

Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarına yaklaşım

Prof. Dr. Zeynel Mungan

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı

Sindirim sistemi şikayetleri ile müracaat eden hastada; kronik ve tekrarlayan gastrointestinal semptomları izah edecek yapısal (radyolojik, endoskopi) ve biyosimik patoloji bulunmadığında yaptığımız tanımlama fonksiyonel gastrointestinal hastalıktır. Gastroenterologlara refere edilen hastaların yaklaşık %50'sinde *fonksiyonel sindirim sistemi hastalığı* tanısı konulur.

Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıkları (FSSH) kişinin yaşam kalitesini düşürüp, iş gücü kaybına, gereksiz tetkiklere ve ilaç tüketimine neden olduğundan toplumlara maliyeti yüksektir. Genelde kadınlarda daha sık görülürler ve yaş ilerledikçe sıklıkları azalır. Çok sık rastlanan hastalıklar olmasına karşın hastaların tümü hekime müracaat etmez. Ancak %15-50 vaka yaşam boyu bu şikayetleri nedeniyle hekime müracaat eder.

Tüm gastrointestinal sisteme ait şikayetlere neden olabilen bu hastalıklar (Tablo-1) için ideal bir sınıflama yoktur ve tanımlanan hastalıklar arasında kesişmeler mevcuttur. Örneğin fonksiyonel dispepsinin fonksiyonel reflü ve/veya irritabl barsak sendromu (İBS) ile birlikte olabilmesi gibi.

Tablo-1. Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıkları (Roma-II sınıflaması, 1999)

Özofageal

Globus
Ruminasyon sendromu
Fonksiyonel göğüs ağrısı
Fonksiyonel "heartburn"
Fonksiyonel disfaji

Gastroduodenal

Fonksiyonel dispepsi
Aerofaji
Fonksiyonel kusma

Biliyer

Safra kesesi disfonksiyonu
Oddi sfinkter disfonksiyonu

Barsak

İrritabl barsak sendromu
Fonksiyonel karın şişkinliği
Fonksiyonel kabızlık
Fonksiyonel diare
Fonksiyonel karın ağrısı

Anorektal

Fonksiyonel inkontinans
Fonksiyonel anorektal ağrı
Levator ani sendromu
Proktaljiya fugax
Pelvik taban dissinerjisi

Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarını tek bir patogeneze bağlamak mümkün değildir. Ancak günümüze kadar bu hastalıkların patogenezi; motilite bozuklukları, visseral hipersensitivite, nöro-endokrin değişiklikler, infeksiyonların katkısı, psikolojik-psikiyatrik faktörler ile genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmuştur. Patogenezi çok iyi bilmediğimiz bu hastalıkların tedavisinde de çok başarılı olduğumuz söylenemez. Bunun bir nedeni bu hastalıkların tedavisinde plasebo etkisinin çok önemli olmasıdır. Hastalıkların çoğunda plasebo ile alınan yanıt %50'den fazladır. Bu nedenle herhangi bir ilaçla alınan %65'lik başarıda plaseboya üstünlük ancak %15 olmaktadır.

FSSH geniş bir spektrumdur. Bu spektrum içinde en sık görülenleri fonksiyonel dispepsi ve İBS dir. Bu nedenle burada bu iki konu işlenecektir.

Fonksiyonel dispepsi

Konvansiyonel tanı yöntemleri ile neden bulunamayan; kronik, rekürren, üst GIS semptomlarıyla giden klinik bir sendromdur. FSSH sınıflamasında bugün kullandığımız Roma-II kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanı için;

1. Üst epigastriumda lokalize devamlı veya tekrarlayan ağrı veya rahatsızlık (*discomfort*) hissi,
2. Semptomların bir yılda en az 12 haftasında olması,
3. Organik hastalık bulgusunun olmaması (endoskopi dahil),
4. Dışkılama ile geçen ağrının ve dışkılama değişikliklerinin olmaması (İBS değil) gerekmektedir.

Hastalık baskın semptomu görece alt gruplara ayrılmaktadır;

- I. Ülser benzeri dispepsi,
- II. Motilite bozukluğu benzeri dispepsi,
- III. Non-spesifik dispepsi olarak ayrılmaktadır.

Birinci grupta epigastri ağrı baskın semptomdur. Motilite bozukluğu dispepside ise bulantı, tokluk hissi, şişkinlik, erken doyma görülen semptomlardır. Üçüncü grupta ise ilk iki gruba uymayan semptomlar söz konusudur. Daha önceki sınıflamada (Roma-I) reflü benzeri dispepsi de mevcuttu. Ancak günümüzde baskın semptom reflü ve endoskopi negatif ise bu durumda non-erozif reflü hastalığı söz konusudur ve bu gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak kabul edilmektedir.

Fonksiyonel dispepsi ayırıcı tanısında; GÖRH, biliyer sistem hastalıkları, pankreatit ve pankreas kanseri, ilaca bağlı dispepsi, psikiyatrik hastalıklar, yeme bozuklukları, diabet, metabolik bozukluklar (hipotiroidi, hiperkalsemi), iskemik kalp hastalığı, gluten enteropatisi, İBS düşünülmelidir. Ülkemizde dispepsi nedeniyle kolesistolitiyazı olan vakalarda sıklıkla kolesistektomi yapılmaktadır. Kolesistolitiyaz dispepsi nedeni değildir. Bu nedenle de dispepsi araştırmasında ultrasonografinin yeri yoktur. Ancak klinik olarak biliyer sistem hastalığı düşünülüyor ise yapılmalıdır.

FSSH tanısı alan bir kişide yıllar içinde tanıda değişiklik olmamaktadır, ancak semptomlarda zaman zaman değişiklikler olabilmektedir. Örneğin İBS tanısı almış bir hastada bazen kabızlık, bazen ishal olabilir, ya da fonksiyonel dispepsili hastada şikayetler bazen ülser benzeri bazen de motilite bozukluğu benzeri dispepsi şeklinde kendini gösterebilir.

Fonksiyonel dispepside son yıllarda en çok tartışılan konu *Helicobacter pylori* ile olan ilişkisidir. 1983 te *Helicobacter pylori*' nin midede gösterilmesi ve bunun daha sonra gastroduodenal hastalıklarla ilişkilendirilmesi gastroenterolojide yeni bir dönem başlatmıştır. Peptik ülser şifa sağlanabilen bir hastalık haline gelmiştir. *H.pylori* duodenum ülserinde %90, mide ülserinde ise %70 vakada etyolojik faktördür. Ayrıca mide kanseri ve maltoma ile de kesin ilişkisi vardır. Ancak fonksiyonel dispepsi ile ilişkisi kesin gösterilememiştir. Avrupa *H.pylori* çalışma grubunun Maastrich-II 2000 uzlaşma toplantısında yeterli bilimsel destek olmadığı için fonksiyonel dispepside *H.pylori*' nin tedavisi tavsiye edilebilir grupta gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda *H.pylori*' nin eradikasyonu ile hastaların bir kısmında iyileşme sağlandığı gösterilse de meta-analiz sonuçlarına göre *H.pylori*' nin eradikasyonu ile fonksiyonel dispepsili hastalarda %9 oranında risk azalması sağlanmaktadır, başka bir deyiş ile bir hastada tedaviden yarar sağlanabilmesi için 15 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir. Öte yandan *H.pylori* sıklığı ve reinfeksiyon oranı ülkemizde yüksektir. Bu nedenlerle ülkemizde fonksiyonel dispepside *H.pylori* eradikasyonu tedavide birinci seçenek olmamalıdır.

Mevcut tedavi seçeneklerimiz ile fonksiyonel dispepsili hastalarda şifa sağlayamadığımız için günümüzde tedavi bakımında semptomla yönelik olmalıdır. Bu amaçla asid baskılayıcı (H2RA, PPI) ve prokinetik (metoklopramid, domperidon) ilaçlar öncelikle düşünülmelidir. Ayrıca dispepsiyi arttırdığı bilinen sigara kesilmeli ve diyet vakaya özgü olmalıdır. NSA-İİ kullanımı söz konusu ise; mümkün ise NSAİİ kesilmeli, kesilemiyor ise PPI ile alınmalı yada COX2 inhibitörüne geçilmelidir. Tedavide zorlanılan vakalarda düşük doz antidepressanların etkinliği akıldaki tutulmalıdır. Refrakter vakalarda ise stres azaltıcı yöntemler, psikoterapi tedavi seçeneği olabilmektedir.

İrritabl barsak sendromu

İBS organik bir lezyon olmaksızın karın ağrısı veya karında rahatsızlık hissi ile birlikte dışkılama değişikliklerinin ön planda olduğu semptomlar topluluğudur. Semptomlar yemek, stres ve bazı farmakolojik ajanlar ile alevlenir. İBS en sık rastlanan gastrointestinal rahatsızlıktır. Her ırkta ve her iki cinsten görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha siktir ve sıklığı yaş ile artmaktadır. Genelde 45 yaşından önce başlar. Değişik toplumlarda görülme sıklığı %10-25 civarındadır. Değişik bölgelerde yapılmış çalışmaların sonuçlarına göre ülkemizdeki sıklığı ise %6-19 arasında bulunmuştur. Ancak İBS olan hastaların üçte biri hekime müracaat eder. Hastalığın belirgin bulgusu olmadığından tanı için semptomlara dayanan değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Günümüzde kabul edilen tanı kriterleri 1999 da tanımlanmış olan Roma-II kriterleridir (Tablo-2). Vakalar semptomlarına göre ishal, kabızlık yada değişkenlik gösteren (bazen ishal bazen kabızlık) dışkılama değişikliklerine göre alt gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflama uygulanacak tedavi yöntemleri bakımından önem kazanmaktadır. Çünkü İBS'da da bugün için tedavide yapabildiğimiz fonksiyonel dispepside olduğu gibi semptomları gidermektir, şifa sağlamak mümkün olamamaktadır. İBS vakalarda sıklıkla fonksiyonel dispepsi ve gastroözofageal reflü hastalığı ile beraberlik söz konusudur.

Son 50 yılda İBS patogenezi için birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Başlangıçta sadece psikolojik bozukluklara bağlanan hastalık daha sonra fizyolojik bozukluklara,

Tablo 2. İBS tanısı için Roma II kriterleri

Son 12 ayda 12 hafta veya daha fazla süre ile karında ağrı veya huzursuzluk hissine aşağıdaki üç bulgudan ikisinin eşlik etmesi:

- Ağrı/rahatsızlık hissini dışkılama ile geçmesi ve/veya
- Şikayetlerin başlaması ile dışkılama sıklığında değişme ve/veya
- Şikayetlerin başlaması ile dışkı kıvamında değişme

Aşağıdaki semptomlar gerekli değildir. Ancak bulunmaları tanıyı destekleyicidir:

- Anormal dışkı sıklığı (>3/gün veya <3/hafta)
- Anormal dışkı şekli
- Anormal dışkı çıkışı
- Müküslü dışkı
- Şişkinlik veya karında gerginlik hissi

özellikle de gastrointestinal motilite bozuklukları ve visseral hipersensitiviteye bağlanmıştır. Vücuttaki tüm organların kontrolü santral sinir sistemi etkisi (SSS) altındadır. Bunun tek istisnası gastrointestinal traktüstür, buradaki enterik sinir sistemi (ESS) sayesinde, SSS ile olan ilişki kesildiği zaman bile sindirim sisteminde fonksiyonlar devam edebilmektedir. Normal fizyolojik koşullarda beyin ile barsak arasında düzenli bir iletişim, etkileşme söz konusudur.

Son yıllardaki bilimsel çalışmalar beyin ile barsak arasındaki ilişkileri sağlayan otonom sinir sistemi ile ilgili bozukluklar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu sistem parasempatik (vagal ve sakral parasempatik), sempatik ve ESS'ni kapsamaktadır. Bir çok faktör otonom sinir sistemini etkilemektedir. Bu faktörler genetik yatkınlık, kronik stres, inflamasyon/infeksiyon ve çevresel faktörler olarak sıralanabilir. Bu değişiklikler intestinal motilite bozuklukları, visseral hipersensitivite, mukozal immun cevap ve permeabilitede değişikliklere neden olabilmektedir. Bu bozukluklar da sonuçta İBS'nin bulguları olan karın ağrısı veya karında rahatsızlıkla dışkılama değişikliklerine neden olmaktadır.

Beyin ile barsak arasındaki iki yönlü iletişimde birçok nörotransmitter ve hormon rol almaktadır. Serotonin (5-hidroksitriptamin - 5-HT -) bunlardan en önemlilerinden biridir. Vücuttaki toplam serotoninin %95 i GİS de %5'i ise SSS ve trombositlerde bulunur. GİS'de serotonin motilite, sekresyon ve duyarlılıkta etkilidir ve enterokromaffin hücreler (EC) ve enterik nöronlarda bulunur. EC hücreler yiyecek ve mekanik distansiyon gibi barsaktaki luminal faktörlerden etkilenir ve serotonin salgılanır. Serotonin reseptörleri ise intrinsek primer afferent nöronlar (İPAN), ekstrinsek spinal ve vagal afferent nöronlar da bulunur. ESS sekresyon ve peristaltizmde, vagal nöronlar ağrısız ve spinal afferent nöronlar ise ağrılı algılamalarda rol alır. Serotoninin en az 7 resptörü olduğu kabul edilir. Özellikle alt barsak için en önemli olanları 5-HT₁, 5-HT₃ ve 5-HT₄ reseptörleridir. Bu reseptörlere olan ilgi hem İBS fizyopatolojisini açıklamak, hem de tedavide kullanılabilecek ilaçların geliştirilmesi için giderek artmaktadır. Ayrıca serotoninerek eski ilaçların (trisiklik antidepressan -TCA- ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri -SSRI-) da barsak fonksiyonlarını etkileyebileceği bilgisini gündeme getirmiştir. Diğer nöropeptidler ile reseptörlerine yönelik çalışmalarda tedavide yeni ufuklar açacak gibi görülmektedir.

İBS tanısı için ilk en önemli şey anemnezdir, çünkü anemnez ile tanı kolaylıkla konulabilir. Semptomların stres-

le ilişkilendirilebilmesi, kanser fobisi, geçmişte fiziksel ya da seksüel taciz öyküsü hastalıkla ilişkilendirilebilir. Kullanılan ilaçlar ve hastanın beslenme tarzı araştırılmalıdır. Önemli olan organik hastalıkların ayırt edilmesidir. Bu nedenle alarm semptomlarının (Ateş, devamlı ishal, rektal kanama, ciddi kabızlık, kilo kaybı, gece semptomları, ailede Gİ kanser, İBH veya çöliak hastalığı öyküsü ile semptomların 50 yaşından sonra başlaması) sorgulanması gerekir. Bunların varlığında organik hastalıklar ısrarla araştırılmalıdır. İBS olan hastalarda fizik muayenede sigmoid bölgede hassasiyet ve tuşede rektumun aşırı duyarlılığı dışında özellik bulunmaz. Laboratuvar tetkiki olarak genellikle kan sayımı, sedimantasyon ve iyi bir dışkı muayenesi genellikle yeterlidir. Ancak gereken vakalarda TSH, ST4, Anti-Endomysium IgA, elektrolitler, kolonoskopi ve abdominal ultrasonografi yapılabilir. Kesin tanı almış bir vakada ilave bir durum ortaya çıkmadıkça yeni tetkiklerin yapılması yada tetkiklerin tekrarlanması gerekmez.

İBS olan hastanın tedavisi yetenek ve sabır gerektiren bir durumdur. Hastada İBS tanısı konulduğunda hastaya söylenecek ilk şey, ciddi bir hastalığı olmadığı ancak mevcut şikayetlerinin giderilmesi için bazı tedbirlere ve ilaçlara ihtiyacı olabileceğidir. Hastaların sıklıkla hekime müracaat etme nedenleri çevrelerinde olan bir kanser ya da ölüm vakasıdır. Bu nedenle hastalara böyle bir durumun olmadığı açıklanmalı, İBS'nun kanserleşmeyeceği ve ölüme neden olmayacağı anlatılmalıdır. Psikolojik faktörlerin ve yaşantımızda olan önemli değişikliklerin (iş değişikliği, ekonomik zorluklar, evlenme, boşanma, yakın birini kaybetme gibi) sindirim sistemimiz üzerine etkili olabileceği izah edilmelidir. Hekim hastanın güvenini kazanmalı bunun için gerekli zamanı ayırmalı ve hastanın her sorusunu cevaplamalıdır. Hastaya hastalığının uzun süre, belki yaşam boyu devam edeceği, zaman zaman artıp azalacağı açıklanmalıdır.

Genel prensip olarak her hastaya standart bir diyet listesi verilmemeli, yemek serbest bırakılmalıdır. Ancak hastada şikayet oluşturan besinler var ise bunların alımı sınırlanmalıdır. Ayrıca hastanın ön planda olan şikayetine göre bir davranış içine de girilebilir. Özellikle kabızlığı ön planda olan hastalarda bol lifli besinler tavsiye edilmelidir. Ancak bunlar gaz ve şişkinliğe neden olabilir, bu nedenle bunların miktarı tedrici olarak arttırılmalıdır. Kabızlık yapan ilaçlardan (opiat, antidepressan, nöroepileptik, kalsiyum kanal blokerleri, antikonvulsifler, antiparkinsonianlar, intestinal absorbanlar) kaçınmaları önerilmelidir.

Laktoz entoleransı İBS ile karışabilen bir durumdur. Bu nedenle hastalarda süt ve süt ürünleri ile semptomların ilişkisi araştırılmalı ve gereğinde hastalar 1-2 hafta süre ile laktozsuz diyetle alınarak laktoz entoleransı araştırılmalıdır. Laktoz intoleransının ülkemizde sık olduğu da akılda tutulmalıdır. Sorbitol ve fruktoz fazla alındığı zaman ishal nedeni olabilir. Diyet besinleri (diyet reçeller, diyet kola gibi) bunları tadlandırıcı olarak ihtiva edebilirler. Bu nedenle fazla miktarda bu besinlerin alınıp alınmadığı sorulmalıdır. İBS olan hastalarda fazla yağlı besinler şikayetlerin artmasına neden olabilir (muhtemelen gastrokolik refleksi arttırarak). Fazla gaz, gruldama şikayeti olan hastalarda karbonatlı meşrubatlardan kaçınılmalıdır. Ayrıca fazla yutkunmak, acele yemek yemek gibi nedenlerle oluşan aerofajinin de gaz şikayetine neden olduğu hatırlanmalı-

dır. Fazla yellenme şikayeti olan hastalarda laktozun, fazla nişastalı besinler ile karnabahar lahanaya ve baklagillerin de azaltılması yerinde olur.

Her hastada semptomları giderecek standart bir tedavi söz konusu değildir. Yapılması gereken baskın semptomu yönelik tedavi uygulanmalıdır. **Karın ağrısı** ön planda olan hastalarda antikolinergik, antispazmotik ilaçlar ile intestinal aşırı duyarlılığı azalttığı ve beyin-barsak iletişimindeki bozukluğu düzenlediğine inanılan TCA ve SSRI kullanılmalıdır. **Şişkinlik** için antifatulan ve antispazmotik ilaçlar verilebilir. Barsak hareketlerindeki değişikliklerde mevcut semptomu yönelinmelidir. **İshal** mevcut ise loperamid, kolestramin, psyllium, metilsellüloz kullanılabilir. Kolesistektomili ve ishali vakada öncelikle kolestramin denenmelidir. **Kabızlık** hakim ise magnezyum tuzları, polietilen glikol, laktuloz ve sorbitol önerilebilir.

Son yıllarda tedavide ESS de rol alan transmitterlere yönelmiş ve bunların agonist ya da antagonistleri geliştirilmeğe çalışılmaktadır. En umut verici çalışmalar 5-HT reseptörleri ile ilgilidir. 5HT₁ reseptör agonistlerinin etkinliği gösterilememiştir. 5HT₃ reseptör antagonistleri hem motiliteyi hem de sensitiviteyi azaltmaktadır. En iyi çalışılmış olan 5HT₃ reseptör antagonisti **aloseptron** ishali ön planda olan vakalarda başarıyla kullanılmaktadır. Ancak vakalarda intestinal iskemi, ciddi kabızlık ve fekal impact gibi komplikasyonlar bildirildiğinden kullanımı sınırlandırılmıştır. 5HT₄ reseptör agonistleri ise motiliteyi arttırmakta ve sensitiviteyi azaltmaktadır. 5HT₄ agonisti olan **tegaserod** yapılan çalışmalarda kabızlığı ön planda olan İBS vakalarına yararlı bulunmuş, önemli yan etkisi gösterilememiştir. Bazı hastalarda hafif ishale neden olabilmektedir. Tegaserod hem karın ağrısı, şişkinlik ve kabızlık semptomlarının kontrolünde plaseboya oranla anlamlı derecede etkili bulunmuştur.

ESS etkili olabilecek birçok aday ilaç mevcuttur. Gelecekte motilite ve sensitivitede rol alan reseptör agonist/antagonistleri İBS tedavisinde önemli yer alacaktır. CCK reseptör antagonisti ishali hastada, k-opioid agonisti (fedotazin) ve alfa adrenerjik agonisti klonidin ağrısı olan hastalarda denenmiştir. Ancak bunlarla ilgili henüz klinik kullanım için yeterli veri mevcut değildir.

Antidepressan ilaçlar

Fonksiyonel sindirim sistemi hastalığı olan vakaların yaklaşık yarısında psikiyatrik bozuklukların (sıklıkla depresyon, anksiyete ve somatizasyon) varlığı bu hastalarda psikotrop ilaçların kullanımını gündeme getirmektedir. Serotonin metabolizması ile olan etkileri nedeniyle, günümüzde özellikle antidepressan ilaçlar bu hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. TCA ve SSRI bu amaçlar ile kullanılmaktadır. Bu ilaçların santral analjezik ve nöromodulator etkileri olduğu kabul edilir, alışkanlık yapmamaları, uyuturucu olmamaları ve kesilmeye bağlı sorun oluşturmamaları kullanımlarının yaygınlaşmasına neden olmuştur. Bu ilaçlar depresyon tedavisinde kullanılanlardan daha düşük dozlarda kullanılmaktadır. Gerektiğinde doz yükseltilebilir. Ancak istenen etkinin ortaya çıkması için 4-6 haftalık bir sürenin gerektiği akılda tutulmalıdır. Etkinliği kanıtlanmış olan ilaçlar ise trisiklik antidepressan ilaçlardır. Bu ilaçlar farklı etki sağlayıcı yönleri ile fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarında kullanım alanı bulmaktadırlar (Tablo-3)

Tablo 3. Trisiklik antidepresan ilaçların fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarında etkileri

- Ağrıyı azaltır
- Antimuskarinik etki ile antidiyareiktir
- Antihistaminik etki ile sedasyon sağlar
- Rektal duyarlılığı azaltır
- Uyku düzenine yardımcı olabilir

Yan etkilerinin daha az olmaları, sedasyon ve kabızlık oluşturmamaları nedenleri ile SSRI kullanımını gündeme getirmiştir. Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarında bu ilaçlar ile TCA kadar yeterli veri yoktur. SSRI ağrı azaltıcı etkisi TCA oranla daha azdır. TCA çok daha ucuz olduğu da akılda tutulmalıdır. Ancak SSRI gurubu ilaçlar depresyon panik ve anksiyeteye de etkili olmaktadır. Yan etki olarak TCA ile sedasyon, hipotansiyon, konstipasyon, ağız/göz kuruluğu, aritmi ve kilo alma görülebilmektedir. SSRI ile uykusuzluk, ajitasyon, diare, gece terlemesi, baş ağrısı ve kilo kaybı yan etki olarak görülmektedir. Seksüel disfonksiyon hem TCA hem de SSRI kullanımı sırasında görülebilen ortak yan etkidir.

KAYNAKLAR

1. Drossman DA, Corzziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE. The Rome II, Functional gastrointestinal disorders. 2th ed. Degnon Ass. 2000
2. Drossman DA, Thomson WG, Talley NJ, et al. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. Gastroenterol Int 1990;3:159-72
3. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD. Overlapping Upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. Am J Gastroenterol 2003;98:2454-9
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16:167-80.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet 1984;1:1311-15
6. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. BMJ. 2000;321:659-64.
7. Mungan Z. İrritabl barsak sendromu. Çapa Gastroenteroloji Günleri Kurs Kitabı, Ed. S.Kaymakoğlu, 2003, s.35-38
8. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2001;120:652-68
9. Müller-Lissner SA, Fumagalli I, Bardhan KD, Pace F, Pecher E, Nault B, Rüegg P. Tegaserod, a 5-HT4 partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating and constipation. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:1655-66
10. Irritabl Bowel Syndrome. AGA slayt seti