







Antidepresanların Fonksiyonel Üst Gastrointestinal Hastalıkların Tedavisindeki Yeri

Use of Antidepressants for Treating Functional Upper Gastrointestinal Disorders

-  Mukaddes TOZLU^{a,b},
 Bilal TOKA^{a,b},
 Cengiz KARACAER^a,
 Ahmet Tarık EMİNLER^{a,b},
 Aydın Şeref KÖKSAL^{a,b},
 Mustafa İhsan USLAN^{a,b}

^aİç Hastalıkları AD,
^bGastroenteroloji BD,
 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Sakarya, TÜRKİYE

Received: 14.10.2018
 Received in revised form: 01.12.2018
 Accepted: 03.12.2018
 Available online: 04.01.2019

Correspondence:
 Mukaddes TOZLU
 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 İç Hastalıkları AD,
 Gastroenteroloji BD, Sakarya,
 TÜRKİYE/TURKEY
 mukaddes_tozlu@hotmail.com

ÖZET Fonksiyonel üst gastrointestinal hastalıklar ile gastroenteroloji ve dâhiliye pratiğinde sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu hastalıklar; kişilerin sosyal ve aile yaşantısını etkilemekte, azalmış hayat kalitesi ve artmış sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların patogenezinde; periferik mekanizmaların yanında, santral mekanizmalar da rol oynamaktadır. Beyin ile bağırsak arasındaki bu ilişkide görev alan nörotransmitter ve reseptörler fonksiyonel hastalıkların tedavisinde hedef hâline gelmiş ve psikotrop ilaçlar fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yerini almıştır. Bu çalışmada; fonksiyonel üst gastrointestinal hastalıklarının tanımı, tanı kriterleri ve tedavi seçeneklerinin güncel literatür verileri ışığında özetlenmesi ve mevcut kanıtlar ve gözlemler çerçevesinde bu hastalara yaklaşım ve uygun antidepresan seçiminde rehber olması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel üst gastrointestinal hastalıklar; antidepresan

ABSTRACT Functional upper gastrointestinal disorders are very common both in gastroenterology and internal medicine practice. They are associated with significant distress in social and family lives of subjects, reduced quality of life, and increased health care costs. Abnormal peripheral sensitization and central processing are considered in the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders (FGID). Psychotropic agents are increasingly used for treatment of FGIDs, now recognized as disorders of gut-brain interaction. However, the available evidence and guidance for the use of psychotropic agents in these conditions are limited. We aimed to summarize current concepts on definition, diagnosis, and treatment options for FGIDs and to provide recommendations for the management of these patients and the choice of appropriate antidepressants.

Keywords: Functional upper gastrointestinal disorders; antidepressant

Türkiye’de antidepresan tüketimi 2000 yılından beri belirgin şekilde artmıştır ve bu artış psikiyatrik hastalıklardaki artış oranının üzerindedir.¹ Ancak; antidepresan ilaçların genellikle gastroenteroloji uzmanlarının ilgi alanının dışında kalması, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda antidepresanların kullanılması ile ilgili yeterli verinin bulunmaması, yan etki profilleri hakkındaki olumsuz kanaatler ve nihayetinde gastroenteroloji uzmanı tarafından reçete edilen bir kutunun üzerinde antidepresan yazmasının hasta-hekim iletişimine getirdiği ek yük nedeni ile gastroenteroloji uzmanlarının antidepresan ilaç kullanımındaki artışa katkı sağladıklarını söylemek çok zordur.

Bu çalışmada, antidepresanların etki mekanizmaları ve fonksiyonel üst gastrointestinal hastalıklarda uygun antidepresan seçimi ile bu konudaki literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların oluşumunda hem periferik hem de santral mekanizmalar rol oynamaktadır ve sistem beyin-bağırsak aksı üzerinden çalışmaktadır. Beyin-bağırsak aksı; santral sinir sistemi (SSS) ve gastrointestinal traktustaki enterik sinir sisteminin birbirleri ile olan bağlantılarından oluşmaktadır. SSS'yi etkileyen faktörler, nörotransmitterler üzerinden gastrointestinal sistem (GİS)'de tüm fonksiyonları etkileyebilmektedir. Bunun tersi de doğrudur. GİS'deki fonksiyon bozuklukları veya hastalıklar mental fonksiyonları etkileyebilmektedir.² Bu eksen de parasempatik sistemin en önemli mediyatörü ve GİS'de gerek motilite gerek sekresyon fonksiyonlarının en önemli uyarıcı asetilkolindir. Serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi biyojenik aminler ise sempatik sinir sisteminin mediyatörleridir ve GİS fonksiyonlarının denge ve düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar. Merkezi olarak da duygudurum, davranış ve ağrı düzenleyici rol oynamaktadırlar.

Bu yollardaki nörotransmitterler ve reseptörlerinin rolü, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kendilerini hedef hâline getirmiştir ve psikotrop ilaçlar fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yerini almıştır. Bu ajanlar, eşlik eden anksiyete ve çeşitli stres durumlarının azaltılmasında, varsa majör psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, düşük dozlarda kullanıldığında viseral ağrı uyarılarının azaltılması, motilitenin düzenlenmesi ve semptomlara yönelik olarak

iştah açıcı ya da antiemetik özelliklerinden yararlanılması amacıyla kullanılmaktadırlar.³

ANTİDEPRESAN VE PSİKOTROP İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Gastroenterolojide kullanılan antidepresan ve psikotrop ilaçlar; ya nörotransmitter reseptörleri ya da taşıyıcılar üzerinden etkilidirler (Tablo 1). Taşıyıcılar nörotransmitterlerin nörona geri alınımını sağlamaktadır. Nöronlar tarafından salınan ana monoamin nörotransmitterler; serotonin, norepinefrin ve dopamindir. Taşıyıcı proteinlerin inhibe edilmesi nörotransmitterlerin sinaptik aralıkta düzeylerini artırmaktadır. Tüm selektif serotonin geri alım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)], serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri [serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)] ve daha az ölçüde trisiklik antidepresan [tricyclic antidepressant (TCA)] ilaçlar serotonin taşıyıcı proteini bloke etmektedirler. SNRI ve TCA'lar norepinefrin taşıyıcı proteinini de bloke etmektedir.⁴ SSS'de serotonin düzeylerinin artışı, majör depresyon ve çeşitli anksiyete bozukluklarının tedavisinde rol oynamaktadır. Fakat aynı zamanda bulantı ve ishale neden olabilmektedir. Noradrenalin artışı ise antidepresan etki yanında analjezik etki sağlamaktadır. Semptomatik etkileri nedeni ile ağız kuruluğu, terleme ve kabızlık yapabilmektedir.

TABLO 1: Gastroenterolojide kullanılan antidepresan ve psikotrop ilaçlar.

Genel ve jenerik isim	Jenerik isim	Örnek ticari isim	Genel ve jenerik isim	Örnek ticari isim
TCA			SSRI	
	Amitriptilin	Laroxyl	Sitalopram	Cipram
	Desipramin	Desipram	Escitalopram	Cipralax
	İmipramin	Tofranil	Fluoksetin	Prozac
SNRI			Klasik antipsikotik	
	Duloksetin	Cymbalta	Paroksetin	Paxil
	Venlafaksin	Efexor	Sertralin	Lustral
Diğer			Sülpirid	
	Buspiron	Buspon	Atipik antipsikotikler	
	Trazodon	Desyrel	Olanzapin	Zyprexa
	Mirtazapin	Remeron	Ketiapin	Seroquel

TCA: Trisiklik antidepresanlar; **SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri; **SNRI:** Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri.

Psikotrop ilaçların nörotransmitter reseptörleri üzerinden olan etkileri dopamin ve serotonin reseptörleri ile ilişkilidir. Dopamin reseptörlerinin inhibisyonu antipsikotik etkiden sorumludur ve antiemetiktir, fakat aynı zamanda ekstrapiramidal yan etkilere yol açabilmektedir. Yeni nesil antipsikotikler 5HT_{2A} reseptörünü inhibe etmekte ve ekstrapiramidal yan etki oluşturmadan antipsikotik etki oluşturmaktadır. Trazodon, 5HT_{2A} reseptörünü inhibe eden ve sedatif etkileri belirgin atipik bir antidepresandır. Buspiron ise bir 5HT₁ reseptör agonistidir. 5HT₁ reseptörünün uyarılması anksiyolitik ve antidepresan etki göstermektedir. Mide kompliyansını ve fundik akomodasyonu iyileştirmektedir.⁵ 5HT₃ reseptörünün inhibisyonu kronik bulantıda etkilidir. Mirtazapin ve olanzapin 5HT₃ reseptörünü inhibe etmektedir.⁵ Bunun yanında mirtazapin alfa₂ adrenerejik presinaptik reseptörü bloke ederek serotonin ve norepinefrin nörotransmisyonunu artırmaktadır.⁴

Psikotrop ilaçların bir kısmının histaminik ve muskarinik reseptörlere afiniteleri yan etkilerinden sorumludur. Tüm TCA'lar ve paroksetin M₁ inhibisyonu ile antikolinerejik etki göstererek konstipasyon ve ağız kuruluğuna neden olabilmektedir. Tüm TCA'lar ve çoğu antipsikotikler, histamin H₁ reseptörlerinde inhibisyon yaparak sedasyon ve kilo alımına neden olabilmektedir.

FONKSİYONEL ÜST GİS HASTALIKLARI

i) Fonksiyonel özofagus hastalıkları

Fonksiyonel üst GİS hastalıkları, fonksiyonel özofagus hastalıkları ve fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar olmak üzere iki kategoride incelenebilmektedir. Fonksiyonel özofagus hastalıkları Roma sınıflamasına göre; fonksiyonel göğüs ağrısı, fonksiyonel yanma, hipersensitiv özofagus, globus ve fonksiyonel disfaji olarak kategorize edilmiştir.⁶ Gastroduodenal hastalıklar ise fonksiyonel dispepsi, geçirtili bozuklukları, bulantı ve kusma bozuklukları ve ruminasyon sendromu olarak sınıflandırılmıştır.⁷

Fonksiyonel göğüs ağrısı; haftada en az bir kez olan, kardiyak nedenlerin dışlandığı, retrosternal yanma ve disfajinin eşlik etmediği, gastroözofageal

reflü hastalığı (GÖRH) ve eozinofilik özofajitin (EoE) dışlandığı, özofagusun majör motilite bozukluklarının (akalazya, özofagogastrik bölge çıkış obstrüksiyonu, distal özofageal spazm, hipertansif özofagus, aperistaltizm) olmadığı kronik göğüs ağrısını tanımlamaktadır. Bu tanımlamaya göre, öncelikle kardiyolojik değerlendirme ile göğüs ağrısı ile ilişkili koroner arter hastalığı dışlandıktan sonra, göğüs ağrısını tetikleyen GÖRH'nin yüksek prevalansı nedeni ile kısa dönem yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi yapılmaktadır.⁸ Yanıt olmayan hastalarda endoskopik olarak mekanik olay, eroziv özofajit ve EoE dışlanmaktadır. İmpedans-pH ile reflü kanıtı, manometri ile de majör motilite bozuklukları yoksa hasta fonksiyonel göğüs ağrısı olarak kabul edilmektedir. Bu aşamada, tedavi önemli ölçüde ağrıyı modüle eden ilaçlara yönelmiştir. Birinci seçenek olarak antidepresanlar tercih edilmektedir.⁹ Farklı kategorilerden antidepresanlar seçilebilmektedir. SSRI ağırlı modülasyonunda etkili olmamakla birlikte; bu hastalarda panik bozukluk, somatizasyon ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik tanı oranları yüksek olduğundan, çalışmalarda etkin bulunmuştur.

Fonksiyonel göğüs ağrısında SSRI etkinliği ile ilgili çalışma olmamakla birlikte, nonkardiyak göğüs ağrısında sertralin ile az sayıda hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, hastaların göğüs ağrısı skorlarında anlamlı azalma saptanmıştır.¹⁰ Fonksiyonel göğüs ağrısında bir TCA olan amitriptilin denenmiş, PPI yanıtsız hastalarda tek doz PPI tedavisine düşük doz TCA eklenmesi, çift doz PPI tedavisine göre semptom skorlarında daha üstün bulunmuştur. Yanıt oranları TCA eklenen grupta %70 iken, çift doz PPI alan grupta %26 olarak saptanmıştır.¹¹ SNRI grubundan venlafaksin ile yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; fonksiyonel göğüs ağrısında 75 mg venlafaksine yanıt oranı %52 bulunmuştur.¹²

Fonksiyonel yanma; haftada en az iki kez olan GÖRH, EoE ve özofagusun majör motilite bozukluklarının dışlandığı, optimal antisekretuar tedaviye yanıtsız, kronik retrosternal yanmayı tanımlamaktadır. **Hipersensitiv özofagustan** farkı semptom-reflü ilişkisinin gösterilememesidir.⁶

Fonksiyonel yanmada bir SSRI olan flouksetinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir.¹³ Hipersensitiv özofagusta denenmedi ise çift doz PPI denenebilmektedir. Fakat zayıf asit ve nonasit reflü ilişkili semptomu olan hastalar genellikle PPI dirençlidir. Tedavide etkin olan SSRI, SNRI ve gabapentenoïdleri içeren ağrı modölatörleridir. Pregabalinin viseral duyarlılığı azalttığına dair deneysel çalışmalar mevcuttur.¹⁴ Hipersensitiv özofaguslu hastalarda, 6 ay 20 mg sitalopram tedavisinin etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada; özofagusta balon distansiyonuna imipramin ile özofageal ağrı algısında azalma saptanmış, fakat plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise 8 hafta imipramin tedavisi ile fonksiyonel yanma ve hipersensitiv özofagus semptomlarında anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır.^{16,17}

Globus; haftada en az bir kez olan, sürekli veya aralıklı, ağrısız, fizik muayene, laringoskopi veya endoskopi ile saptanan, herhangi bir yapısal lezyon olmadan boğazda bir kitle veya yabancı cisim hissi olarak tanımlanmaktadır. Yemekler arasında olmalı, disfaji veya odinofaji olmamalı ve servikal özofagusta inlet patch bulunmamalıdır. GÖRH, EoE ve özofagusun majör motilite bozuklukları dışlanmalıdır. **Fonksiyonel disfaji** ise semptomları açıklayacak yapısal, mukozal veya motor anormallik olmadan, yutma eylemi sırasında zorlanma hissi olarak tanımlanmaktadır.⁶ Globusta orofaringeal değerlendirme sonrası patoloji yoksa reflüye yönelik ampirik tedavi uygulanmaktadır. Yanıtsız hastalarda yapılan endoskopi, impedans ve manometrik incelemede patoloji saptanamaz ise globus tanısı konmaktadır. Bu hastalarda tedavinin temeli hastaya güvence vermek ve durumun açıklanmasıdır. TCA'ların PPI ile karşılaştırıldığı çalışmada, 4 hafta süreli amitriptilin 3. günde başlayan bir klinik yanıt oluşturmuştur.¹⁸ SSRI tedavisi çift doz PPI ve düşük doz amitriptilinden daha etkin bulunmuştur.¹⁹ Tedavi sonrası uzun süreli takipte nüks oranları da SSRI alanlarda daha düşük saptanmıştır.²⁰ Fonksiyonel disfajide antidepresanların kullanılması ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Buji uygulaması rutinde saptanamamış membran ve halkaların tedavisinde etkili olabilmektedir.²¹

ii) Fonksiyonel gastroduodenal hastalıklar

Roma IV tanı kriterlerine göre **fonksiyonel dispepsi**; postprandiyal dolgunluk, erken doyma, epigastrik ağrı ve epigastrik yanma semptomlarından bir veya daha fazlasının bulunması ve semptomları açıklayacak organik, sistemik veya metabolik hastalık bulunmaması ile karakterizedir. Postprandiyal dolgunluk ve erken doyma postprandiyal distres sendromu (PDS)'nu, epigastrik ağrı ve yanma ise epigastrik ağrı sendromu (EPS)'nu oluşturmaktadır.⁷ Dispeptik yakınmaları olan hastada, öykü ile alarm semptomları yoksa, *Helicobacter pylori* "test ve tedavi" veya ampirik PPI tedavisinden sonra yanıtsız ise endoskopi yapılmakta ve altta yatan organik bir patoloji saptanamazsa fonksiyonel dispepsi tanısı konmaktadır. EPS ile PDS çoğu zaman birbiriyle örtüştüğünden PPI ve prokinetikler ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Psikotrop ve özellikle antidepresan ilaçlar ikinci tercih olarak dispepsi tedavisinde yerini almaktadır.

Fonksiyonel dispepsili hastaların patofizyolojisinde; viseral duyarlılıkta artış, gıdalarla oluşan fundus relaksasyonunun gerçekleşmemesi, gıdaların öğütülmesinde rol oynayan antral motilitede bozukluk öne sürülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalar birçok psikotrop ilacın viseral hipersensitivite, akomodasyon ve gastrik boşalmada etkili olduğunu göstermiştir.^{22,23} Ancak yapılan bir meta-analizde, fonksiyonel dispepsili hastalarda, psikotrop ilaçlardan sadece TCA (amitriptilin ve imipramin) ve antipsikotiklerin (sülpirid ve levosülpirid) etkili olduğu gösterilmiştir.²⁴ TCA için tedaviden fayda gören bir hasta için ilaç kullanması gereken hasta sayısı altı olarak bulunmuştur. Fonksiyonel dispepside düşük doz sülpirid anksiyolitik etkisi nedeni ile bir dönem kullanılmışsa da ciddi galaktore yan etkisi sebebiyle artık tercih edilmemektedir. Antipsikotik ilaçlar özellikle postprandiyal distres, bulantı ve geğirtide, TCA ise özellikle gastroparezisi olmayan hastalarda epigastrik ağrıda etkin bulunmuştur.^{25,26} Mirtazapin erken doyma ve gıda toleransında etkilidir, bulantı-kusma ve kilo kaybı olan PDS hastalarında da iyi bir seçenektir.⁵

Bulantı ve kusma sendromları; kronik bulantı ve kusma sendromu ile siklik kusma sendromundan

oluşmaktadır.⁷ Haftada en az 1 gün bulantı ve/veya haftada 1 veya daha fazla olan kusma durumunda, yeme bozukluğu, istemli kusma, regürjitasyon, ru-minasyon dışlanırsa ve üst endoskopi dâhil yapılan rutin incelemeler ile obstrüktif, sistemik ve santral nedenler dışlanırsa kronik bulantı ve kusma sendromu olarak tanımlanmaktadır. Siklik kusmada ise başlangıcı ve süresi her seferinde aynı özellikleri gösteren periyodik kusma atakları mevcuttur. Ataklar ani başlangıçlıdır ve ortalama 5-6 gün sürmektedir. Son 1 yıl içerisinde aralarında en az 1 hafta olan, en az 3 atak (ikisi son 6 ayda) olmalıdır. Ataklar arasında kusma yoktur. Genellikle atakları stres, uykusuzluk, gıdalar ve ilaçlar tetiklemektedir. Hastaların 2/3'ünde karın ağrısı da eşlik etmekte ve yatış gerektirecek kadar şiddetli semptomlar olabilmektedir.

Kronik bulantı ve kusmanın ayırıcı tanısında; organik ve metabolik nedenleri ayırt etmek kolay olabilmektedir, ancak psikojenik nedenleri fonksiyonel nedenlerden veya gastropareziye neden olan motilite bozukluklarından ayırt etmek zordur. Çünkü önemli örtüşmeler göstermektedirler. Örneğin; fonksiyonel bulantı kusması olan hastaların %30-50'sinde mide boşalma testinde gecikme mevcuttur.²⁷ Bu nedenle gastroparezi ve kronik intestinal psödoobstrüksiyon gibi motilite bozuklukları için mide boşalması ve antroduodenal manometri gibi ileri tetkikler, antidepresan tedaviye yanıtız hastalarda düşünülmelidir. Bu hasta grubunda antiemetikler denenebilmektedir, ancak genellikle etkisizdir. Siklik kusma sendromunda akut atak tedavi edildikten sonra antidepresanların yeri pro-

filaksidedir. Bunlara yanıtız hastalarda bazı anti-epileptikler ikinci seçenek olarak etkili bulunmuştur.²⁸

Bulantı ve kusma sendromundaki yayınlara çoğu retrospektif değerlendirme ve vaka serilerinden oluşmaktadır. Siklik kusma ve kronik bulantı kusma semptomu olan hastaların değerlendirilmesinde, TCA ile kısmi ve tam yanıt oranı sırasıyla %84 ve %51 olarak bulunmuştur.²⁹ Başka bir retrospektif değerlendirmede, psikotrop ilaçların hastaların 2/3'ünde en azından orta düzeyde bir iyilik sağladığı gösterilmiştir. Bu seride hastaların çoğunu TCA alan hastalar oluşturmakla birlikte, TCA dışındaki ilaçlarda da (SSRI, SNRI, anti-epileptik ajanlar, tetrasiklik antidepresan, buspiron) benzer etki saptanmıştır.²⁷ Ülkemizde çocuk ve ergen psikiyatristlerinin yayımladığı bir vaka serisinde; kronik bulantı kusma ve siklik kusma sendromu olan 8 hastada, mirtazapin tüm hastalarda tam ya da önemli iyileşme sağlamıştır.³⁰

SONUÇ

Fonksiyonel üst GIS hastalıklarında antidepresan ilaçlar, periferik etkili ilaçlara yanıt vermeyen durumlarda ikinci seçenek ilaçlardır. Fonksiyonel üst GIS hastalıklarında antidepresan ve psikotrop ilaç seçimleri ile ilgili bir özet, mevcut kanıtlar ve gözlemler çerçevesinde **Tablo 2**'de görülmektedir. İlaç seçimleri, etkinlik yanında yan etki ve hastada eşlik eden diğer semptomlara göre de yapılmalıdır.

Fonksiyonel hastalarda bazen psikiyatrik değerlendirme de gerekli olabilmektedir. Gastroente-

TABLO 2: Fonksiyonel üst GIS hastalıklarında antidepresan ve psikotrop ilaç seçimi.

Sendrom	Seçenekler	Uygun olmayanlar
I Fonksiyonel göğüs ağrısı	SNRI, TCA, SSRI	
II Hipersensitiv özofagus	SSRI	
III Globus	SSRI, TCA	
IV Fonksiyonel dispepsi	TCA (EPS), mirtazapin (PDS)	
V Bulantı ve kusma sendromları	TCA, mirtazapin	SSRI, SNRI
Kabızlık		Paroksetin, TCA
Uykusuzluk	Ketiapin, mirtazapin, trazodon	Sertralin, fluoksetin
Letarji	Sertralin, fluoksetin	Mirtazapin, trazodon, TCA

TCA: Trisiklik antidepresanlar; **SSRI:** Selektif serotonin geri alım inhibitörleri; **SNRI:** Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri.

roloji pratiğinde fonksiyonel GIS hastalarında sıklıkla fobi, postravmatik stres, yaygın anksiyete bozukluğu, somatoform bozukluklar, panik vs. gibi anksiyete bozukluklarına rastlanmaktadır. Dolayısıyla fonksiyonel GIS hastalıklarında tercih edilen psikotrop ilaçlar ve antidepresanların anksiyete bozukluklarının tedavisinde de yarar sağlayacağı açıktır. Ancak, psikotrop ve antidepresan tedavilere yanıtız hastalar psikiyatri ile konsülte edilmelidir. Majör psikiyatrik hastalıklar (majör depresyon, bipolar bozukluk, psikoz) ise baştan itibaren psikiyatrik takip ve tedavi gerektiren hasta grubudur.

Fonksiyonel üst GIS hastalıklarında psikotrop ilaç tercihleri küçük çaptaki az sayıda çalışma ve bireysel deneyimlere dayanmaktadır. Bu konudaki çalışmalar yetersizdir. Ayrıca, çalışmalarda sonlanım olarak genellikle global semptom skorları kullanılmaktadır. Ancak etkinliğin değerlendirilmesi için çalışmalarda baskın semptomların sonlanım olarak alınması, hedefe yönelik daha doğru sonuçlar almamızı sağlayabilmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Mukaddes Tozlu; **Tasarım:** Bilal Toka; **Denetleme/Danışmanlık:** Cengiz Koracaer; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ahmet Tarık Eminler; **Analiz ve/veya Yorum:** Mustafa İhsan Uslan; **Kaynak Taraması:** Mukaddes Tozlu; **Makalenin Yazımı:** Bilal Toka; **Eleştirel İnceleme:** Cengiz Karacaer; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ahmet Tarık Eminler; **Malzemeler:** Aydın Şeref Köksal; **Diğer:** Mustafa İhsan Uslan.

KAYNAKLAR

1. Aydın N, Cetin M, Kurt E, Savas H, Acikel C, Kilic S, et al. A report by Turkish association for psychopharmacology on the psychotropic drug usage in Turkey and medical, ethical and economical consequences of current applications. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 2013;23(4):390-402. [Crossref]
2. Drossman DA. Biopsychosocial issues in gastroenterology. In: Feldman M, Lawrence S, Lawrence JB, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.349-62.
3. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1355-67. [Crossref] [PubMed]
4. Sobin WH, Heinrich TW, Drossman DA. Central neuromodulators for treating functional GI disorders: a primer. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):693-702. [Crossref] [PubMed]
5. 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(3):385-92. e4.
6. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1368-79. [Crossref] [PubMed]
7. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92. [Crossref] [PubMed]
8. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*. 1998;115(1):42-9. [Crossref]
9. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders -no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):603-10. [Crossref] [PubMed]
10. Varia I, Logue E, O'Connor C, Newby K, Wagner HR, Davenport C, et al. Randomized trial of sertraline in patients with unexplained chest pain of noncardiac origin. *Am Heart J*. 2000;140(3):367-72. [Crossref] [PubMed]
11. Park SW, Lee H, Lee HJ, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Low-dose amitriptyline combined with proton pump inhibitor for functional chest pain. *World J Gastroenterol*. 2013;19(30):4958-65. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Lee H, Kim JH, Min BH, Lee JH, Son HJ, Kim JJ, et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1504-12. [Crossref] [PubMed]
13. Ostovaneh MR, Saeidi B, Hajifathalian K, Farrokhi-Khajeh-Pasha Y, Fotouhi A, Mirbagheri SS, et al. Comparing omeprazole with fluoxetine for treatment of patients with heartburn and normal endoscopy who failed once daily proton pump inhibitors: double-blind placebo-controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(5):670-8. [Crossref] [PubMed]
14. Chua YC, Ng KS, Sharma A, Jafari J, Surguy S, Yazaki E, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates the development of acid-induced oesophageal hypersensitivity in healthy volunteers -a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):319-26. [Crossref] [PubMed]
15. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1662-7. [Crossref] [PubMed]

16. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Imipramine decreases oesophageal pain perception in human male volunteers. *Gut*. 1998;42(6):807-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Limsrivilai J, Charatcharoenwithaya P, Pausawasdi N, Leelakusolvong S. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):217-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. You LQ, Liu J, Jia L, Jiang SM, Wang GQ. Effect of low-dose amitriptyline on globus pharyngeus and its side effects. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7455-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Chen DY, Jia L, Gu X, Jiang SM, Xie HL, Xu J. Comparison of paroxetine and amitriptyline in the treatment of refractory globus pharyngeus. *Dig Liver Dis*. 2016;48(9):1012-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Zhou WC, Jia L, Chen DY, Liu Y, Liu J, Jiang SM, et al. The effects of paroxetine and amitriptyline on the upper esophageal sphincter (UES) pressure and its natural history in globus pharyngeus. *Dig Liver Dis*. 2017;49(7):757-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Colon VJ, Young MA, Ramirez FC. The short- and long-term efficacy of empirical esophageal dilation in patients with nonobstructive dysphagia: a prospective, randomized study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):910-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin re-uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(4):603-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, Pensi MO, Vanasia M, Morelli A. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(3):613-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Song CW, Chun HJ, Kim CD, Ryu HS, Choe JG, Hyun JH. Effects of levosulpiride in patients with functional dyspepsia accompanied by delayed gastric emptying. *Korean J Intern Med*. 1998;13(1):15-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. 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(2):340-9.e2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Patel A, Sayuk GS, Kushnir VM, Gyawali CP. Sensory neuromodulators in functional nausea and vomiting: predictors of response. *Postgrad Med J*. 2013;89(1049):131-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Clouse RE, Sayuk GS, Lustman PJ, Prakash C. Zonisamide or levetiracetam for adults with cyclic vomiting syndrome: a case series. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):44-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Prakash C, Lustman PJ, Freedland KE, Clouse RE. Tricyclic antidepressants for functional nausea and vomiting: clinical outcome in 37 patients. *Dig Dis Sci*. 1998;43(9):1951-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Coskun M, Alyanak B. Psychiatric co-morbidity and efficacy of mirtazapine treatment in young subjects with chronic or cyclic vomiting syndromes: a case series. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17(3):305-11. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]