve 178'i (%62,4) kadındı. Esomeprazol, ranitidin ve plasebo grupları arasında yaş ( $p=0,911$ ), kilo ( $p=0,176$ ) ve cinsiyet ( $p=0,133$ ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (Tablo 5).

Hastaların gruplara göre yaş dağılımları Tablo 5'de verilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ve ağırlık ortalaması 27,43 ( $p=0,911$ ) ve 69,86 kg ( $p=0,176$ ) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Dispeptik ağrı şikâyetiyle müracaat eden hastaların %72,4'ü ( $n=207$ )  $18 \leq \text{yaş} \leq 30$  aralığında tespit edilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışma gruplarının sosyodemografik verileri

Değişkenler	Tedavi Grupları				
	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid n (%)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid n (%)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid n (%)	Toplam n (%) (n=286)	p* değeri
<b>Cinsiyet (%)</b>					
<b>Erkek</b>	30 (27,8)	34 (31,5)	44 (40,7)	108(100)	P*0,133
<b>Kadın</b>	65 (36,5)	60 (33,7)	53 (29,8)	178(100)	
<b>Yaş (%)</b>					
<b>18≤ - &lt;30</b>	68 (32,9)	67 (32,4)	34,8(72)	207 (72,4)	P*0,911 P**0,789
<b>30≤ - &lt;40</b>	13 (31)	14 (33,3)	35,7(15)	42 (14,7)	
<b>40≤ - ≤60</b>	14 (37,8)	13 (35,)	27(10)	37 (12,9)	
<b>Kilo (%)</b>					
<b>— - ≤62</b>	31 (41,9)	21 (28,4)	22 (29,7)	74 (25,9)	P*0,176 P**0,146
<b>62&lt; - ≤69</b>	26 (34,7)	19 (25,3)	30 (40)	75 (26,2)	
<b>69&lt; - ≤78</b>	15 (23,1)	27 (41,5)	23 (35,4)	65 (22,7)	
<b>78&lt; - —</b>	23 (31,9)	27 (37,5)	22 (30,6)	72 (25,2)	
<b>Müracaat Saati</b>					
<b>0&lt; - ≤08</b>	18 (30)	19 (31,7)	23 (38,3)	60 (100)	P*0,393
<b>8&lt; - ≤16</b>	35 (37,6)	34 (36,6)	24 (25,8)	93 (100)	
<b>16&lt; - ≤24</b>	42 (31,6)	41 (30,8)	50 (37,6)	133 (100)	

\*p değeri Pearson Chi-square testinden elde edilmiştir,

\*\*p değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

Hastalar müracaat semptomlarına göre bakıldığında en sık semptomun **C** (Mide bölgesinde ağrı veya sızı bulunması; ülser benzeri semptom) olduğu bulunmuştur. Tedavi grupları arasında tüm semptom çeşitleri açısından anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (Tablo 6).

Müracaat eden hastalar semptomlarına göre kategorize (65) edildi. **A** ve **B** semptomlarını içerenlere reflü benzeri; **C** semptomunu içerenlere ülser benzeri; **D, E, F, G** semptomlarından birini içerenlere ise dismotilite benzeri semptomlar olarak adlandırıldı. Reflü benzeri, ülser benzeri ve dismotilite benzeri semptom gruplarının dağılımına bakıldığında her üç tedavi grubundaki dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (sırasıyla p=0,463; p=0,751; p=0,710) (Tablo 7).

**Tablo 6.** Tedavi grupların müracaat semptomları açısından karşılaştırılması

Semptomlar	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid n(%)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid n(%)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid n(%)	Toplam (n=280) n(%)	p değeri
A	69 (33,2)	63 (30,3)	76 (36,5)	208 (72,2)	0,213
B	61 (35,5)	52 (30,2)	59 (34,3)	172 (60,1)	0,452
C	82 (33,2)	83 (33,6)	82 (33,2)	247 (86,4)	0,751
D	55 (34,2)	42 (32,3)	54 (33,5)	161 (56,3)	0,927
E	62 (32,8)	67 (35,4)	60 (31,7)	189 (66,1)	0,380
F	43 (37,4)	37 (32,2)	35 (30,4)	115 (40,2)	0,422
G	46 (33,6)	48 (35)	43 (31,4)	137(47,9)	0,643

A ve B: reflü benzeri semptomlar; C: ülser benzeri semptom; D, E, F ve G ise dismotilite benzeri semptomlar olarak sınıflandırıldı (63).

p değeri Chi-square testi ile elde edilmiştir.

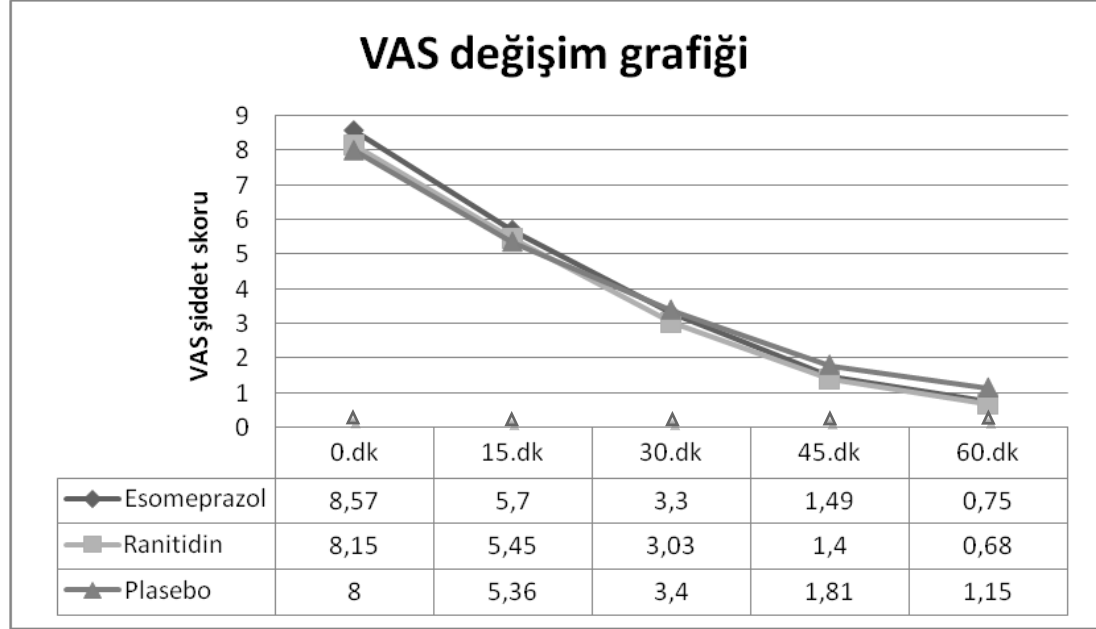
**Tablo 7.** Semptomların gruplara göre dağılımı

Semptomlar	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid n(%)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid n(%)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid n(%)	P* değeri
Reflü benzeri (AveB)	51(53,7)	45(47,9)	55(56,7)	,463
Ülser benzeri (C)	82(86,3)	83(88,3)	82(84,5)	,751
Dismotilite benzeri (D-G)	89(93,7)	89(94,7)	89(91,8)	,710

\*p değeri Pearson Chi-square testinden elde edilmiştir.

Esomeprazol, ranitidin ve plasebo uygulaması; dispeptik ağrı VAS skorlarını zamanla azaltmakta olup; zamana bağlı değişimleri grafikte benzerlik göstermektedir. Başlangıçtaki esomeprazol grubunun dispeptik ağrı VAS skoru 8,57 iken, ranitidin grubunun 8,15, plasebo grubunun dispeptik ağrı VAS skoru ise 8,00'dir. 60.dakikada esomeprazol grubunun 0,75'e ranitidin grubunun 0,68'e ve plasebo grubunun 1,15'e gerilemiştir. Grupların VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte plasebo grubunun VAS değerindeki

düşüşün diğer gruplara göre daha az olduğu görüldü ( $p=0,250$ ) (Tablo 8, Tablo 9, Grafik 1).



**Grafik 1.** Gruplardaki Dispeptik Ağrı VAS skorlarının zaman bağlı değişimi

**Tablo 8.** Gruplardaki Dispeptik Ağrı VAS skorlarının zaman bağlı değişimi

Dispeptik Ağrı VAS (ort. $\pm$ SD)	Esomeprazol + Hidrotalcid (n=93)	Ranitidin + Hidrotalcid (n=92)	Plasebo + Hidrotalcid (n=97)	p değeri*
<b>0. dk</b>	8,57 $\pm$ 1,25	8,15 $\pm$ 1,45	8,00 $\pm$ 1,29	0,012
<b>15. dk</b>	5,7 $\pm$ 2,23	5,45 $\pm$ 2,02	5,36 $\pm$ 2,04	0,137
<b>30. dk</b>	3,30 $\pm$ 2,35	3,03 $\pm$ 2,11	3,40 $\pm$ 2,30	0,534
<b>45. dk</b>	1,49 $\pm$ 1,72	1,43 $\pm$ 1,60	1,81 $\pm$ 2,06	0,754
<b>60. dk</b>	0,75 $\pm$ 1,06	0,68 $\pm$ 1,00	1,15 $\pm$ 1,76	0,316
<b>p değeri**</b>	<0,001	<0,001	<0,001	

\*p değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

\*\*p değeri Friedman testinden elde edilmiştir.

**Tablo 9.** Gruplara Göre Tedavi etkinlikleri

Değişkenler	Tedavi Grupları				
	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid (n=95)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid (n=94)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid (n=97)	Toplam (n=286)	p değeri
<b>0-60.dk Dispeptik Ağrı VAS değişimi (ort.±SD)</b>	91,42±11,86	91,74±12,38	86,17±20,75	-	*,250
<b>0-60.dk Dispeptik Ağrı Numerik Skor değişimi (ort.±SD)</b>	91,26±12,67	91,02±13,29	86,29±19,15	-	*,224
<b>0-60.dk Dispeptik Ağrı Şiddet Skalası<sup>1</sup> değişimi (ort.±SD)</b>	66,10±14,45	64,92±14,21	61,94±16,67	-	*0,133
<b>Tedavi memnuniyeti</b>					
<b>Var</b>	91 (34)	91 (34)	86 (32)	268 (93,7)	**0,046
<b>Yok</b>	4 (22,2)	3 (16,7)	11 (61,1)	18 (6,3)	
<b>Kurtarıcı tedavi</b>	11 (24,4)	10 (22,2)	24 (53,3)	45 (100)	**0,011

<sup>1</sup>: 1:Hiç yok 2:Hafif 3:Orta derecede 4:Şiddetli 5:Çok şiddetli

\*p değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

\*\*p değeri Chi-Square testinden elde edilmiştir

Esomeprazol ve ranitidin ve plasebo uygulaması; dispeptik ağrı Numerik skorlarını zamanla azaltmakta olup; zamana bağlı değişimleri grafikte benzerlik göstermektedir. Başlangıçtaki esomeprazol grubunun dispeptik ağrı Numerik skoru 8,16 iken, ranitidin grubunun 7,77, plasebo grubunun dispeptik ağrı Numerik skoru 7,58'dir. 60.dakikada esomeprazol grubunun 0,72'e ranitidin grubunun 0,71'e ve plasebo grubunun 1,05'e gerilemiştir. Grupların Numerik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte plasebo grubunun Numerik değerindeki düşüşün diğer gruplara göre daha az olduğu görüldü (p=0,224) (Tablo 9, 10; Grafik 2).

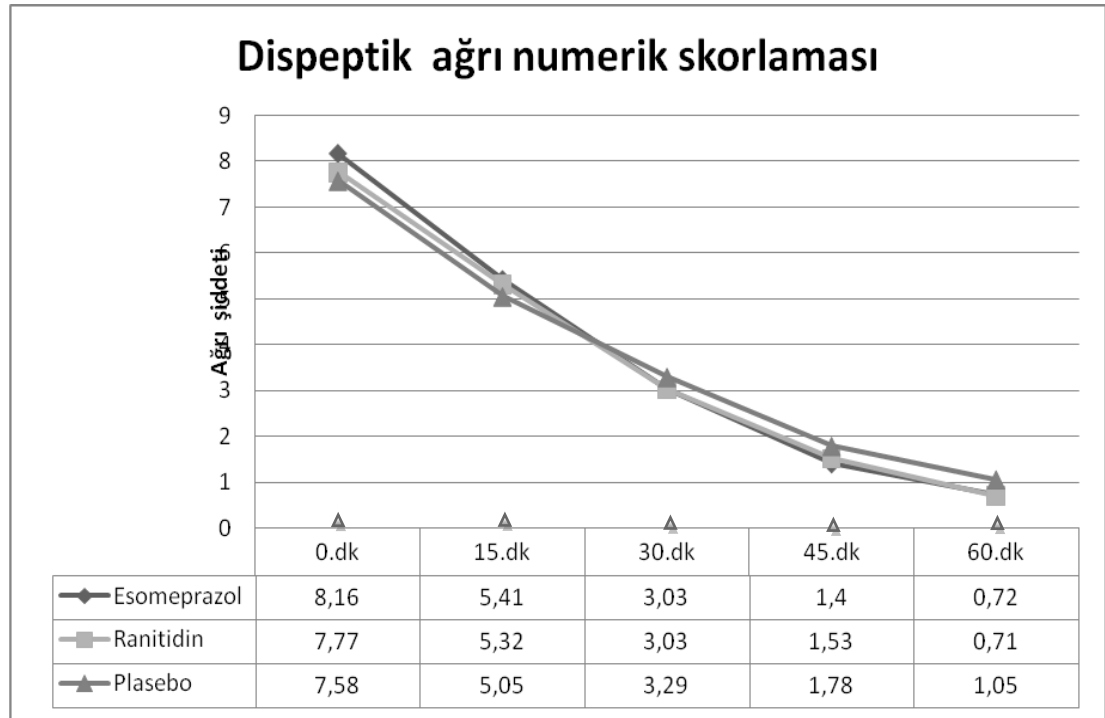


**Tablo10.** Gruplardaki Dispeptik Ağrı Numerik skorlarının zaman bağılı değişimi

Dispeptik Ağrı Numerik skoru (ort. ±SD)	Esomeprazol + Hidrotalcid (n=93)	Ranitidin + Hidrotalcid (n=92)	Plasebo + Hidrotalcid (n=97)	p değeri*
<b>0.dk</b>	8,16±1,51	7,77±1,80	7,58±1,57	0,058
<b>15.dk</b>	5,41±2,12	5,32±2,03	5,05±2,06	0,405
<b>30.dk</b>	3,03±2,15	3,03±1,99	3,29±2,24	0,748
<b>45.dk</b>	1,40±1,52	1,53±1,58	1,78±1,98	0,596
<b>60.dk</b>	0,72±1,06	0,71±1,03	1,05±1,53	0,334
<b>p değeri**</b>	<0,001	<0,001	<0,001	

\*p değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

\*\*p değeri Friedman testinden elde edilmiştir.



**Grafik 2.** Gruplardaki Dispeptik Ağrı Numerik skorlarının zaman bağılı değişimi

Dispeptik ağrı şiddet skorları incelendiğinde grupların 0-60. dakika şiddet skorları düşüş eğilimindedir. Esomeprazol grubunun dispeptik ağrı şiddet skoru 0-60 dakikalar arası 66,10 iken, ranitidin grubunun 64,92, plasebo grubunun dispeptik ağrı şiddet skoru 61,94'dür. Grupların 0.dakika ve 60.dakika şiddetli skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p=0,185)(p=0,715) (Tablo14). Bütün gruplarda dispeptik ağrı şiddet skoru azalmakta olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p=0,133) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Gruplardaki Dispeptik Ağrı şiddet skorlarının zaman bağlı değişimi

Değişkenler	Tedavi Grupları					
	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid (n=95)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid (n=94)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid (n=97)	Toplam (n=286)	p değeri	
0.dk Şiddet hiskalası	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,185
	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	3	17 (17,9)	21 (22,3)	19 (19,6)	57 (19,9)	
	4	36 (37,9)	34 (36,2)	49 (50,5)	119 (41,6)	
	5	42 (44,2)	39 (41,5)	29 (29,9)	110 (38,5)	
60.dk Şiddet skalası	1	60 (63,2)	56 (59,6)	53 (54,6)	169 (59,1)	0,715
	2	32 (33,7)	34 (36,2)	38 (39,2)	104 (36,4)	
	3	2 (2,1)	4 (4,3)	4 (4,1)	10 (3,5)	
	4	1 (1,1)	0 (0)	2 (2,1)	3 (1)	
	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

1:hiç yok, 2:hafif, 3:orta şiddetli, 4:şiddetli, 5:çok şiddetli

Çalışma sırasında 30. Dakika VAS skoru >5 olması durumunda veya semptomatik rahatlama sağlanamayan hastalara kurtarıcı tedavi uygulandı. Kurtarıcı tedavi sonrası hastalardaki semptomların gerilediği ve yapılan tedavinin faydalı olduğu görüldü. Esomeprazol grubunda 11 (%24,4) kişiye, ranitidin grubunda 10 (%22,2) plasebo grubunda ise 24 (%53,3) kişiye kurtarıcı tedavi verilmiştir. Plasebo grubuna alınan hastalarda kurtarıcı tedaviye daha çok gereksinim duyulmuş olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,011) (Tablo 12).

Bir saatlik çalışma süresi boyunca ağrı kontrolü sağlanamayan, bulantı gibi ek şikâyetleri olan veya yan etki gelişen 30 hastaya ek ilaç verilmiştir. Esomeprazol grubundan 7 (%23,3) ranitidin grubundan 8 (%26,7) plasebo grubundan 15 (%50) hastaya ek ilaç kullanılmıştır (Tablo 13). Ek ilaç kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmasada plasebo grubunda daha fazla ek ilaç kullanımı dikkati çekmiştir (p=0,140).

Taburculukları öncesi hastaların tedavi memnuniyetleri sorgulanmış; 268 (%93,7)'i tedaviden memnun olduğunu belirtmiştir. Esomeprazol grubunda tedavi memnuniyeti olan 92 (%34), ranitidin grubunda 92 (%34) ve plasebo grubunda 86 (%32,1) hasta saptanmıştır. Tedavi memnuniyeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,046) (Tablo 12).

Hastalar aranarak taburculuk sonrası 24 saat içerisinde tekrarlayan dispeptik ağrı olup olmadığı sorgulanmıştır. Taburculuk sonrası 140 hastaya ulaşılmıştır.

Esomeprazol grubundan 11 (%22), ranitidin grubundan 19 (%38) ve plasebo grubundan 20 (%40) hastada tekrarlayan dispeptik yakınma saptanmıştır. Taburculuk sonrası 24 saat içerisinde tekrarlayan dispeptik ağrı değerleri farklılık içermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,173) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Gruplara göre tedavi sonuçları

Değişkenler	Tedavi Grupları			Toplam (n=286)	p değeri
	Esomeprazol + Hidrotalcid n(%)	Ranitidin + Hidrotalcid n(%)	Plasebo + Hidrotalcid n(%)		
<b>Kurtarıcı Tedavi (30.dk hidrotalcid)</b>	11 (24,4)	10 (22,2)	24 (53,3)	45 (100)	0,011
<b>İlave İlaç Kullanımı</b>	7 (23,3)	8 (26,7)	15 (50)	30 (10,5)	0,140
<b>Tedavimemnuniyeti</b>					
<b>Var</b>	92 (34)	91 (34)	86 (32,1)	268 (93,7)	0,046
<b>Yok</b>	4 (22,2)	3 (16,7)	11 (61,1)		
<b>Tekrarlayan Ağrı</b>					
<b>Var</b>	11 (22)	19 (38)	20 (40)	50 (100)	0,173
<b>Yok</b>	38 (42,2)	25 (27,8)	27 (30)		
<b>Ulaşılamadı</b>	46 (31,5)	50 (34,2)	50 (34,2)		

P değeri Chi-square testi ile elde edilmiştir.

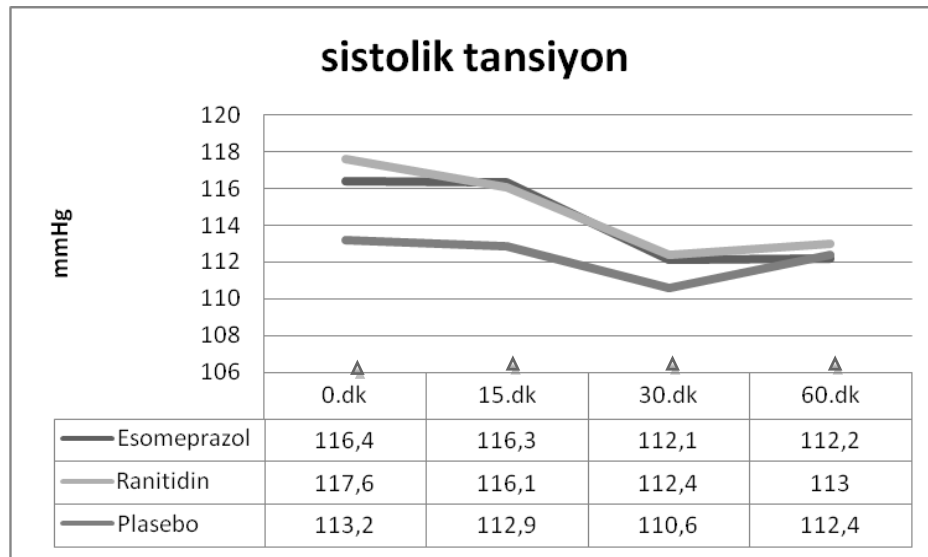
Esomeprazol grubunda başlangıç TA (tansiyon arteriyel) sistolik ( $\pm$ SD)  $116,38\pm(18,3)$ ; ranitidin grubunda  $117,67\pm(19,11)$  ve plasebo grubunda  $113,20\pm(16,21)$  bulundu (p=0,221) (Grafik 1). Esomeprazol grubunda başlangıç TA Diastolik ( $\pm$ SD)  $75,24\pm(12,79)$  iken; ranitidin grubunda  $75,07\pm(13,11)$  ve plasebo grubunda  $74,43\pm(12,66)$  bulundu (p=0,425) (Grafik 2). Başlangıç nabız değerleri ( $\pm$ SD) esomeprazol grubunda  $80,57\pm(8,42)$  iken; ranitidin grubunda  $80,12\pm(7,05)$  ve plasebo grubunda  $79,85\pm(8,15)$  olduğu gözlemlendi (p=0,824) (Grafik 3). Ateşin ( $\pm$ SD) esomeprazol grubunda  $36,38\pm(0,29)$ ; ranitidin grubunda  $36,45\pm(0,29)$  ve plasebo grubunda  $36,40\pm(0,27)$  olduğu tespit edildi (p=0,219) (Grafik 4). Solunum sayısının ( $\pm$ SD) esomeprazol grubunda  $18,29\pm(2,99)$  iken; ranitidin grubunda  $18,86\pm(3,15)$  ve plasebo grubunda  $18,59\pm(2,78)$  olduğu görüldü (p=0,498) (Grafik 3) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Gruplara göre başlangıç vital değerleri

Başlangıç Vital değerleri	Tedavi Grupları				
	Grup1 Esomeprazol + Hidrotalcid (n=93)	Grup2 Ranitidin + Hidrotalcid (n=92)	Grup3 Plasebo + Hidrotalcid (n=97)	Toplam	P değeri
Sistolik TA <sup>1</sup> (ort.±SD)	116,38±18,3	117,67±19,11	113,20±16,21	115,73±17,93	0,221
Diastolik TA <sup>1</sup> (ort.±SD)	75,24±12,79	75,07±13,11	73,03±12,07	74,43±12,66	0,425
Nabız <sup>2</sup> (ort.±SD)	80,57±8,42	80,12±7,05	79,85±8,15	80,18±7,88	0,824
Solunum Sayısı <sup>3</sup> (ort.±SD)	18,29±2,99	18,86±3,15	18,59±2,78	18,58±2,97	0,498
Ateş <sup>4</sup> (ort.±SD)	36,38±0,29	36,45±0,29	36,40±0,27	36,41±0,28	0,219

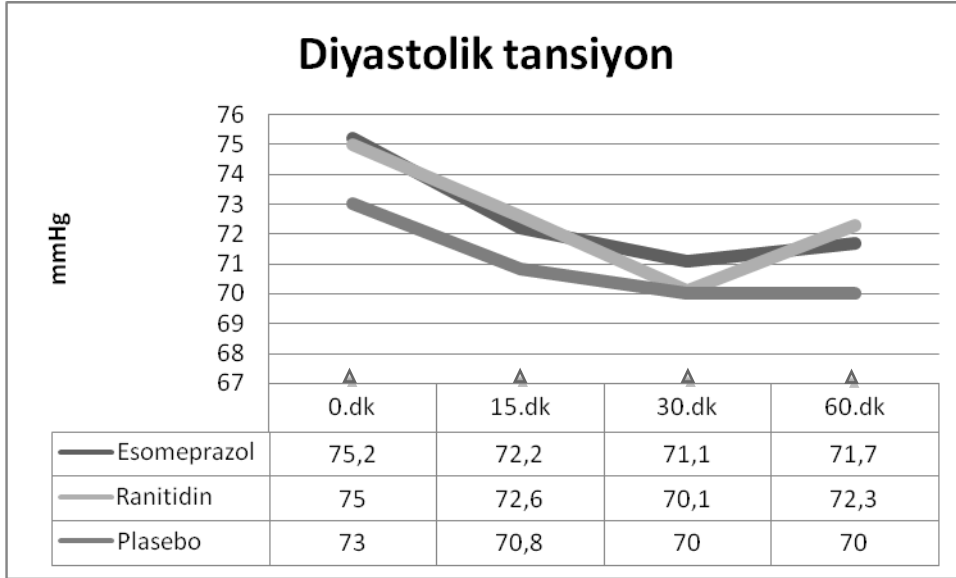
<sup>1</sup>: mmHg, <sup>2</sup>: atım/ dakika, <sup>3</sup>: nefes/ dakika, <sup>4</sup>: C°  
P değeri Kruskal Wallis testinden elde edilmiştir.

Esomeprazol grubundaki hastaların ortalama TA sistolik başlangıç değeri 116,38 ve ranitidin grubunda 117,67 ve plasebo grubunda 113,20'dir. 15. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 116,3, 116,1 ve 112,9'dur. 30. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 112,1, 112,4 ve 110,6 mmHg'dır. 60. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 112,2, 113 ve 112,4 mmHg'dır. Esomeprazol ve ranitidin grubunun TA sistolik değerlerindeki düşüş (p<0,001; p<0,001) istatistiksel olarak anlamlıyken, plasebo grubundaki düşüş (p=0,062) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Grafik 3).



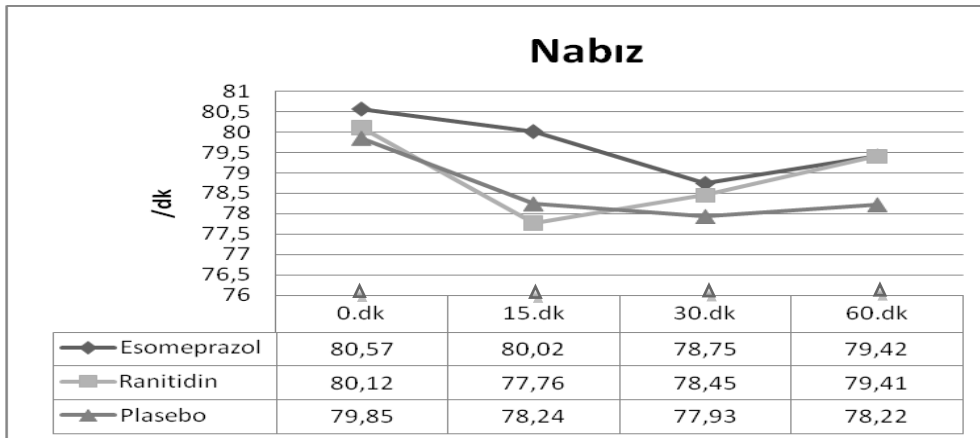
**Grafik 3.** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi

Esomeprazol grubundaki hastaların TA diyastolik başlangıç değeri 75,24 ve ranitidin grubunda 75,07 ve plasebo grubunda 73,03 mmHg'dır. 60. dakikadaki TA diyastolik değerleri sırasıyla 71,76, 72,35 ve 70,50 mmHg'dır (Grafik 4). Her üç grupta TA diyastolik değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $P < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,014$ ).



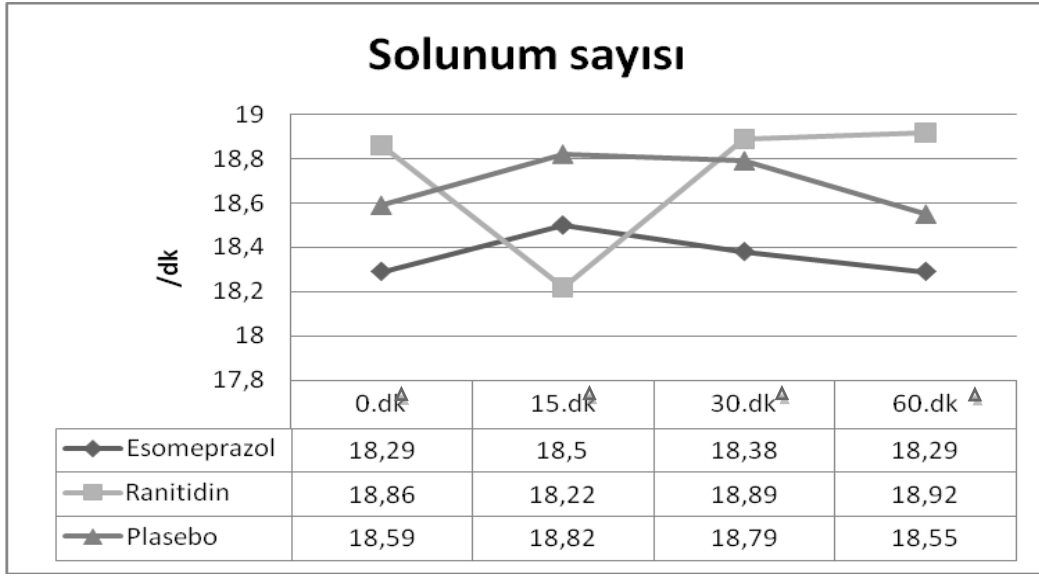
**Grafik 4.** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağlı değişimi

Gruplara göre nabızın zamana bağlı değişimi incelendiğinde, esomeprazol grubunun başlangıçtaki dakika atım sayısı ortalama 80,57 iken; ranitidin grubunda 80,12 ve plasebo grubunda 79,85 /dk'dır. 60. dakikadaki atım sayısı esomeprazol grubunda ortalama 79,42 iken; ranitidin grubunda 79,41 ve plasebo grubunda 78,22 /dk'dır (Grafik 5).



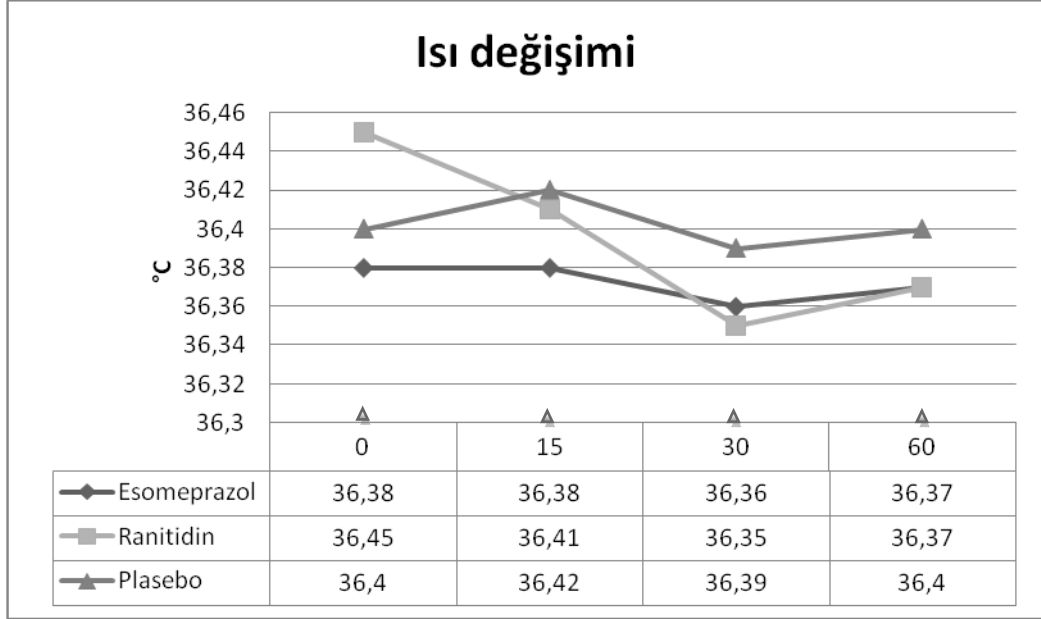
**Grafik 5.** Gruplarda dakikadaki nabız sayısının zamana bağlı değişimi

Gruplardaki hastaların dakikadaki solunum sayısının zaman bağılı değişimi incelendiğinde, esomeprazol grubunda ortalama 18,29; ranitidin grubunda ortalama 18,86 iken; plasebo grubunda 18,58'dir. 60.dakikadaki solunum sayısı esomeprazol grubunda 18,29; ranitidin grubunda 18,92 ve plasebo grubunda 18,55 olduğu görüldü. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik 6). Her üç grup kendi içerisinde ve aralarında solunum sayısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır (P=0,833; p=0,238; p=0,910).



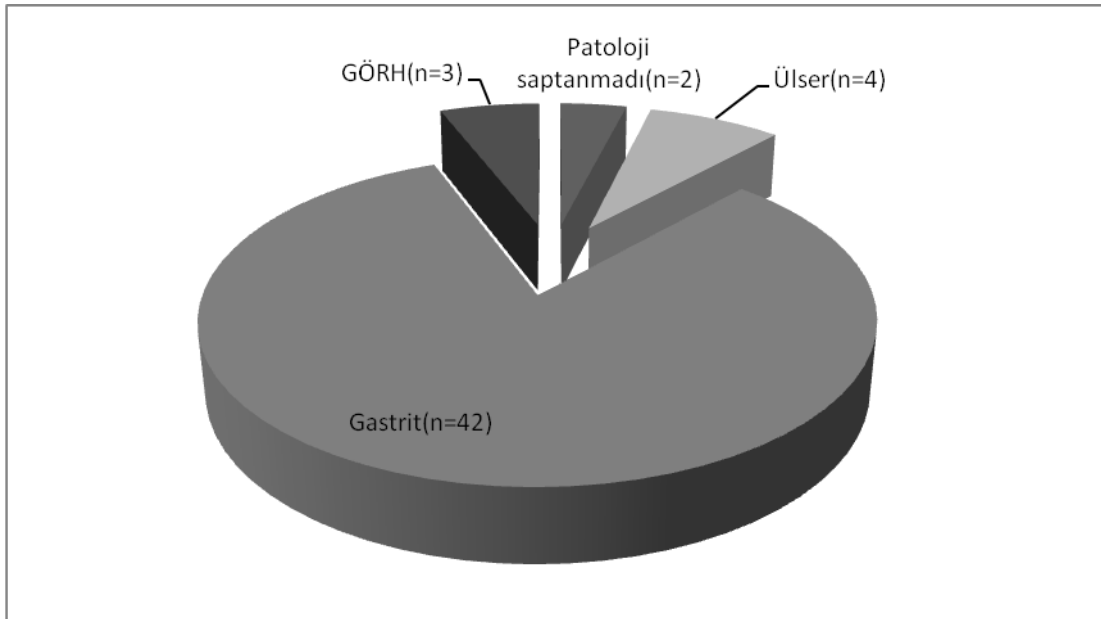
**Grafik 6.** Gruplarda solunum sayısının zamana bağılı değişimi

Gruplardaki Ateşin zamana bağılı değişimi incelendiğinde, esomeprazol grubunda ortalama ısı 36,38 iken; ranitidin grubunda ortalama 36,45 plasebo grubunda ise 36,40 °C'dir. 60. dakikadaki ölçülen ateş değerleri esomeprazol grubunda 36,37 iken; ranitidin grubunda ortalama 36,37 plasebo grubunda ise 36,40 °C'dir. Gruplar arasında ateşin zamana bağılı değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Grafik 7).



**Grafik 7.** Gruplarda vicud ısısının zamana bağlı değişimi

Çalışmamıza katılan 51 (%17,8) hastaya endoskopi yapılmış olup, endoskopi sonuçlarının 42'si gastrit, 4'ü ülser, 3'ü GÖRH olarak saptanmıştır. İki hastanın ise endoskopisinde patoloji saptanamamıştır (şekil 5). Endoskopi sonuçlarının gruplara göre dağılımı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ( $p=0,675$ ).



**şekil 5.** Endoskopi yapılmış olan hastaların sonuçlarına göre dağılımı

Grupların yan etki açısından karşılaştırılmasında esomeprazol grubunda 2 (%2,10), ranitidin grubunda 4 (%4,25) ve plasebo grubunda 2 (%2,06) hastada yan etki geliştiği gözlemlenmiştir. Esomeprazol grubunda yan etki geliştiği tespit edilen hastaların 1 (%1,05)'ünde bulantı 1 (%1,05)'inde baş ağrısı tespit edilmiştir. Ranitidin grubunda 1 (%1,06) kişide çarpıntı, 2 (%2,12) kişide ağız kuruluğu, 1 (%1,06) kişide çarpıntı bulantı tespit edilmiştir. Plasebo grubunda ise 2 (%2,06) kişide bulantı tespit edilmiştir. Tespit edilen yan etkilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 14).

**Tablo 14.** Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması

<b>Yan etkiler</b>	<b>Esomeprazol + Hidrotalcid (n=95) n(%)</b>	<b>Ranitidin + Hidrotalcid (n=94)</b>	<b>Plasebo + Hidrotalcid (n=97)</b>	<b>Toplam (n=286)</b>	<b>p değeri*</b>
<b>Görme Bulanıklığı</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	-
<b>Baş Ağrısı</b>	1(50)	1 (50)	0 (0)	2 (0,7)	0,596
<b>Cilt Döküntüsü</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	-
<b>Ağız kuruluğu</b>	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (0,7)	0,128
<b>Bulantı</b>	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)	1 (3)	0,376
<b>Baş Dönmesi</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	-
<b>Çarpıntı</b>	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (0,3)	0,359
<b>Diğer</b>	0	0	0	0	-
<b>p değeri**</b>	<0,001	<0,001			

\*p değeri Chi-square testi ile elde edilmiştir.

\*\* p değeri Friedman testinden elde edilmiştir.

Gruplara verilen etken maliyetlerine bakıldığında esomeprazol (Nexium, Astra Zeneca İlaç, Södertalje, İsveç) birim fiyatının ₺13,32, ranitidin (Ulcuran, Abfar ilaç, Levent, İstanbul) etken fiyatının ₺0,482 ve hidrotalsid (Talcid, Bayer, İstanbul, Türkiye) fiyatının ₺0,255 olduğu gözlenmiştir (Tablo 15).



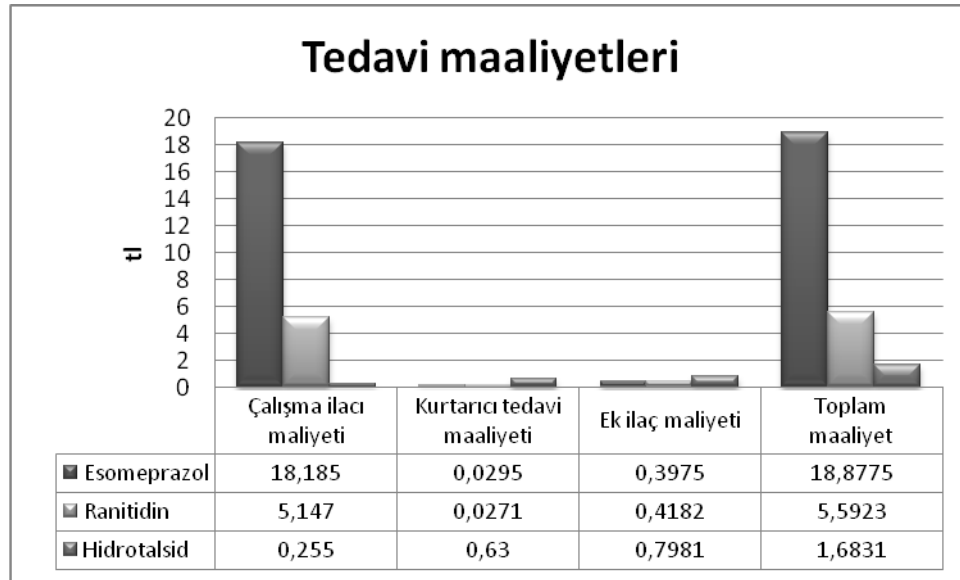
**Tablo 15.** Gruplara göre tedavi maaliyetleri

Tedavi maaliyetleri	Esomeprazol + Hidrotalcid (n=95)	Ranitidin + Hidrotalcid (n=94)	Hidrotalcid (n=97)
Etken birim fiyatları	13,32	0,482	0,255*
Gruba verilen tedavi maliyeti** (ilaç+sarf malzeme)	18,185	5,147	0,255
Kurtarıcı tedavi maliyetleri/n**	0,0295	0,0271	0,630
Ek ilaç maliyetleri/n** (ilaç+sarf malzeme)	0,3975	0,4182	0,7981
<b>Toplam Maliyet</b>	<b>18,8775</b>	<b>5,5923</b>	<b>1,6831</b>

\*10cc hidrotalcit değer fiyatı

\*\* Kişi başı maliyet

Hastaların taburculuk esnasına kadar kişi başına düşen tedavi, kurtarıcı tedavi, ek ilaç ve sarf malzeme maaliyetlerine bakılınca esomeprazol grubunun ₺18,8775, ranitidin grubunun ₺5,5923, plasebo grubunun ₺1,6831 olduğu hesaplanmıştır (Grafik 8).



\*gruplarda kişi başına düşen maliyet değerleridir.

İlaç fiyatları hesaplanırken kullanılan sarf malzeme fiyata dâhil edilmiştir.

**Grafik 8.** kişi başına düşen tedavi maliyetleri

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, acil servise dispeptik ağrı yakınmasıyla başvuran 286 hastada esomeprazol, ranitidin ve plasebonun (hidrotalcid) dispeptik ağrı tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdık. Her bir tedavi grubunda VAS, numerik skala ve ağrı şiddet skalasına göre yaptığımız değerlendirmelerde, dispeptik ağrının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını tespit ettik ( $p < 0.001$ ). Aynı zamanda esomeprazol, ranitidin ve hidrotalcid gruplarının tedavi etkinlikleri açısından yapılan değerlendirmede, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bulduk (VAS  $p = 0,250$ , numerik skala  $p = 0,224$  ve şiddet skalasıyla  $p = 0,133$ ). Bununla beraber, plasebo grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla kurtarıcı tedavi kullanımı ( $p = 0,011$ ) ve daha az tedavi memnuniyeti ( $p = 0,046$ ) olduğunu tespit ettik. Tedavi sonrası ilk 24 saatte şikâyetlerin tekrarlama oranı (refleks asit salınımına bağlı) açısından tekrarlama oranı gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük. Hasta başı tedavi maliyetinin en az plasebo grubunda (₺1,6381), en fazla esomeprazol grubunda (₺18,8775) olduğunu, ranitidin grubunda ise ₺5,5923 olduğunu tespit ettik. Çalışma sonuçlarımız, PPI'ların acil servis dispepsi tedavisinde dispeptik ağrıyı azaltmada H<sub>2</sub>RB'lere üstünlüğünün olmaması (72) ve tedavi etkinliği açısından anti-asitlere ek bir katkı sağlamadığının (73) görülmesi yönünden acil tıp literatürüyle benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda, esomeprazol'ün ülkemiz acil tıp pratiğinde geleneksel olarak bilinenin aksine etyolojisi bilinmeyen dispeptik ağrı tedavisinde ranitidine bir üstünlüğünün olmadığını gördük. Şenay ve ark. (72) acil serviste 66 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada, pantoprazol ve ranitidin'in dispeptik ağrı tedavisindeki etkinliği karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda bizim çalışmamızla benzer şekilde gruplar arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir. Çalışmamızdan farklı olarak plasebo grubu kullanılmamıştır. Muskatavorn ve ark. (73)'nin yaptıkları çalışmada ise, dispeptik ağrının acil servis yönetiminde, pantoprazol'ün geleneksel olarak kullanılan anti-asitlere katkısı incelenmiştir. Toplam 87 kişiyi dâhil ettikleri çalışmada, dispeptik ağrıyı azaltmada pantoprazol grubu, plasebo grubuna üstünlük göstermemiştir. Yaptığımız literatür araştırmalarımızda, dispepsinin acil servis tedavisiyle ilgili çalışmaların oldukça kısıtlı olduğunu gördük.

Dispepsinin uzun dönem tedavisi açısından literatür incelendiğinde, PPI'ların dispepsi tedavisinde H<sub>2</sub>RB ve anti-asitlere üstünlüğü olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur ve yapılan bazı metaanalizlerde (47, 74) PPI'ların dispeptik semptomları azaltmada daha etkin olduğu belirtilmektedir. Fakat bu çalışmalar yukarıda da belirttiğimiz gibi acil servis tedavisine yönelik olmayıp, birinci basamakta farmakolojik ajanların oral formları kullanılarak hastaların uzun dönem takibiyle yapılmış çalışmalardır. Acil serviste PPI'ların dispeptik ağrı tedavisindeki katkısının daha net bir şekilde ortaya konabilmesi açısından acil servis kaynaklı daha fazla prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

PPI'larla ilgili olarak birinci basamakta yapılmış çalışmaları incelediğimizde, çalışmamızdan farklı sonuçlar elde edildiğini görmekteyiz. Peura ve ark. (75) PPI'ların fonksiyonel dispepsideki etkinliklerini göstermek için yaptığı çalışmada, PPI tedavisinin birinci basamakta araştırılmamış dispepsiye yaklaşımda en etkin tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir. Mason ve ark. (76) yaptıkları çalışmada, birinci basamakta dispepsi tedavisinde iki farklı tedavi yaklaşımı karşılaştırılmıştır. Artan doz omeprazol tedavi stratejisiyle, antiasit ± aljinat (10 mL) / ranitidin (2x150 mg) tedavi stratejisi karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubundaki semptomlarda en çok rahatlamanın omeprazol grubunda olduğu; ayrıca omeprazol tedavi stratejisinin gastroenteroloji müracaatını ve diğer sağlık kaynaklarının kullanımını en aza indirdiği bildirilmiştir. Çalışmasında hastaların tedavi uyumlarına yer veren Mason ve arkadaşları, omeprazol kullanan hastaların tedaviye daha uyumlu olduğunu gözlemlemiştir. Sakaguchi ve ark. (77) birinci basamakta dismotilite benzeri dispepsi hastalarında 28 günlük oral tedavi ile yapmış olduğu çalışmasında rebendazol ile H<sub>2</sub>RB+prokinetik ajan kombinasyonunun tedavi etkinliklerini karşılaştırmıştır. Tedavi süresi sonrasında tek başına PPI grubunun H<sub>2</sub>RB+prokinetik ajan kombinasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde semptomlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda ranitidin grubunun dispeptik ağrı semptomlarını azaltmada anti-asitlere üstünlüğünün olmadığını ve PPI'lar kadar etkin olduğunu gördük. Literatür incelemelerimizde ranitidin acil serviste tedavi etkinliğini plasebo kontrollü karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu konuyla ilgili Şenay ve ark.'larının (72) acil serviste yapmış olduğu çalışmada, ranitidin ve pantoprazolün

tedavi etkinliği açısından aralarında anlamlı farklılık olmadığı; her iki tedavi grubunun da dispepsiyi benzer şekilde iyileştirdiği gösterilmiştir.

Dispeptik ağrının birinci basamak tedavisine yönelik yapılan çalışmalarını incelediğimizde ise Şenay ve ark. (72)'nin ve bizim sonuçlarımızdan farklı olarak H<sub>2</sub>RB'lerin tedavi etkinliğinin PPI'lara oranla daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. PPI'larla H<sub>2</sub>RB'lerin karşılaştırıldığı birinci basamakta yapılan geniş katılımlı çalışmaların incelendiği metaanalizlerde (47, 74) PPI'ların H<sub>2</sub>RB'lerden daha iyi semptomatik rahatlama sağladığı bildirilmiştir. Armstrong ve ark. (78)'larının birinci basamak dispepsi tedavi yaklaşımını geliştirmek amaçlı yaptığı çalışmada; dispepsinin ampirik başlangıç tedavisi olarak PPI tedavi stratejisinin, H<sub>2</sub>RB ile başlanan tedavi stratejisine göre semptomlarda daha etkin rahatlama ve yaşam kalitesinde daha yüksek oranda iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Mason ve ark. (76) birinci basamakta yaptığı çalışmada, omeprazol ile klinik pratikte yaygın olarak kullanılan H<sub>2</sub>RB+antiasit kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Tedavi süresinin sonunda H<sub>2</sub>RB+antiasit kombinasyonunun omeprazol grubuna kıyasla semptomlarda daha az rahatlama sağladığı bildirilmiştir. Omeprazol tedavi stratejisinin gastroenteroloji müracaatını ve diğer sağlık kaynaklarının kullanımını en aza indirdiği bildirilmiştir. Birinci basamakta dispepsi tedavisine yönelik çalışmalarda PPI'ların H<sub>2</sub>RB'lere tedavi etkinliği açısından daha üstün olmasının sebebinin; PPI'ların proton pompalarına kovalent bağlanarak asit salınımını daha uzun süreli ve etkin şekilde baskılamasından kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, IV plasebo ile birlikte uyguladığımız hidrotalcid grubunun tedavi etkinliğine baktığımızda, esomeprazol ve ranitidin grupları kadar tedavi etkin olduğu görülmüştür. Bu durum "ülkemiz acil tıp pratiğinde yaygın bir uygulama olan IV PPI ve H<sub>2</sub>RB'lerinin gereksiz iş yükü ve maliyetlere mi neden oluyor ?" sorusunu akla getirmektedir. Bununla birlikte, ülkemizde anti-asitlerin acil servis dispeptik ağrı tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız bu açıdan da bir ilk teşkil etmektedir. Genel acil tıp literatürü araştırmalarımızda ise dispepsinin acil servis tedavisinde GI kokteyllerin tedavi etkinliğini göstermeyi amaçlayan çalışmalar olduğunu gördük. Muskatavorn ve ark.'nın (73) GI kokteyl ile PPI karşılaştırdığı çalışmasının sonuçlarında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde PPI

grubu ve anti-asit verdiği GI kokteyl grubunun tedavi etkinlikleri açısından birbirine üstün olmadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada her iki gruba verilmiş olan GI kokteyl içeriğindeki donnatal (belladon alkaloidleri ve fenobarbital) nedeniyle yan etkilerin yüksek görüldüğü kanaatindeyiz. Donnatal içeriğinde doğal belladon alkaloidleri bulunmaktadır. Hafif sedasyon ve antispazmolitik etkilerinden dolayı fenobarbital ile kombine edilmiştir. Donnatal irritabl barsak hastalığında FDA onayı almış bir ilaç olmasına ragmen dispepsi tedavisinde henüz onay almamıştır. Bununla birlikte, donnatal içeriğinde bulunan atropin ve fenobarbital nedeniyle uyuşukluk veya bulanık görmeye neden olabileceği bildirilmiştir. Geleneksel olarak GI kokteyl içeriğinde kullanılmakta olan donnatal'ın, neden olabileceği yan etkilerden dolayı acil servis tedavisi sonrasında motorlu araç veya başka cihazların kullanımı gibi mental uyanıklık gerektirecek durumlarda bulunan hastalar için sakıncalı olabileceği görüşündeyiz. Berman ve ark.'ları (79) acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda GI kokteyl (antiasit+spazmolitik+lidokain) ve anti-asitleri karşılaştırmıştır. alışmasında her iki tedavi grubunun dispeptik ağrının acil servis tedavisinde eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi gruplarında gelişen yan etkiler açısından bilgilendirme yapılmamıştır. Vilke ve ark.'larının (7) dispepsi ile acil servise başvuran hastalarda yaptıkları bir diğer çalışmada ise iki farklı GI kokteyl kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Bir tedavi grubuna benzokain diğer tedavi grubuna ise lidokain içerikli GI kokteyl uygulanmıştır. Acil serviste dispepsi tedavi etkinliği açısından iki farklı tedavi yaklaşımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Fakat bu çalışmada kontrol grubu bulunmadığından dolayı GI kokteyl içeriğindeki anestezik maddelerin tedaviye katkı sağladığını söylemek mümkün değildir. Welling ve ark.'ları (6) tarafından acil serviste yapılan çalışmada ise anti-asitlere eklenen viskz lidokainin tedavi etkinliğini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışma randomize tek kr olarak tasarlandığı için uygulayıcıların önyargısı nedeniyle çalışma sonuçlarının etkilenmiş olabileceği düşüncesindeyiz.

alışmamızdaesomeprazol grubunda tedavi memnuniyeti 92 (%96,84), ranitidin grubunda 92 (%97,87) ve plasebo grubunda 86 (%88,65) hasta olarak saptandı; gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,046$ ). Her üç grupta dispeptik ağrı VAS skorunda paralel bir azalma görülmesine rağmen, hidrotalsid grubunun tedavi memnuniyetinin daha az saptanmasının; hidrotalsid

grubundaki hastaların daha fazla oranda kurtarıcı tedavi gereksinimine ihtiyaç duyması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Hidrotalsid grubunda daha fazla kurtarıcı tedavi kullanımının, diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı olduğunu gördük (p=0,011).

Sonuçlarımızda tedavi gruplarındaki dispeptik ağrı düşüşlerinde anlamlı farklılık görülmediği gibi, 24 saat içerisinde tekrarlayan dispeptik ağrı sıklığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0,173). Esomeprazolün kurtarıcı tedavi gereksinimini azaltması ve tedavi memnuniyetini arttırması açısından anti-asit grubuna katkı sağladığı; bununla birlikte ranitidine üstün olmadığı kanaatindeyiz.

Çalışma sonunda her bir grubun tedavi masrafları (etken ilaç + sarf malzeme + kişi başına düşen kurtarıcı tedavi maliyeti + kişi başına düşen ek ilaç maliyeti) incelendiğinde esomeprazol grubunda kişi başı tedavi maliyeti ₺18,8775, ranitidin grubunda ₺5,5923, hidrotalsid grubunda (plasebo izotonik ve sarf malzemeler hariç) ₺1,6381 olduğu tespit edildi. Tedavi maliyetlerine bakarak diyebiliriz ki acil servis dispepsi tedavisinde PPI kullanımı tedavi masraflarını arttırmaktadır.

Acil servise dispepsi nedeniyle başvuran hastaların tedavisinde PPI ve H<sub>2</sub>RB'lerinin etkinliklerinin karşılaştırması ile ilgili Şenay ve ark. (72) yaptıkları çalışmada 66 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruptaki hastalara 50 mg ranitidin (Ulcuran®) 100 cc serum fizyolojiğe, ikinci gruptaki hastalara 40 mg pantaprozol da (Pantpas®) 100 ml serum fizyolojiğe konularak 2-4 dakikada gidecek şekilde intravenöz yoldan hızlı infüzyon şeklinde verilmiştir. Ağrının şiddeti 100 mm'lik VAS (0=hiç ağrı yok; 100 mm=en ciddi ağrı) ile ölçülmüştür. Ölçümler uygulama öncesi (0. Dakika), 30'uncu ve 60'uncü dakikalarda yapılmıştır. Pantoprazol ve ranitidin acil servise dispepsi ile başvuran hastalarda 30 ve 60. dakikalarda ağrıyı etkin biçimde azaltmakta olup, birbirlerine üstünlükleri olmadığı görülmüştür. Pantoprazol grubunda 13 hastada (%39,4) ve ranitidin grubunda 8 hastada (%24,2) çalışma sonunda ek ilaca ihtiyaç duyulmuştur (p=0.186). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da pantoprazol grubunda ek ilaç ihtiyacı daha fazla tespit edilmiştir. 24 saat sonraki takiplerinde hastalara ağrılarının tekrarlayıp tekrarlamadığı sorulmuş ve Pantoprazol grubundaki 9 hastanın (%30) ve ranitidin grubundaki 12 hastanın (%41,4) ağrısının

tekrarladığı öğrenilmiştir (p=0.361). Bu çalışma Türkiye’de acil serviste dispepsi şikâyetinin giderilmesinde proton pompa inhibitörlerinin ve H<sub>2</sub> reseptör blokörlerinin etkinliğini karşılaştıran ilk çalışma olması ve iyi tasarlanması nedeniyle değerli bir çalışma olduğu kanaatindeyiz. Çalışmanın acil serviste yapılması, semptom şiddetinin VAS ile değerlendirilmesi, ranitidin kullanılması ve uygulanan ilaçların dispeptik ağrı VAS skorlarını zamanla azaltması açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda PPI olarak esomeprazol kullanılmış, hastaların başvuru semptomları, vital değerleri, sosyodemografik verileri ve tedavi giderleri daha detaylı kaydedilmiştir. Yaptığımız literatür araştırmalarında dispepsinin acil servis tedavisiyle ilgili çalışmalarda esomeprazol kullanımına rastlanmamıştır. Çalışmamızın acil serviste dispepsi tedavisinde esomeprazol kullanılması, H<sub>2</sub>RB ile tedavi etkinliğinin karşılaştırılması ve anti-asitlerin tedavi etkinliklerine katkısının araştırılması yönünden bir ilk olduğu düşüncesindeyiz. Bununla birlikte çalışmamız daha geniş hasta grupları üzerinde uygulanmış olup plasebo kontrollü çalışma özelliği taşımaktadır. Bizim çalışmamızda PPI grubunda %7,3, H<sub>2</sub>RB grubunda %8,5 oranında ek ilaç kullanımı ihtiyacı varken Şenay ve ark. yapmış olduğu çalışmada ek ilaç kullanım ihtiyacı PPI grubunda %39,4, H<sub>2</sub>RB grubunda %24,2 olarak tespit edilmiştir. İki ilaç kullanımındaki bu farklılığın 30. dakikada vermiş olduğumuz kurtarıcı tedaviden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Hastaların 24 saat içerisinde tekrarlayan epigastrik yakınmaları, Şenay ve ark.’nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızda Şenay ve ark.’nın çalışma sonuçlarına paralel olarak dispeptik ağrının acil servis tedavisinde PPI ve H<sub>2</sub>RB’lerin etkin olduğu ve etkinlik açısından birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı tespit edildi. Ayrıca bizim çalışmamızda hidrotalsid grubunun dispeptik ağrı VAS değerlerinin PPI ve H<sub>2</sub>RB’lerle benzerlik göstermesi nedeniyle, dispepsinin acil servis tedavisinde PPI ve H<sub>2</sub>RB’lerin anti-asit’e üstünlüğünün olmadığı kanaatindeyiz.

Muskatavorn ve ark.’nın (73) acil serviste dispepsili hastalarda pantoprazol (80 mg IV) ve plaseboyu karşılaştırdıkları 87 hasta üzerinde yapılan çalışmada, çalışmaya alınan bütün hastalara 30 ml anti asit (1.32 g alüminyum hidroksid, 0.72 g magnezyum hidroksid içeren) ve 20 ml IV antispazmotik (hyoscine butilbromid)

verilmiştir. Hastalar randomize edilerek iki gruba ayrılmıştır. Plasebo ve pantoprazol şekli, rengi ve görünümü aynı olacak şekilde hazırlanmış ve randomizasyon içeriğini bilmeyen eğitimli bir hemşire tarafından hastalara uygulanmıştır. Başlangıçta hastaların sosyodemografik verileri kaydedilmiştir. Hastalara semptom bazlı yedi farklı soru sorulup reflü benzeri, ülser benzeri ve dismotilite benzeri olmak üzere hastalar üç gruba ayrılmıştır. Gözlem boyunca tedaviye dispeptik ağrı yanıtı 100 mm'lik VAS ölçütü ile 0. 15. 30. 45. Ve 60. dakikalarda kayıt edilmiştir. Çalışma sırasında gelişen yan etkiler ve kullanılan ilave ilaçlar kaydedilmiştir. Çalışma sonunda 44'ü geleneksel ve 43'ü pantoprazol grubundan olmak üzere toplam 87 hasta analiz edilmiştir. Hastaların %78,1'i bayan ve yaş ortalaması 29,6 olarak tespit edilmiştir. Ve 60. Dakikada dispeptik ağrının azalmasında pantoprazol ( $VAS_0=64\pm13$ ,  $VAS_{60}=17\pm24$ ) ve plasebo ( $VAS_0=64\pm16$ ,  $VAS_{60}=19\pm23$ ) grupları arasında VAS skorları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi sonrasında dispeptik ağrı tedavi yanıtı, ek ilaç kullanımı, yan etkiler ve hasta memnuniyeti oranları gruplar arasında benzer bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da PPI grubu ve sadece hidrotalsid verilen plasebo grubunun VAS skorlarındaki tedavi yanıtı benzerlik göstermektedir. Ayrıca bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda bir grup hastaya ranitidin uygulanmıştır ve dispepsinin acil servis tedavisinde H<sub>2</sub>RB'lerin PPI'lar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sosyodemografik verilerine bakıldığında Musikatavorn'un çalışmasında olduğu gibi (%78,1) bizim çalışmamızda da (%62,4) katılımcıların çoğunluğu bayan popülasyondan oluşmaktadır. Ayrıca katılımcıların yaş ortalaması Musikatavorn'un çalışmasında 29,6 iken bizim çalışmamızda 27,1'dir ve bu değerler literatürle uyumlu seyretmektedir (16). Çalışmamız pek çok yönden Musikatavorn'un çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Fakat bizim çalışmamızda minör yan etkiler %3,5 iken Musikatavorn'un çalışmasında %70,1 olarak saptanmıştır. Aradaki bu farkın Musikatavorn'un bütün gruplara vermiş olduğu Donnatal (belladon alkaloidleri ve fenobarbital) sebebiyle olabileceği görüşündeyiz.

Berman ve ark.'ları (79) acil servise dispepsi ile başvuran hastalara geleneksel olarak çok çeşitli GI kokteyllerin kullanıldığını fakat bunların hangisinin daha etkin olduğunun belirsizliğine dikkati çekmiştir. Dispepsi için kullanılan üç farklı GI kokteyl 113 gönüllü hasta üzerinde randomize, prospektif, çift kör olarak



karşılaştırılmıştır. Birinci gruba (n=38) antiasit, ikinci gruba (n=37) antiasit+spazmolitik ve üçüncü gruba (n=38) antiasit+spazmolitik (Donnatal)+oral lidokain verilmiştir. Hastalara çalışma süresince herhangi bir ek ilaç uygulanmamıştır. Her üç grupta uygulanan ilaçlarda aynı miktar ve görünümü elde edebilmek için su ve renklendirici kullanılmıştır. VAS kayıtları randomizasyon verilerine kör acil tıp asistanı ve hemşiresi tarafından kaydedilmiştir. VAS değerleri ilaç erilmeden önce ve 30.dakikada ölçülmüştür. VAS<sub>0</sub>-VAS<sub>60</sub> değerlerindeki azalma sırasıyla 25±27 mm (ort.±SD), 23±22 mm, 24±26mm olarak tespit edilmiştir. Her üç gruba uygulanan tedavi ağrıyı etkin biçimde azaltmıştır ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da sadece antiasit(hidrotalsid) verilen plasebo grubunun dispeptik ağrıyı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığını görmekteyiz. Bununla birlikte Berman ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak çalışmamızın sonunda VAS değerinin [VAS<sub>0</sub>-VAS<sub>60</sub>=86,17±20,75 mm (ort.±SD)] daha fazla düştüğünü görmekteyiz. Biz bu farkın Berman ve ark.'nın çalışmayı 30. Dakikada sonlandırmasından dolayı olabileceği kanatindeyiz ve ayrıca bizim çalışmamızda anti-asit grubuna verdiğimiz IV plasebonun VAS değerlerinde daha fazla düşüşe neden olabileceği görüşündeyiz. Çalışmanın sonucunda oral antiasitlere ek olarak verilen spazmolitik ilaçların ve lidokainin (GI kokteyl) dispeptik ağrının tedavisine katkı sağlamadığı ve AS dispepsi tedavisinde yalnız antiasit verilmesinin uygun olduğu vurgulanmıştır. GI kokteyller, antiasitlere ilave olarak tedavi etkinliğine katkı sağlamayan spazmolitik ve vizköz lidokain gibi ilaçlar ihtiva etmesi ve bu ilaçların birtakım yan etkiler oluşturması nedeniyle bizim çalışmamızda kullanılmadı. Berman ve ark.'larının çalışmasında oluşan yan etkiler hakkında detaylı bilgi sunulmadığı için bu çalışmanın kısıtlı olduğunu düşünmekteyiz.

Vilke ve ark.'ları (7) acil serviste yaptıkları çalışmada; dispepsi ile başvuran hastalarda iki farklı GI kokteyl karşılaştırılmıştır. Çalışma randomize tek kördür. Acil servise üst karın ağrısı veya dispepsi yakınmayla gelerek acil servis hekiminin GI kokteyl order ettiği hastalar alınmıştır. Birinci gruba (n=44) po antiasit+antikolinergik+benzokain, ikinci gruba po antiasit+antikolinergik+lidokain kombinasyonu uygulanmıştır. Dispeptik aprı VAS değerleri 0, 5, 15 ve 30. dakikalarda kayıt edilmiştir. Otuz dakika sonunda her iki grupta da ağrının anlamlı

biçimde azaldığı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (27 mm vs 31 mm). Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Benzokain ve lidokain grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak çalışmada kontrol grubunun olmaması nedeniyle bu ajanların dispeptik semptomların iyileşmesine katkı sağladığının söylenemeyeceği görüşündeyiz. Bizim çalışmamızdan ve literatür verilerinden farklı olarak bu çalışmada yan etki görülmediği bildirilmiştir. Bu durumun kayıtların yetersizliğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Marrewijk ve ark'larının (4) birinci basamak sağlık kurumunda yeni tanı dispepsinin başlangıç tedavisindeki belirsizliklere dikkat çekerek, 2003 Eylül ve 2006 Ocak tarihleri arasında yaptığı randomize kontrollü çift kör çalışmaya 664 kişi dâhil edilmiştir. Hastalar iki gruba ayrılarak 6 ay boyunca tedavi başarısı, semptom şiddeti ve yaşam kalitesi kaydedilmiştir. İlk grup hastalara sırasıyla (1) günde dört kez antasitler (alüminyum oksit 200 mg / magnezyum hidroksit 400 mg); (2) günde iki kez H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti (ranitidin 150 mg); ve (3) günde bir kez proton pompa inhibitörü (40 mg pantoprazol) olacak şekilde tedavi verilmiştir. Diğer gruba ise aynı ilaçlar ters sıralama ile uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ilk grupta 332 hastanın 238 (%72)'inde ve ikinci gruptaki 313 hastanın 219 (%70)'unda tedavinin başarılı olduğu rapor edilmiştir(OR 0,92, 95%CI). Yeni başlangıçlı dispepsinin tedavi rejiminde antiasitlerle başlanan birinci grubun daha maliyet etkin olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte PPI'larla ampirik tedaviye başlayan ikinci grubun özellikle reflü benzeri semptomları olan alt grubunda daha erken tedavi yanıtı gözlenmiştir. Marrewijk ve ark'larının çalışması acil serviste uygulanmış ve ilaç uygulama metodu farklı olsada, bizim çalışmamızı PPI'lar ve antiasitlerin eşit etkinlikte olduğu ve antiasitlerin maliyet etkin olduğu konusunda desteklediği kanaatindeyiz.

Armstrong ve ark.'nın (78) birinci basamak sağlık kuruluşunda yapmış olduğu çalışmada mide yanması olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak PPI ve H<sub>2</sub>RB'lerin kullanımı karşılaştırılmıştır. 46 birinci basamak sağlık kuruluşunun katıldığı çok merkezli ve prospektif, randomize, çift kör olarak yapılan çalışmada iki aktif tedavi stratejisi birbirine kombine edilmiştir. Yedi puanlık Likert ölçeğinde 4≤puan alan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. İlk grupta 4-8 hafta PPI (1x20 mg omeprazol) ile

ikinci grupta H<sub>2</sub>RB (2x150 mg ranitidin) ile tedaviye başlanılmıştır. Şikâyetleri devam eden hastalara 4-8 hafta sırasıyla 40 mg ve 20 mg omeprazol verilmiştir. Mide yanmasındaki rahatlama günlük kaydedilmiştir. PPI ile tedaviye başlanan grub 196, H<sub>2</sub>RB ile tedaviye başlanan grub 194 kişi olmak üzere çalışmaya 390 kişi katılmıştır. Katılan gruplar arasında hasta özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. PPI ve H<sub>2</sub>RB gruplarının 4 hafta sonunda mide yanması semptomlarındaki rahatlama sırasıyla %55,1 ve %27,3 (P < 0.001); 16 hafta sonraki rahatlama ise sırasıyla %88,3 ve %87,1 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada hastaların ileri tıbbi tedavi gereksinimlerinin ve nükslerin tespit edilmesi adına 6 ay boyunca tedavisiz takip fazı sürmüştür. Tedavi sonrası 308 hastanın mide yanması şikâyeti kalmamıştır (PPI grubunda 159, H<sub>2</sub>RB grubunda 149). Kümülatif nüks oranları sırasıyla %78,6 ve %75,8 tespit edilmiştir. Sonuç olarak araştırılmamış mide yanması baskın olan dispepsinin ampirik tedavisinde başlangıç tedavisi olarak PPI tedavi stratejisinin 12 haftaya kadar H<sub>2</sub>RB ile başlanan tedavi stratejisinden daha etkin olduğu ve yaşam kalitesinde daha yüksek oranda iyileşme sağladığı bulunmuştur. Ancak çoğu hastalarda bir sonraki relaps üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışma birinci basamakta asit ile ilişkili araştırılmamış dispepsinin tedavisinde PPI tedavi stratejisinin etkin ve uygun olduğunu söylemektedir. Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Son literatür bilgilerinin aksine birinci basamakta dispeptik ağrının azaltılmasında PPI tedavisinin H<sub>2</sub>RB tedavisinden üstünlüğünü vurgulayan bu çalışma ilaç firmasının mali olarak desteklenmiş ve plasebo kontrollü olarak tasarlanmamıştır. Bununla beraber Bu çalışmada tedavinin mali sonuçları ele alınmamıştır. Tedavi süresince tespit edilen ciddi yan etkilere (miyokard enfarktüsü, derin ven trombozu, alt karın ağrısı, inkarsere herni) bakıldığında Armstrong ve ark. yaptığı çalışmada PPI grubunda 4, H<sub>2</sub>RB grubunda 3 hastada ciddi yan etkiler tespit edilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada her iki tedavi stratejisinde %7,5 baş ağrısı, %8,2 solunum yolu enfeksiyonu, %7,0 diyare ve %6,6 karın ağrısı tespit edilmiştir. Yan etki görülme sıklığının bizim çalışmamızdan yüksek olmasını, çalışmamızın acil servis tedavi süresiyle sınırlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Peura ve ark. (75) PPI'ların fonksiyonel dispepsideki etkinliğini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada lansoprazol ve plasebo karşılaştırılmıştır. Çalışma çok

merkezli, randomize, çiftkör, plasebo kontrollü olarak tasarlanmıştır. 921 hastanın dahil edildiği çalışmada hastalar randomize edilerek üç gruba ayrılmıştır. Birinci gruba (n=305) 15 mg lansoprazol, ikinci gruba(n=308) 30 mg lansoprazol verilirken üçüncü gruba (n=308) plasebo sekiz hafta boyunca uygulanmıştır. Sekiz hafta boyunca semptomların sıklığı ve şiddeti kaydedilmiştir. Sekiz hafta sonunda birinci (15 mg lansoprazol) ve ikinci grupta (30 mg lansoprazol) plasebo ile tedavi edilen üçüncü gruba göre dispeptik yakınmaların anlamlı ölçüde azaldığı rapor edilmiştir. Günlük 15 ve 30 mg lık lansoprazolün plasebo ya üstün şekilde dispeptik yakınmalarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarında bizim çalışmamızdan farklı olarak PPI grubu anlamlı olarak plasebo grubundan üstün bulunmuştur. Bu farklılığın bizim çalışmamızda plasebo grubuna verdiğimiz hidrotalcid'den kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada ilaçların IV formunun kullanılmamış olması, acil servis şartlarında yapılmamış ve çalışmada H<sub>2</sub>RB'lere yer verilmemiş olması nedeniyle çalışma sonuçlarının acil servis pratiğinde dikkate alınmasının uygun olmadığı görüşüdeyiz. Bu çalışmada olduğu gibi birinci basamakta dispepsi tedavisinin günlük oral dozu ile ilgili farklı dozlarla çalışmalar yapılmış olup, tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Benzer şekilde GİS kanamalı hastalarda da verilen ilaç dozunun yeterliliğini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Fakat literatür araştırmalarımızda dispepsinin acil servis tedavisinde etkin doz çalışmalarının yetersizliği dikkatimizi çekmiş olup; bu konuyla ilgili prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Welling ve ark.'ları (6) tarafından acil serviste yapılan diğer bir çalışmada ise anti-asitlere eklenen visköz lidokainin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma randomize ve hasta tarafından kör olarak tasarlanmıştır. Birinci gruba oral anti-asit (30 ml Mylanta) (n=34), ikinci gruba ise oral anti-asit ve oral visköz lidokain (%2 15 ml lidokain) kombinasyonu (n=39) verilerek karşılaştırılmıştır. Başlangıçta ve 30. dakikada 11 cm'lik lineer analog skala ile ağrı ölçümleri yapılmıştır. Oral anti-asit grubunda ağrıdaki azalma 9±29 mm iken, kombinasyon grubunda 40±34 mm olarak saptanmıştır (p<0.0001). Bu çalışmada GI kokteyl grubu yalnız anti-asit alan gruba göre dispeptik şikâyetlerde daha fazla rahatlamaya neden olmuştur. Bu çalışmanın sonuçları Vilke ve ark.'larının (7) yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Bu farklılığın az sayıda hasta üzerinde

uygulanmasından veya tek kör olarak tasarlanmış olan bu çalışma uygulayıcılarının ön yargısı nedeniyle olabileceği görüşündeyiz. Bunun yanı sıra çalışma süresince herhangi bir yan etki kaydedilmemiştir.

Mason ve ark.'nın (76) dispepsi tedavi yaklaşımında kanıta dayalı veri yetersizliğini vurgulayarak yapmış olduğu çalışmaya 725 hasta dâhil edilmiştir. 18-89 yaş aralığındaki hastalara uygulanan çalışma çok merkezli (131 merkez), randomize, tek kör olarak tasarlanmıştır. 16 haftalık süre zarfında hastalarda omeprazol ile klinik pratikte yaygın olarak kullanılan H<sub>2</sub>RB+antiasit kombinasyonunun dispepsi tedavisindeki etkinliği karşılaştırılmıştır. 363 hastaya 10 mg 20 mg ve 40 mg'lık omeprazol basamaklarından oluşan tedavi stratejisi, 362 hastaya antiasit ± aljinat (10 mL) / ranitidin (2x150 mg) tedavi stratejisi uygulanmıştır. Her iki tedavi grubundaki hastalara gereklilik halinde rahatlama için antiasit (Rennie) verilmiştir. Hasta izlemleri 2, 4, 8, 12 ve 16 hafta sonra gerçekleştirilmiştir. Hastalara dispeptik şikâyetlerinin şiddetinin derecesi sorulmuş ve yok, hafif (semptomlar var fakat gündelik işlerine devam edebiliyor), şiddetli (semptomların dolayı günlük aktivitesi bozuluyor) şeklinde derecelendirilmiştir. Tedavi süresinin sonunda semptomlarında rahatlama olmayan veya semptomları şiddetlenen hastalara endoskopik muayene önerilmiştir. 16 haftalık tedavi süresinin sonunda omeprazol grubunun büyük bir kısmının (%61) semptomlarında tam rahatlama elde edildiği bildirilmiştir (P< 0.0001). antiasit±aljinat/ranitidin grubunun semptomlarındaki rahatlama ise %40 olarak bildirilmiştir. Hastaların en sık olan semptomu mide ekşimesi (%93) ve epigastrik ağrı (%77) olmakla birlikte, bu semptomlarda en çok rahatlama omeprazol grubunda olduğu tespit edilmiştir. Omeprazol grubundaki hastaların antiasit±aljinat/ranitidin grubundaki hastalara göre daha az doz artışına ihtiyaç duydukları bildirilmiştir. Buna ek olarak, omeprazol tedavi stratejisinin gastroenteroloji müracaatını ve diğer sağlık kaynaklarının kullanımını en aza indirdiği bildirilmiştir. Omeprazol grubunda 14 diğer grupta ise 26 hastaya endoskopi uygulanmıştır. Endoskopi sonuçlarında 15 hastada normal endoskopik bulgular, kalan 25 hastada ise gastrit, reflü özefajiti, doudenit tespit edilmiştir. Çalışmada hastaların çalışma ilaçlarına olan uyumu omeprazol grubunda %95 antiasit/ranitidin grubunda ise %88 olarak bildirilmiştir. Antiasit/ranitidin grubundaki hastaların gün içerisinde daha çok sayıda ilaç kullanım seansı olmasının

tedavi ilaçlarına daha az uyum sağlamasının sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışma sonuçlarına baktığımızda antiasit/ranitidin grubunun başarısızlığında, bu grubun ilaç uyumsuzluğunun rolü olduğu kanaatindeyiz. Çalışmanın sosyodemografik değerlendirilmesine bakıldığında bayan erkek oranının çalışmamızla uyumlu olmasına rağmen yaş ortalamasının oldukça yüksek olduğu (52±16) dikkati çekmektedir. Bu farklılığın, çalışmanın yaş ortalaması yüksek olan batı toplumunda yapılmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bütün tedavi gruplarında en fazla görülen yan etki baş ağrısı olarak üzere toplam 1345 yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerin 662'si omeprazolü grubundaki 267 hastada, 683'ü ise antiasit±aljinat/ranitidin grubundaki 259 hastada geliştiği bildirildi. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmada yüksek oranlarda yan etki görülmesi çalışmanın uzun zaman aralığında yapılmış olup, ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışma hastalarımızın semptom dağılımına bakıldığında Mason ve ark. yaptığı çalışmada olduğu gibi en fazla görülen semptomun epigastrik ağrı (n=247) (%86,4) ve mide ekşimesi (n=208) (%72,2) olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ilaç gruplarının tedavi etkinlik sonuçları ile Mason ve ark.'larının sonuçları arasında farklılık görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları dispeptik ağrının acil servis tedavisinde PPI grubunun antiasit ve H<sub>2</sub>RB grubuna bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir. Bu farklı sonuçların, Mason ve ark. yaptığı çalışmada uygulayıcıların çalışma ilaçlarına kör olmamasından kaynaklı ön yargısının olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza toplamda 286 hasta dahil edilmiştir. Acil serviste dispepsi tedavisi üzerinde yapılan çalışmaların (6, 7, 72, 73, 79) hasta sayısı ile çalışmamızın hasta sayısı kıyaslandığı zaman, çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısının yüksekliği dikkati çekmekte olup; bunun çalışmamızın gücü açısından önemli bir farklılık olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda tüm gruplarda 268 (%93,7) hastanın uygulanan tedaviden memnun oldukları kaydedildi. Literatürde en etkin tedavi alternatiflerinin plasebo tedavisinden ancak %10-20 gibi bir üstünlük gösterdiği; plasebo ilaçların etkinliğinin ise (%40) %30 ila %70 arasında değişen yüksek bir oranda olduğu belirtilmektedir. Böylece "tahmini" kombine tedavi etkinliği yaklaşık %90'lara ulaştığı bildirilmektedir (48). Böylelikle, çalışmamızda da plasebo

grubunun ve diğerk iki grubun tedavi başarısının yüksek olmasını kombine tedavi uygulamamızdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. Bütün gruplar yaş, cinsiyet, kilo ve müracaat saatleri yönlerinden karşılaştırıldığında birbirine benzer özelliklere sahip olduğu görüldü. Ayrıca başvuru semptomlarının dağılımı gruplar arasında eşit olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Buradan yola çıkarak çalışmamızda yeterli sayıda hastanın gruplar arasında eşit dağılımda olduğu düşüncesindeyiz.

Hastaların dispeptik yakınmalarla acil servisimize müracaat saatlerine bakıldığında ise yoğunluğun %46 (n=133) ile 18:00-24:00 saatleri arasında olduğu görüldü. Ülkemizde acil servislerin en yoğun olduğu akşam saatlerinde dispeptik yakınmalarla başvuran hasta kitlesini düşündüğümüz zaman; kullanılacak ideal tedavi modalitesinin hızlı, daha az iş gücü kaybına neden olan, hastaların semptomlarını hızlı bir şekilde rahatlatarak acil serviste yer işgalini azaltacak şekilde olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Grupların yan etki açısından karşılaştırılmasında esomeprazol grubunda 2 (%2,10), ranitidin grubunda 4 (%4,25) ve plasebo grubunda 2 (%2,06) hastada yan etki geliştiği gözlemlendi. Tespit edilen yan etkiler minör yan etkiler olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Çalışma gruplarımızın başlangıç VAS (VAS<sub>0</sub>) değerlerine bakıldığında diğerk çalışmaların (6, 7, 72, 73, 79) VAS<sub>0</sub> değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, VAS<sub>0</sub> değerlerindeki bu yüksekliğin numerik skala ve dispeptik ağrı şiddet skalası ile korele olduğunu gördük. Bununla birlikte, esomeprazol grubunun dispeptik ağrı VAS<sub>0</sub> değerinin diğerk gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğunu gördük. Bu durum randomizasyonun iyi çalışmamasından kaynaklanmış olabilse de; çalışmamızda gruplar arasında farklılık olmayacak şekilde tüm tedavi gruplarındaki hastaların iyileşmesinde dolayı bu şekildeki çalışma dizaynında sonuçları etkilemediğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarında, genel acil servis pratiğinde geleneksel olarak kullanılan anti-asitlerin yanı sıra uygulanan IV PPI ve H<sub>2</sub>RB'nin akut şiddetli dispeptik ağrının tedavisinde istatistiksel olarak ekstra bir katkısının olmadığı görülmüştür. Esomeprazol ve ranitidin kurtarıcı tedavi gereksinimini azaltma yönünden hidrotalcid'e karşı üstünlüğü olmakla beraber; her üç gruptaki ilaç dispeptik ağrı VAS skorunda benzer şekilde paralel bir azalma sağlayarak hastaların semptomlarında belirgin rahatlama sağlamış olup, tedavi etkinlikleri açısından anlamlı fark yoktur. Özellikle esomeprazol olmak üzere ranitidinle birlikte talcide oranla daha yüksek tedavi maliyetleri, dispepsi tedavisinde aynı etkinlikteki hidrotalcidin tekli kullanımını daha ön plana çıkarmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. Marwaha A, Ford AC, Lim A, Moayyedi P. The worldwide prevalence of dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1):A149
2. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 5(Suppl 2):37- 42.
3. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:170–177. This is a contemporaneous report of the financial impact of dyspepsia on patients. It is the first study to have examined direct and indirect costs of dyspepsia to society for some time.
4. Marrewijk CJV, Mujakovic S, Fransen GAJ, Numans ME, Wit NJ, Muris JWM, Oijen MGH et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study) *Lancet* 2009; 373: 215–25
5. Woodward M, Morrison CE, McColl KE. The prevalence of dyspepsia and use of antisecretory medication in North Glasgow: role of *Helicobacter pylori* vs. lifestyle factors. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1505-9.
6. Welling LR, Watson WA. The emergency department treatment of dyspepsia with antacids and oral lidocaine. *Ann Emerg Med* 1990;19: 785-8.
7. Vilke GM, Jin A, Davis DP, et al. Prospective randomized study of viscous lidocaine versus benzocaine in a GI cocktail for dyspepsia. *J Emerg Med* 2004;27:7-9.

8. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, et al. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 1765-73
9. Bae S, Shim KN, Kim N, Kang JM, Kim DS, Kim KM, Cho YK, Jung SW. Incidence and short-term mortality from perforated peptic ulcer in Korea: a population-based study. *J Epidemiol* 2012; 22(6): 508–516.
10. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1395-402.
11. Özden A. Dispepsi. In: Özden A, ğahin B, Yılmaz U, Soykan I. *Gastroenteroloji*. Ğstanbul: Türk Gastroenteroloji Vakfı-Fersa Matbaacılık, 2002: 85–93
12. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 286–93.
13. Bolling-Sternevald Elisabeth Functional Dyspepsia Symptoms and response to Omeprazole in the Short Term. 2003
14. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R, Corinaldesi R. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998; 43: 21–3.
15. Özaydın ANG, Çalı Ş, Türkyılmaz AS, Hancıoğlu A. Marmara Sağlık Eğitim ve Arağtırma Vakfı. TURHEP Türkiye Helikobakter Piloni Prevalans Arağtırması 2003 Arağtırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd.đti. Ğstanbul 2007.

16. Aydın Şeref KÖKSAL<sup>1</sup>, Dilek OĞUZ<sup>2</sup>, Ali ÖZDEN<sup>3</sup> Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi görülme sıklığı. *AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ*, 2008; 7 (1): 11-17
17. Ford AC, Moayyedi P. Current guidelines for dyspepsia management. *Dig Dis*. 2008;26:225-30.
18. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86.
19. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1998;114:582–95.
20. British Society of Gastroenterology. Clinical practice guidelines. Dyspepsia Management Guidelines. In. [http://www.bsg.org.uk/clinical\\_prac/guidelines/dyspepsia.htm](http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/dyspepsia.htm) ed; 2002.
21. National Institute of Health. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-9
22. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99
23. Nyrén O, Adami HO, Gustavsson S, Lindgren PG, Lööf L, Nyberg A. The "epigastric distress syndrome". A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:303-9.
24. Collen MJ, Loebenberg MJ. Basal gastric acid secretion in nonulcer dyspepsia with or without duodenitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:246-50.

25. 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.
26. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220.
27. 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.
28. QuarteroAO, deWit NJ, LodderAC, et al. Disturbed solidphase gastric emptying in functional dyspepsia: A metaanalysis. *Dig Dis Sci* 1998;43(9):2028–33.
29. 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
30. Bingöl R. *Helicobacter pylori*: Genetik yapı ve moleküler epidemiyoloji. 31. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 19-23 Eylül 2004:104-5.
31. Çırak M. *Helicobacter pylori* patofizyolojisi. 4. Ulusal Sindirim Sistemi ile bulaşan Enfeksiyonlar Sempozyumu. 16-20 Mayıs 2005:50-53.
32. Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:38-47
33. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Blum AL. Treatment of *helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional

management: a doubleblind randomised trial with a six month follow up. *Gut* 2003;52:40-6.

34. Heikkinen M, Farkkila M. Long-term outcome of functional dyspepsia: effect of *Helicobacter pylori* infection. A 6- to 7-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:905-10.
35. 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
36. Tintinalli's Emergency Medicine Section 9. Gastrointestinal Emergencies 7th edition.
37. Ilias Scotiniotis, MD, and David C. Metz, MD Approaching Dyspepsia in the Primary Care Setting. *JCOM November/December 1999*
38. Laine L, Gastrointestinal Bleeding, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles Of Internal Medicine. 15th Ed. New York. McGraw-Hill. Vol 1, 2001;225-255
39. UptoDate, <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia> Erişim tarihi: 27 Haziran 2014 Cuma.
40. Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30.
41. El-Serag HB, Talley NJ, Systemic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;19: 643-54.

42. Talley NJ. Functional dyspepsia - Should treatment be targeted on disturbed physiology? *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:107-15
43. Talley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;182:47-60.
44. Talley NJ., M.D., Ph.D., F.A.C.G.,<sup>1</sup> Nimish Vakil, M.D., F.A.C.G Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–2337
45. Meinecke-Schmidt V, Jorgensen T. Alarm symptoms in patients with dyspepsia: a three year prospective study from general practice. *Scand J gastroenterol* 2002; 37: 999-1007.
46. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB, Malchow-Møller A. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of predictive score models. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 118–25.
47. North of England Dyspepsia Guideline Development group. Managing Dyspepsia in adults in primary care. 2005
48. H.D. Allescher Functional dyspepsia – A multicausal disease and its therapy *phymed.2006.05.001*
49. Haller F: Antiacids overview. *Eur Gastroenterohepatology* 1992; 4: 947-83.
50. Rosen Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice 5th edition Section 5.
51. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003;1:CD001960

52. Bytzer P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50(Suppl 4):58-62.
53. Rockey DC. Gastrointestinal bleeding. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds). *Gastrointestinal and Liver Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:255-299
54. Bjorkman D. Endoscopic diagnosis and treatment of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. In: Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW (eds). *Textbook of Gastroenterology*, 5th ed. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2009:3018-3031
55. Blatchford O, Davidson LA, Murray WR, Blatchford M, Pell J. Acute upper gastrointestinal haemorrhage in west Scotland: case ascertainment study. *BMJ* 1997; 315:510-514
56. Baber JR. Gastroenterology Fellow, Wright State University, Boonshoft School of Medicine, Dayton, OH Ramesh K. Gandhi, MD, FACG, Clinical Associate Professor of Medicine, Wright State University, Boonshoft School of Medicine, Dayton, OH Primary Care Reports Volume 19/ Number 3 / March 2013
57. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
58. 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.

59. Allescher, H.D., Bockenhoff, A., Knapp, G., Wienbeck, M., Hartung, J., 2001. Treatment of non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of placebo-controlled prospective studies. *Scand. J. Gastroenterol.* 36 (9), 934–941.
60. 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.
61. 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.
62. Adam’s Emergency Medicine Chapter 32 Diseases of The Stomach 2nd edition
63. Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gasroenterol* 1991;182:11-6.
64. Talley NJ. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005; 129:1753.
65. Armstrong D, Kazim F, Gervais M, et al. Early relief of upper gastrointestinal dyspeptic symptoms: a survey of empirical therapy with pantoprazole in Canadian clinical practice. *Can J Gastroenterol* 2002;16:439-50
66. Aitken RCB. Measurement of feeling using visuel analog scales. *Proc Roy Soc Med* 1969; 62: 989-993).
67. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatininduced emesis in patients



with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol.* 1996; 14:2242–9.

68. Koorttila K, Clergue F, Leeser J, et al. Intravenous dolasetron and ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Anaesth Scand.* 1997; 41:914–22.

69. Cham S, Basire M, Kelly AM. Intermediate dose metoclopramide is not more effective than standard dose metoclopramide for patients who present to the emergency department with nausea and vomiting: a pilot study. *Emerg Med Aust.* 2004; 16:208–11.

70. Toupet M, Ferrary E, Grayeli AB. Effect of Repositioning Maneuver Type and Postmaneuver Restrictions on Vertigo and Dizziness in Benign Positional Paroxysmal Vertigo. *The Scientific World Journal* 2012;7.

71. Barrett TW, DiPersio DM, Jenkins CA, Jack M, McCoin NS, Storrow AB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of ondansetron, metoclopramide, and promethazine in adults. *Am J Emerg Med.* 2011 Mar;29(3):247-55.

72. Şenay E, Eken C. Acil servise peptik ülser veya gastrite bağlı dispepsi nedeniyle başvuran hastalarda intravenöz ranitidin ve pantaprazolün karşılaştırılması: randomize, çift kör, klinik çalışma (Uzmanlık tezi) Antalya: Akdeniz Üniversitesi; 2013.

73. Musikatavorn K, Tansanggam P, Lumlertgul S. A randomized controlled trial of adding intravenous pantoprazole to conventional treatment for the immediate relief of dyspeptic pain. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1737-42.

74. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003;2:CD001961
75. Peura DA, Kovacs TOG, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: Two Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled trials. [10.1016/j.amjmed.2004.01.008](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.01.008)
76. Mason I, Millar LJ, Sheikh RR. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 263±271.
77. Sakaguchi M, Takao M, Ohyama Y, Oka H, Yamashita H, Fukuchi T et al. Comparison of PPIs and H<sub>2</sub>-receptor antagonists plus prokinetics for dysmotility-like dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2012 April 7; 18(13): 1517-1524
78. Armstrong D, Zanten VV, Barkun AN. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of ‘PPI-start’ and ‘H<sub>2</sub>-RA-start’ management strategies in primary care – the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1189–1202.
79. Berman DA, Porter RS, Graber M. The GI Cocktail is no more effective than plain liquid antacid: a randomized, double blind clinical trial. *J Emerg Med* 2003; 25(3):239-44.