



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye İlaç ve  
Tıbbi Cihaz Kurumu



Cilt: 5 Sayı: 1  
Ocak 2018

# Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni



Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi

**Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni, doktorlara ve diğer sağlık hizmet sunucularına ilaçlar ve tedavi stratejileri hakkında kapsamlı, karşılaştırmalı, güncel, güvenilir ve tarafsız bilgi sağlayarak ülkemizde ilaçların akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sunmayı amaçlamaktadır.**

[www.akilciilac.gov.tr](http://www.akilciilac.gov.tr)

<p><b>EDİTÖR</b> <b>Uzm. Ecz. Elif SARIGÖL ÇALAMAK</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p><b>YAYIN KURULU</b></p> <p><b>Dr. Hakkı GÜRSÖZ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkanı</p> <p><b>Doç. Dr. İsmail Mert VURAL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Kurum Başkan Yardımcısı</p> <p><b>Ecz. Mesil AKSOY</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı</p>
<p><b>ÇEVİREN</b> <b>Uzm. Ecz. Barbaros EROĞLU</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>	<p><b>Dr. Dyt. Pınar GÖBEL</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Uzm. Dr. Fatma İŞLİ</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p> <p><b>Ecz. Emre Umut GÜRPINAR</b> Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi</p>

**İLETİŞİM ADRESİ:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5 PK 06520Çankaya/ANKARA  
**Tel:**+90 (312) 218 30 00 **F:**+90 (0312) 218 34 60  
Soru ve önerilerinizi [akilci.ilac@titck.gov.tr](mailto:akilci.ilac@titck.gov.tr) e-posta adresine gönderebilirsiniz.

## **İÇİNDEKİLER**

<b>Editörün Ön Sözü .....</b>	<b>3</b>
<b>Fonksiyonel Dispepsi .....</b>	<b>4</b>
Nicholas J Talley, Thomas Goodsall, and Michael Potter (Aust Prescr 2017;40:209-13)	

## **EDİTÖRÜN ÖN SÖZÜ**

Fonksiyonel dispepsi hastaya sıkıntı veren ve yaşam kalitesini etkileyen bir hastalıktır ancak uzun vadede mortaliteye etkisi yoktur. Fonksiyonel dispepsinin doğru teşhis edilmesi, uygun tedavinin uygulanması ve gereksiz işlemlerin veya tedavilerin azaltılması açısından önemlidir. Türkiye Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Ocak 2018 sayısında çevirisi yapılmış olan makalede, fonksiyonel dispepsinin tanı ve tedavisinde dikkat edilmesi gereken hususlar ele alınmıştır.

## FONKSİYONEL DİSPEPSİ

(Australian Prescriber dergisinin izniyle orijinal metinden çevrilmiştir.)

Orijinal makaleye aşağıdaki bağlantı üzerinden ulaşılabilir.

Nicholas J Talley, Thomas Goodsall, and Michael Potter (Aust Prescr 2017;40:209-13)

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/functional-dyspepsia>

### ÖZET

Fonksiyonel dispepsi; semptomları gastroözofageal reflü hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu ile çakıştığından dolayı kolaylıkla gözden kaçırılabilen, erken doyum, dolgunluk veya epigastrik ağrı veya yanma ile karakterize bir hastalıktır.

Tanı klinikte ancak yapısal gastrointestinal hastalıkların ekarte edilmesi ile konur. Kilo kaybı veya anemi gibi tehlikeli bulgular varlığında, gastroskopi de dâhil olmak üzere tetkikler başlatılmalıdır.

Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bir enfeksiyöz veya allerjik ajan tarafından tetiklenen üst gastrointestinal enflamasyon ve motilite bozukluklarıyla veya bağırsak mikrobiyomunda bir değişiklik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vakaların % 20'sinde yavaş gastrik boşalma meydana gelir.

Fonksiyonel dispepsi hastaya sıkıntı veren ve yaşam kalitesini etkileyen bir hastalıktır ancak uzun vadede mortaliteye etkisi yoktur.

Farklı seviyelerde etkinlikleri kanıtlanmış birçok tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlara; rahatlatma, diyet düzenlemesi, asidin bastırılması, fundik rahatlatıcılar dâhil prokinetik ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, rifaximin ve psikolojik tedavi de dâhildir.

### GİRİŞ

Fonksiyonel dispepsi genellikle yaşam kalitesi ile iş verimliliğini etkileyen ve Avustralya'da sık görülen bir sorundur.<sup>1,2</sup> Kadınlarda daha sık olmak üzere toplumun %10'u bu hastalıktan etkilenmektedir.<sup>3-5</sup>

Fonksiyonel dispepsi, bir yemeği bitirememeye (erken tokluk), yemek sonrası dolgunluk ve epigastrik ağrı veya yanma gibi sıkıntı yaratan üst gastrointestinal semptomları ifade eder.<sup>6</sup> Bazı hastalar bulantı, mide ekşimesi (baskın şikayet olmamasına rağmen) ve hatta kilo kaybı şikayetinde bulunurlar (fonksiyonel dispepsisi olan obez hasta sayısı çok azdır). Peptik ülserasyon, reflü özofajiti ve gastrik kanser de benzer şikayetlerle ortaya çıkabilir, ancak bu semptomlara sahip hastaların büyük çoğunluğunda fonksiyonel dispepsi vardır.

Fonksiyonel dispepsinin iki alt tipi vardır, ancak bunlar genellikle birbiriyle çakışmaktadır (Kutu 1).<sup>6</sup> Büyük grup (% 70) postprandiyal distres sendromu olarak adlandırılan erken tokluk ya da yemek sonrası

dolgunluğa sahiptir. Diğer grupta epigastrik ağrı sendromu olarak adlandırılan, ülser benzer ağrı veya yanma semptomları görülür.

Erken tokluk, nüfusa dayalı anketlerde yaygın bir semptomdur (%5-11).<sup>3,4</sup> Spesifik olarak sorulmadığı sürece; şişkinlik, rahatsızlık veya dolgunluk gibi yanlış yorumlanabilir. Porsiyon büyüklüğünden bağımsız olarak bu şikayetler çok yaygındır.<sup>3,4</sup> Bu semptomlara sahip hastaların çoğunda, gastroskopi de dâhil olmak üzere rutin muayenede ciddi bir patoloji görülmez ve hastalık fonksiyonel veya ülser olmayan dispepsi olarak ifade edilir.<sup>4,6</sup>

Fonksiyonel dispepsinin doğru teşhis edilmesi, uygun tedavinin uygulanması ve gereksiz işlemlerin veya tedavilerin azaltılması açısından önemlidir.

### **Kutu 1: Fonksiyonel Dispepsi Alt Türleri İçin Roma IV Tanı Ölçütleri**

#### **a) Postprandiyal distres sendromu**

Düzenli faaliyetleri etkileyecek kadar ya da en az 6 ay boyunca son 3 ayda haftada 3 veya daha fazla gün süren yemek sonrası rahatsızlık verici dolgunluk ya da şiddetli erken tokluk.

#### **b) Epigastrik ağrı sendromu**

En az 6 aydır sürmekte olan; son 3 ayda haftalık 1 veya daha fazla gün rahatsızlık verici epigastrik ağrı veya epigastrik yanma.

**Not: Her ikisi de, rutin araştırmalarda belirtileri açıklayabilecek organik, sistemik veya metabolik hastalık kanıtlarının yokluğunu gerektirir.**

## **AYIRICI TANI**

Fonksiyonel dispepsiyi özofajit içermeyen gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) ayırmakta yaşanan zorluk, erken tokluğun her iki hastalıkta da ortaya çıkması sonucu klinikte sık karşılaşılan bir sorundur.

Son bulgular, mide yanması olmadan tipik fonksiyonel dispepsi semptomlarına sahip olsalar bile hastalara genellikle GÖRH teşhisi konduğunu göstermektedir.<sup>7</sup> Reflü semptomu olmayan fonksiyonel dispepsili hastalarda gelecek 10 yılda GÖRH gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır.<sup>4,8</sup> Proton pompa inhibitörleri ile mide asidi baskılanamayan GÖRH'lü bazı hastalar, fonksiyonel dispepsiyeye sahip olabilecekleri düşünülerek semptomları incelenmelidir.<sup>4</sup> Artan veriler, GÖRH'ün ve fonksiyonel dispepsinin aynı hastalık spektrumunun bir parçası olduğuna işaret etmektedir.

İrritabl bağırsak sendromu semptomları olan epigastrik ağrı ve sıklıkla alt karın ağrısı ve şişkinlik ile ortaya çıkan postprandiyal distres (irritabl bağırsak sendromunda tanı kriterleri) sıklıkla fonksiyonel dispepsinin semptomları ile çakışmaktadır ancak irritabl bağırsak sendromunun aksine, fonksiyonel dispepsi semptomları bağırsaklardaki bir değişiklikle ilişkili değildir. Her iki hastalık da akut bulaşıcı gastroenteritten sonra ortaya çıkabilir.<sup>4</sup>

Gastroparezi genellikle fonksiyonel dispepsi ile karıştırılır ancak nadir görülmektedir.<sup>4-6</sup> Sürekli kusma veya dispepsi ile ilişkili kilo kaybı olan hastalarda bu durum göz önüne alınmalıdır.<sup>4-6</sup> Böyle bir durumda nükleer ilaç ile gastrik boşalma testi yapılması yararlı olabilir.

## PATOFİZYOLOJİ

Fonksiyonel dispepsi idiyopatik bir bozukluk olarak kabul edilmişse de bu görüş değişmektedir. Bazı vakalarda, fonksiyonel dispepsi, akut enfeksiyöz gastroenteritten sonra gelişir ve bu durum fonksiyonel dispepside akut bağırsak enflamasyonunun rol oynayabileceğini düşündürmektedir.<sup>4,6</sup>

*Helicobacter pylori* fonksiyonel dispepsinin bilinen nedenlerinden biri olsa da<sup>9</sup> *H. Pylori*'li hastaların çoğunda fonksiyonel dispepsi gelişmez; bu nedenle bu vakaların çoğunda tesadüfi bir bulgudur. Ancak özellikle epigastrik ağrısı fazla olan küçük bir grupta enfeksiyonun eradike edilmesi uzun vadede dispepsinin tedavisine olanak sağlar.<sup>4,9</sup>

Fonksiyonel dispepside gastrik ve duodenal motilite bozuklukları gözlenmektedir. Gastrik boşalma genellikle normaldir, ancak hastaların % 25'inde yavaş, bazen de hızlı olabilir.<sup>10</sup> Bununla birlikte, semptomlar genellikle yavaş gastrik boşalma ile korelasyon göstermez.<sup>4</sup> Diğer anormallikler arasında gastrik fundusun yeme sonrası normal şekilde rahatlamaması sayılabilir. Bu durum hastaların % 40'ında görülür ve erken toklukla ilişkilidir.<sup>4,10</sup> Vakaların yaklaşık üçte birinde midenin veya duodenumun şişmesine aşırı duyarlılık (viseral hipersensitivite) görülür.<sup>4,11</sup>

Postprandiyal distresi olan insanlarda duodenal patolojileri özgündür; degranüle olabilen duodenal eozinofiller artmıştır.<sup>11-15</sup> Duodenal eozinofiller; artmış mukozal permeabilite, submukozal nöronal yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ve semptomlarla ilişkilendirilmiştir.<sup>12,13</sup> Bunlar bir bulaşıcı veya alerjik tetikleyiciyi gösteriyor olabilir. Fonksiyonel dispepside, artmış oral streptokoklara bağlı olarak anormal duodenum mikrobiyomu gözlenir.<sup>16</sup>

Psikolojik sorunlar, fonksiyonel dispepsi bulunan hastalarda sıklıkla görülür, ancak, bağırsak belirtileri ortaya çıktıktan sonra başlayabilir. Anksiyete yaygındır fakat depresyon da ortaya çıkabilir ve gözden kaçırılmaması gerekir.

### **Önerilen Hastalık Modeli**

Son dönemde fonksiyonel dispepsi için benzersiz bir hastalık modeli önerilmiştir.<sup>4</sup> Bir enfeksiyon, mikrobiyom değişikliği veya buğday gibi bir gıda allerjisi mast hücreleri sayısı artışına bakılmaksızın duodenal geçirgenliğin ve duodenal eozinofil sayısının artışına neden olur. Bu durum mukozal bir immün yanıtı aktive eder. Düşük dereceli inflamasyona lokal duodeno-gastrik refleks yanıtlar ile gastroduodenal fonksiyon değişiklik gösterir, ayrıca bazı hasta gruplarında bozulmuş fundik gevşeme de görülür. Tümör nekroz faktörü alfa gibi dolaşımdaki sitokinler, anksiyete gibi sistemik ve merkezi sinir sistemi semptomlarına yol açabilir.<sup>18</sup>

Bu kavramların tümü deneysel kanıtlarla desteklenmektedir ve doğruluğu ortaya konursa, bu model ile birlikte daha kapsamlı tedavi uygulamalarına yönelik bir paradigma kayması oluşabilir.

## TEŞHİS

Uzun süredir devam eden erken tokluk ve postprandiyal distres hikayesi, klinik bir tanı koymak ve tedaviyi başlatmak için yeterli olsa da sıklıkla gastroskopi gereklidir.<sup>4,6</sup> Aşağıdaki tehlikeli belirtilerden herhangi biri endoskopiye düşündürmelidir;

- İleri yaşta ani başlangıç
- İstenmeyen kilo kaybı
- Kusma
- Kanama
- Demir eksikliği anemisi
- Ailede üst GİS kanseri hikayesi
- İlerleyen disfaji veya odinofaji

Bu belirtiler yoksa *H. pylori* enfeksiyonunu nefes veya dışkı antijen testi ile taramak ve pozitif vakaları tedavi etmek makul bir yöntemdir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, araştırmadan önce veya 2-4 hafta boyunca genellikle bir proton pompa inhibitörü olan ampirik bir tedavi denemesinden önce, halen semptomatik olanlarda durdurulmalıdır.<sup>4,6</sup>

Gastroskopi yapılması gerekiyorsa mukoza normal görünse bile birlikte varolan patolojiyi aramak için duodenumdan ve mideden biyopsi alınabilir.

## TEDAVİ

Fonksiyonel dispepside farklı etkililik düzeylerinde birçok tedavi seçeneği vardır (Tablo). Birçok hastada farmakolojik olmayan tedaviye yanıt gözlendiğinden ilaç tedavisi dirençli vakalar için düşünülmelidir.

### ***Rahatlatma ve Açıklama***

Endoskopi olmamasına rağmen doğru teşhis koymak terapötik etkileri olabilecek sağlıklı bir tıbbi uygulamadır. Fonksiyonel dispepsi sık görülen ve yaşam kalitesini etkileyen bir hastalık olsa da mortalite artışıyla bir bağlantısı yoktur. Hastanın rahatlatılması, hastalığın açıklanması ve stresin azaltılmasına yönelik tavsiyeler tedavi rutininde bulunmalıdır.<sup>19</sup>

### ***Diyet***

Midenin ve duodenumun daha kolay işleyebilmesi ve gastrik şişkinliğin en aza indirilmesi amacıyla, az yağlı gıdalarla (Yüksek yağ alımı gastrik boşalımı yavaşlatır)<sup>21</sup>, düzenli ve küçük porsiyonlu beslenme tavsiye edilir. Buğday, tipik dispepsi semptomlarını indükleyebilir. Bu alanda güçlü deneysel kanıtlar bulunmasa da buğday tüketilmemesi bazı hastalarda rahatlatıcı etki sağlayabilir.<sup>22</sup> Ampirik bir kanıt olmasa da irritabl bağırsak sendromu için tasarlanmış bir terapi olan düşük FODMAP diyeti teorik olarak, üst bağırsak distansiyonunu azaltarak yardımcı olabilir.<sup>22</sup> Yağlı, kızartılmış veya baharatlı gıdalar ve karbonatlı içecekler dâhil olmak üzere diğer tetikleyiciler tespit edilmiş olup bu ürünlerin tüketiminden kaçınılması yararlı olabilir.<sup>23</sup>



**TABLO Fonksiyonel dispepsi tedavilerinin uygunlukları**

TERAPİ	FONKSİYONEL DİSPEPSİ ALT TIPLERİ	
	Epigastrik Ağrı Sendromu	Postprandiyal Distres Sendromu
Rahatlatma	+	+
Diyet	+	+
Asit Baskılama	++	+
Prokinetikler	+	++
Fundik Rahatlatıcılar	-	+
Trisiklik Antidepresanlar	++	+
Rifaksimın	+	+
Psikolojik Terapi	+	+
<b>-Etkisi olmayan</b>		
<b>+Etkisi Sınırlı olarak kanıtlanmış</b>		
<b>++Etkili</b>		

### **Asit Baskılanması**

Duodenumda asit miktarını azaltmak yardımcı olabilir.<sup>4</sup> Fonksiyonel dispepside proton pompa inhibitörleri plaseboya göre daha üstün olmakla birlikte, uzun vadeli kullanımda risk vardır. Hastaların çoğunluğu bu tedaviye cevap vermez ve bu tedavinin en yararlı olduğu grup epigastrik ağrısı olan hastalardır.<sup>24</sup> Bir diğer alternatif de plaseboya göre daha üstün olan H<sub>2</sub> reseptör antagonisti tedavisidir. Bazı hastalarda proton pompa inhibitörleri başarısız olsa bile bu tedavi faydalı olabilmektedir.<sup>24</sup> Antiasitler ve sükralfat ise etkili değildir.<sup>24</sup>

### **Prokinetikler**

Avustralya'da bazen domperidon reçete edilir, ancak fonksiyonel dispepsideki etkinliği için kanıtlar çok sınırlıdır.<sup>24</sup> Sisapridin etkili olduğuna dair kanıtlar vardır ve eczanelerden temin edilebilir.<sup>24</sup> Bu ilaçların her ikisi de QT aralığını uzatır, bu nedenle dikkatli kullanılmalı ve EKG ile takip edilmelidir. Prokinetikler ağrıdan daha çok postprandiyal distresin giderilmesine yardımcı olur. Geri dönüşsüz tardif diskinezi riski olduğundan bulantı ciddi bir sorun olmadığı sürece metoklopramid kullanımından kaçınılmalıdır. Bu gibi durumlarda mide bulantısı için bir 5HT<sub>3</sub> antagonisti (ondansetron) tercih edilebilir.<sup>24</sup>

### **Fundik Rahatlatıcılar**

Prokinetiklere yanıt alınamayan hastalarda fundik rahatlatıcılar düşünülebilir. Sisaprid mide fundusunu rahatlatır, ancak alternatif seçenekler arasında anksiyete ilacı olan buspiron<sup>25</sup> da vardır.

### **Antidepresanlar**

Düşük doz trisiklik antidepresanlar, fonksiyonel dispepsi için plasebodan daha üstün olmakla birlikte en faydalı oldukları hasta grubu epigastrik ağrısı olan hastalardır.<sup>27,28</sup> Amitriptilin 10-25 mg/gece 2-4 hafta başlanıp sonra tolere edilebilirse 50 mg'a yükseltilebilir. Bazı hastalar için doz 100 mg'a kadar artırılabilir. Bu dozlar, özellikle yaşlı hastalarda, yan etkilere sebep olabilir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve selektif noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) plasebodan etkili değildir.<sup>27</sup> Mirtazapin özellikle mide bulantısının eşlik ettiği durumlarda etki gösterebilir.

### **Emilimi Olmayan Antibiyotik Rifaksimim**

Fonksiyonel dispepsi rahatsızlığında mikrobiyom bozulur. Hong Kong'ta pahalı ve endikasyon dışı bir tedavi kapsamında yapılan randomize kontrollü bir araştırmada, rifaksimimin plaseboya göre daha üstün olduğunu bildirilse de nüks ve yeniden tedavi ile ilgili veriler mevcut değildir.<sup>30</sup> Rifaksimimin fonksiyonel dispepside baskın etkisini antibiyotik olarak gösterdiği düşünülürken, anti-enflamatuar özelliklerinin de semptomların hafifletilmesine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir.<sup>30</sup>

### **Psikolojik Tedavi**

Fonksiyonel dispepside psikolojik tedaviye ilişkin sınırlı sayıda kanıt olsa da psikolojisi güçlü olan hastalar için, bilişsel davranışçı tedavi sunulabilir.<sup>4,6</sup>

## **GELECEK**

Düşük dereceli duodenal inflamasyon, anti-enflamatuar tedaviye uygun olabilir. Eozinofil stabilize edici bir ilaç olan montelukastın fonksiyonel dispepsili çocuklarda etkinliği olduğu görülmüştür.<sup>31</sup>

## **SONUÇ**

Fonksiyonel dispepsi sık görülen ve olumsuz bulguların yokluğunda klinik olarak teşhis edilebilen bir hastalıktır. Hastanın hikayesine veya fizik muayeneye ilişkin tedirgin edici bir durum tespit edildiğinde, gastroskopi için bir gastroenteroloğa sevk edilmelidir. Belirtiler hastada ciddi derecede sıkıntı yaratsa da mortalite üzerinde uzun vadeli bir etkisi yoktur. Fonksiyonel dispepsili hastalar için çoklu farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler mevcut olduğundan doktorların bu durumdaki hastaları tedavi ederken çok sayıda seçenekleri vardır.

## **KAYNAKLAR**

1. Aro P, Talley NJ, Agréus L, Johansson SE, Bolling-Sternevald E, Storskrubb T, et al. Functional dyspepsia impairs quality of life in the adult population. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1215-24.
2. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:170-7.
3. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:592-600.
4. Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015;373:1853-63.
5. Koloski NA, Jones M, Weltman M, Kalantar J, Bone C, Gowryshankar A, et al. Identification of early environmental risk factors for irritable bowel syndrome and dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:1317-25.
6. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92.
7. Pleyer C, Bittner H, Locke GR III, Choung RS, Zinsmeister AR, Schleck CD, et al. Overdiagnosis of gastro-esophageal reflux disease and underdiagnosis of functional dyspepsia in a USA community. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:1163-71.
8. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology* 2015;148:928-37.
9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al.; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
10. Vanheel H, Carbone F, Valvekens L, Simren M, Tornblom H, Vanuytsel T, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112:132-40.
11. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175-83.
12. Cirillo C, Bessissow T, Desmet AS, Vanheel H, Tack J, Vanden Berghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucous ganglia of patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1205-15.
13. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita AV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut* 2014;63:262-71.
14. Walker MM, Aggarwal KR, Shim LS, Bassan M, Kalantar JS, Weltman MD, et al. Duodenal eosinophilia and early satiety in functional dyspepsia: confirmation of a positive association in an Australian cohort. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:474-9.

- 15.Walker MM, Talley NJ. The role of duodenal inflammation in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:12-8.
- 16.Zhong L, Shanahan ER, Raj A, Koloski NA, Fletcher L, Morrison M, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut* 2016 Aug 03 published online first.
- 17.Aro P, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94-100.
- 18.Liebrechts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzl S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;132:913-20.
- 19.Chang JY, Locke GR 3rd, McNally MA, Halder SL, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Impact of functional gastrointestinal disorders on survival in the community. *Am J Gastroenterol* 2010;105:822-32.
- 20.Arroll B, Goodyear-Smith F, Kerse N, Fishman T, Gunn J. Effect of the addition of a “help” question to two screening questions on specificity for diagnosis of depression in general practice: diagnostic validity study. *BMJ* 2005;331:884.
- 21.Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M, Holtmann G, Wishart JM, Jones KL, et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2613-23.
- 22.Volta U, Caio G, Karunaratne TB, Alaedini A, De Giorgio R. Non-coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:9-18.
- 23.Göktaş Z, Köklü S, Dikmen D, Öztürk Ö, Yılmaz B, Asil M, et al. Nutritional habits in functional dyspepsia and its subgroups: a comparative study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:903-7.
- 24.Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015;20:221-33.
- 25.Tack J, Janssen P, Masaoka T, Farré R, Van Oudenhove L. Efficacy of buspirone, a fundus-relaxing drug, in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1239-45.
- 26.Holtmann G, Talley NJ. Herbal medicines for the treatment of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:422-32.
- 27.Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2017;66:411-20.
- 28.Talley NJ, Locke GR, Saito YA, Almazar AE, Bouras EP, Howden CW, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-9.e2.
- 29.Tack J, Ly HG, Carbone F, Vanheel H, Vanuytsel T, Holvoet L, et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:385-92.e4.
- 30.Tan VP, Liu KS, Lam FY, Hung IF, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:767-76.

- 31.Friesen CA, Neilan NA, Schurman JV, Taylor DL, Kearns GL, Abdel-Rahman SM. Montelukast in the treatment of duodenal eosinophilia in children with dyspepsia: effect on eosinophil density and activation in relation to pharmacokinetics. *BMC Gastroenterol* 2009;9:32.