

Fonksiyonel Dispepsi Tıbbi Bir Sorun mu Yoksa Sosyolojik Bir Problem midir?

Sabiye AKBULUT, Burçak KAYHAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Dys, zorluk anlamını; pepsi, ise sindirmek anlamını içermektedir. Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım değişik semptomları içermektedir. Bu semptomların hasta tarafından ifadesindeki zorluklar yanında hekim tarafından anlaşılmasında da güçlükler vardır. Bu nedenle dispepsi tanımındaki zorluklar hala devam etmektedir. Dispepsi bir hastalık olmaktan ziyade semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dispepsi farklı etiolojik faktörlere bağlı gelişmesi sebebiyle bir sendrom olarak tanımlanabilir (1).

Dispeptik semptomlarla (epigastrik ağrı, rahatsızlık hissi, şişkinlik, dolgunluk, bulantı) ile başvuran hastalarda endoskopik ve rutin yapılan incelemeler ile etyolojik bir faktör saptanırsa organik dispepsi, hiçbir şey saptanamaz ise fonksiyonel dispepsi söz konusudur (2). Fakat bu arada şu görüşte akıldan çıkarılmamalıdır, araştırılmamış dispepsilerin hepsi fonksiyonel dispepsi değildir. Fonksiyonel dispepsi literatürde farklı isimlerle de adlandırılmaktadır. Non ülser dispepsi, idiopatik dispepsi, nonorganik dispepsi, endoskopi negatif dispepsi, esansiyel dispepsi, psikojenik dispepsi, epigastrik distress sendromu, olarak farklı adları mevcuttur (3). Fonksiyonel dispepsi tanısı sırasında ayıncı tanıda ekarte edilmesi gerekenler; peptik ülser hastalığı, gastroözofageal reflü, özofajit, kolesistolitiazis, gastroparazi, gastrik kanser ve kronik pankreatittir (4).

Fonksiyonel dispepsinin alt grupları:

- Dismotilite benzeri: Bulantı, kusma, şişkinlik, erken doyma, yemek sonrası dolgunluk.
- Ülser benzeri: Predominant semptom lokalize epigastrik ağrıdır.
- Reflü benzeri: Retrosternal yanma, regürjitasyon (bu grubun varlığı halen tartışmalıdır). (Bu grup günümüzde gastroözofageal reflü hastalığı içinde tanımlanmaktadır.)
- Non-spesifik dispepsidir (3).

Dispepsi tarihçesi, 1991'de Roma I Kriterleri, 1999'da Roma II konsensus raporunu (dominant heartburn bulgusu dispepsi dışında tutulur) içermektedir (5). Roma II Kriterleri tablo 1'de sunulmaktadır (5,6).

Dispepsi, görülme sıklığının yüksek olması nedeniyle tüm toplumların sorunudur. Farklı populasyonlarda dispepsi semptomlarının prevalansı farklıdır. İngiltere % 41, Norveç % 28, İsveç % 26, Japonya % 13, Avustralya % 34, Almanya % 29, ABD % 26, Türkiye % 30 ve Danimarka'da yıllık insidans % 3.4 olarak belirlenmiştir (3,7). Batı toplumlarında fonksiyonel dispepsi prevalansı % 21-25 civarındadır (8).

Tablo 1. Roma II kriterleri (6)

| Fonksiyonel dispepsi'nin tanı kriterleri (Roma II) |
|---|
| Birbirini takip eden 12 aylık bir süre içinde, birbirini izleyen 12 hafta olması gerekmeden 12 haftalık süre içinde; |
| 1. Sürekli veya tekrarlayan dispepsi (batın üst-orta kısmında ağrı veya rahatsızlık hissi) |
| 2. Semptomları açıklayabilecek organik hastalığın bulunmaması (üst gastrointestinal endoskopisi dahil) |
| 3- Dispepsinin defekasyon ile geçmemesi, defekasyon sıklığında artma veya dışkı şeklinde değişiklik ile ilişkisinin olmaması, bu sorununda irritabl barsak sendromu ile ilişkisi olmaması gereklidir. |

Erişkinlerde çok yaygındır. Prevalans çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Nedeni ise:

1. Çalışılan topluluk tipi (hastalar ve genel popülasyonu),
2. Çalışma tipi (soru cevap ve karşılıklı görüşme),
3. İzlem süresinin uzunluğu,
4. Dispepsi tanımının genişliği ve değişkenliği (GÖRH semptomları eklenince prevalans belirgin artıyor).

3-12 aylık sürelerde Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da yapılan çalışmalar toplu olarak incelendiğinde sık tekrarlayan dispepsi yıllık ortalama % 25 iken (% 8-54), 'heartburn' (göğüs yangısı) dispeptik şikayetler eklenirse prevalans % 40'ın üstüne çıkmaktadır. Çalışmalar incelendiğinde fonksiyonel dispepside 'heartburn' şikayeti olanların proton pompa inhibitörleri tedavisine, 'heartburn' şikayeti olmayana göre daha iyi cevap vermesi gerçekte GÖRH (gastroözofageal reflü hastalığı) tanıları büyük bir hasta grubunun baştaki erken bulgularla fonksiyonel dispepsi sanılmasına bağlanmıştır. Bu sebepten reflü benzeri fonksiyonel dispepsi, halen bazı araştırmacılar tarafından kabul edilmemektedir (2).

Longitudinal çalışmalar; dispeptik semptomlar birçok toplumda ısrarla veya sık tekrar etme eğilimi göstermektedir. Toplum içinde dispepsi yıllık yeni oluşma % 10'dur, bunların 1/3'ünde şikayetler kendiliğinden çözülmektedir (4, 9, 10). Genç ve orta yaşta hastalık kadın cinsinde belirginken, kadın erkek farkı ilerleyen yaş ile sürpriz olarak azalmaktadır (4, 9, 11).

Kadın prevalansın yüksekliği çalışmalarda derinlemesine araştırıldığında fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların incelemesinde kültürel faktörlerin ve çalışma metodolojisinin çalışmayı yönlendir-

diği gösterilmiştir. Fonksiyonel dispepsili hastalarda, sağlık bağımlı yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmalar derinlemesine incelendiğinde psikososyal faktörlerin (toplumsal olarak erken yaşamsal belirtiler, ağrı ve kronik stres gibi visseral bağlantılı semptomlar vb) ana belirleyici olduğu tesbit edilmiştir (12).

Fonksiyonel dispepsi tanımında; yapısal bir bozukluk tesbit edilmemesine karşın % 25-40 fonksiyonel dispepsi tanısı almış hastada gastrik boşalımda motilite çalışmalar ile anormallik tesbit edilmiştir (2). Fonksiyonel dispepsi etyopatogenezinde bir çok faktör (mide asit sekresyonu, gastro-duodenal dismotilite, visseral hipersensitivite, stres, psikolojik faktörler, *H pylori* [Hp] enfeksiyonu) ileri sürülmüşse de hala net değildir. Hastaların bir kısmında Hp eradikasyonunun semptom skorlarında azalmaya neden olması nedeniyle birçok araştırmacı Hp ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir. *H pylori* enfeksiyonunun neden olduğu kronik inflamasyonun ve açığa çıkan inflamatuvar mediatörlerin; mide asit sekresyonu, gastrik motiliteyi, visseral hiperestezi ve ağrı algılama eşliğini düşürerek etkili olabileceğini düşündüren veri mevcuttur. Yapılan birçok araştırma Hp'nin fonksiyonel dispepsi için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (13).

Dispeptik semptomlarla ilk kez başvuran olgular 45-50 yaşın altında ve alarm semptomları (14) (kilo kaybı, anemi, disfaji, odinofaji, ateş, devamlı kusma, ailesel kanser hikayesi, gastro-intestinal kanama bulgusu, organomegali, karında kitle, sarılık, NSAİ ilaç kullanım öyküsü) yoksa ve yaşadığı ülkede Hp prevalansı % 20'den yüksekse Hp pozitif olgularda eradikasyon tedavisi önerilmektedir. Yapılan birçok araştırma böyle bir yaklaşımın hem ekonomik, hem de etkin olduğunu ortaya koymuştur. Ekim 2004 Cochrane veri çalışmalarında fonksiyonel dispepsili hastalarda Hp eradikasyonunun dispepsi tedavisi üzerine faydası % 8 olarak tesbit edilmiştir. Bu arada, bugüne kadar ki çalışmalar incelenip, tekrar Cochrane veri çalışmalar ile değerlendirildiğinde kabul edilen fonksiyonel dispepsi sebebinin % 10'unun peptik ülserle bağlı olduğunu göstermiştir (15). Buradan da, yapılan ve tanımlanan fonksiyonel dispepsi çalışmalarında tanımlamanın tekrar düzenlenmesi, çalışmaların tekrar gözden geçirilmesi ve buna yönelik prevalansın tekrar değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

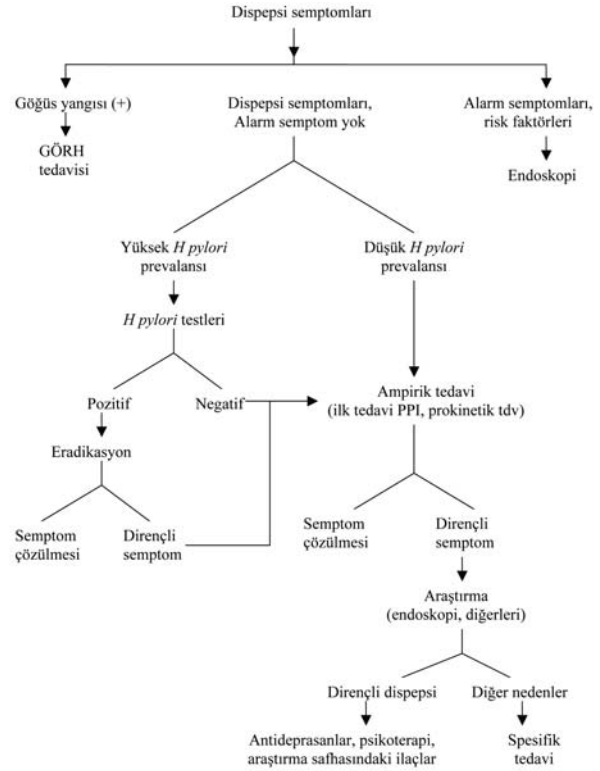
Çalışmalar incelendiğinde fonksiyonel dispepside en önemli tarama yöntemi soru-cevap şeklindeki testlerdir. Dispepsi semptomlarının değerlendirilmesinde 12 adet tek yönlü soru-cevap şeklinde değerlendirme yöntemi vardır (16-32). Günümüzde dispepsi semptomlarının değerlendirilmesinde en sık tercih edilen çalışma çok yönlü soru-cevap değerlendirmesi biçimindedir ve en çok kullanılanı Glasgow dispepsi skorlama sistemidir (Tablo 2) (33, 34).

Fonksiyonel dispepsi kronik seyirlidir. Bir yıl içinde üç aydan daha uzun süren üst epigastrik bölgede rahatsızlık hissi, ağrı veya bulantı ile karakterizedir. Bunların dışında erken doyma, postprandial ağrı, rahatsızlık hissi, şişkinlik, bulantı, dolgunluk hissi, gurultu, regürjitasyon diğer semptomlardır (35-39).

Genel popülasyonda en sık görülen semptomlar şişkinlik, erken doyma, epigastrik ağrı ve bulantıdır. Geçirme, kannda gurultu hissi ve sternum arkasında yanma hissi ve 'heartburn' daha az görülen diğer semptomlardır (40,41). Bu semptomların herhangi bir organik nedene bağlı olmadığı düşünülse de; literatür çalışmalarında fonksiyonel dispepsi semptomları ile mide boşalmasında gecikme arasında yedi çalışmada (42-48) korelasyon bulunamamışken; üç çalışmada (35, 39, 49) korelasyon bulunmuştur. Bu semptomların hasta tarafından ifadesindeki zorluklar yanında hekim tarafından anlaşılmasında da güçlükler vardır. Dispepsililerde gastrik motilite bozukluğuna yönelik yapılan çalışmalarda motilite bozukluğu oranı ile vücut ağırlığı, yemek öncesi gastrik volüm ve gastrik boşalma hızı ile yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir (50). Bu sebepten bütün olgularda etyopatogenik nedenin bulunmasını izah etmek mümkündür. Bu nedenle dispepsi tanımındaki zorluklar halen devam etmektedir (1).

Fonksiyonel dispepsi ayrıca toplumlara önemli bir ekonomik yükte getirmektedir (51). Sanayileşmiş ülkelerde genel popülasyonun % 25'ini etkileyen bir hastalık olan fonksiyonel dispepsiye, her yıl yeni % 10 oranında dispepsi tanısı alan vaka eklenmektedir. Dispepsili hastaların % 15'ine 3 ay boyunca dispepsiye yönelik medikal araştırma yapılmış. Genel tıbbi muayene sırasında gastrointestinal sistem yakınmalarının % 40-70'ini ve muayenehanelerde randevulu hastaların % 7'sini dispepsinin oluşturduğu tesbit edilmiştir (4,52,53). Dispepsili hastaların ancak 1/2'si bu semptomlara yönelik

tıbbi yardım aramaktadır. Bu da hastalığın başladığı ilk 6 aydadır. Hastaların 1/4'ü ise doktor olmayan diyetisyenler, akupunkturcular vb'lerden yardım istemektedir. Bu da bu hastalığın halen tıp dışı ciddi bir rant olduğu gerçeğini ispatlamaktadır (4,54). Bu sebepten, şekil 1'deki algoritmanın bu



Şekil 1. Dispepsi yaklaşım algoritması (6)

hastalığa yaklaşımda önemli olduğunu düşünmekteyiz (6).

Dispepsi hasta yaşam kalitesini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu da sanayileşmiş toplumlarda ciddi bir maliyete sebep olmaktadır. Bu maliyet;

A. Direkt tıbbi maliyet

- Doktor muayenesi,
- Tanısal testler,
- İlaçlar

B. İndirekt Maliyet

- Hastanın işyerindeki verimliliği olarak tanımlanabilir.

1995 yılında ABD'de yıllık dispepsi tedavi maliyeti 1.3 milyar dolara malolmuştur (55). Bu maliyete peptik ülser ve GÖRH'de kullanılan ilaçların mali-

Tablo 2. Glasgow dispepsi skorlaması (33, 34)

| | |
|--|-------------|
| A. Dispepsi Semptomlarının Sıklığı | |
| Son 6 ay içinde şikayetleriniz ne sıklıkta oluyor? | |
| | Skor |
| Hiç olmuyor | 0 |
| Sadece bir veya iki gün | 1 |
| Yaklaşık ayda bir gün | 2 |
| Yaklaşık haftada bir gün | 3 |
| Yaklaşık her günün yarısı | 4 |
| Bütün gün | 5 |
| B. Dispepsi Semptomlarının Günlük Normal Aktiviteler Üzerine Etkisi | |
| Bu şikayetleriniz yemek yeme, uyuma ve sosyal yaşam gibi günlük aktivitelerinizi etkiliyor mu? | |
| | Skor |
| Hiç etkilemiyor | 0 |
| Bazen | 1 |
| Devamlı | 2 |
| C. İş Gücü Kaybı (Doktora gitme ve tetkik yaptırma hariç) | |
| Son 6 ayda bu şikayetleriniz nedeniyle kaç gün işe gitmediniz? | |
| | Skor |
| Hayır hep gittim | 0 |
| 1-7 gün gitmedim | 1 |
| 7 günden fazla süre gitmedim | 2 |
| D. Doktora Başvurma | |
| Son 6 ayda bu şikayetleriniz nedeniyle kaç defa doktora başvurduunuz? | |
| | Skor |
| Hayır hiç başvurmam | 0 |
| Sadece bir kez | 1 |
| İki kez veya daha fazla | 2 |
| E. Acil Servise Başvurma | |
| Son altı ayda bu şikayetleriniz nedeniyle acil servise gittiniz mi? (veya eve doktor çağdırdınız mı?) | |
| | Skor |
| Hiç gitmedim | 0 |
| Sadece bir kez gittim | 1 |
| İki kez veya daha fazla gittim | 2 |
| F. Dispepsi İçin Tetkik Yaptırma | |
| Son altı ay içinde bu şikayetleriniz nedeniyle kaç tane tetkik yaptırdınız? | |
| | Skor |
| Hiç yaptırmadım | 0 |
| Bir tane yaptırdım | 1 |
| İki veya daha fazla yaptırdım | 2 |
| G. Dispepsi İçin Tedavi Görme | |
| 1. Bu şikayetleriniz nedeniyle son 6 ayda doktor tavsiyesi olmadan kendi kendinize ne sıklıkta ilaç aldınız? | |
| | Skor |
| Hiç kullanmadım | 0 |
| Haftada birden az kullandım | 1 |
| Haftada birden fazla kullandım | 2 |
| 2. Bu şikayetleriniz nedeniyle son altı ayda doktor önerisiyle ne kadar süreyle ilaç kullandınız? | |
| | Skor |
| Hiç kullanmadım | 0 |
| 1 ay veya daha kısa süreli | 1 |
| 1-3 ay süreyle kullandım | 2 |
| 3 aydan daha fazla süre kullandım | 3 |

(7 kategoride 6 aylık süre içindeki dispepsi semptomları ele alınıyor) Minimum skor: 0, maksimum skor: 20

yeti dahil değildir. ABD'de dispepsinin sağlık sigortasına sisteminde kişi başına maliyeti 431-1183 dolar arasındadır (56).

Bütün bu veriler, dispepsinin tıbbi bir sorun olmasının yanı sıra sosyoekonomik bir sorun olduğu gerçeğinin ortaya çıkarmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Özden A. Dispepsi. Editörler: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Gastroenteroloji, Fersa Matbaacılık Ltd Şti. 2002, sayfa 85-93.
2. Functional Dyspepsia: Current Evidence and Cutting Edge Outcomes, Abstract Book, Palais des congrès de Montréal WCOG 2005.
3. Ulaşoğlu C. Fonksiyonel dispepsi: Semptomlar kompleksine yaklaşım. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri Kurs Kitabı 2004; 77-82.
4. Kenneth M. Dyspepsia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed, Saunders, Philadelphia, Chapter 7.
5. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999; 45(Suppl 2): II37-II42.
6. Tack J, Bisschoos R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. Gastroenterology 2004; 127: 1239-1255.
7. Meineche-Schmidt V, Christensen E. Which dyspepsia patients will benefit from omeprazole treatment? Am J Gastroenterol 2000; 95: 2777-2783.
8. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. Gastroenterology 1992; 102: 1259-1268.
9. Locke R III: Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. Baillieres Clin Gastroenterol 1998; 12: 435.
10. Frank L, Kleinman L, Ganoczy D, et al: Upper gastrointestinal symptoms in North America: Prevalence and relationship to health care utilization and quality of life. Dig Dis Sci 2000; 45: 809.
11. Haqua M, Wyeth J, Stace N, et al. Prevalence, severity and associated features of gastro-esophageal reflux and dyspepsia: A population-based study. N Z Med 2000; 113: 178.
12. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (suppl 7): 31-9.
13. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Conchrane Database Syst Rev 2005; 25(1): CD002096.
14. Talley NJ. Dyspepsia. Gastroenterology 2003; 125: 1219-1226.
15. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Conchrane Database Syst Rev. 2004; 18(4): CD003840.
16. Hu WH, Lam KF, Wong YH, et al. The Hong Kong index of dyspepsia: A validated symptom severity questionnaire for patients with dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol 2002; 17: 545-51.
17. Bisbal-Murrugarra O, Leon-Barua R, Berendson-Seminario R, et al. A new questionnaire for the diagnosis of dyspepsia. Acta Gastroenterol Latinoam 2002; 32: 25-8.
18. Shaw MJ, Talley NJ, Bebe TJ, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 52-7.
19. Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, et al. Quality of the life in patients with endoscopy-negative heartburn: Reliability and sensitivity of disease-specific instruments. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1998-2004.
20. Junghard O, Lauritsen K, Talley NJ, et al. Validation of seven graded diary cards for severity of dyspeptic symptoms in patients with non ulcer dyspepsia. Eur J Surg Suppl 1998; 583: 106-11.
21. Dimenas E, Glise H, Hallerback B, et al. Quality of the life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? Scand J Gastroenterol 1993; 28: 681-7.
22. Svedlund J, Sjodin I, Dotevall G. GSRs-A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 1988; 33: 129-34.
23. Shaw MJ, Beebe TJ, Adlis SA, et al. Reliability and validity of the digestive health status instrument in samples of community, primary care, and gastroenterology patients. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 981-7.
24. Shaw M, Talley NJ, Adlis S, et al. Development of a digestive health status instrument: Tests of scaling assumptions, structure and reliability in a primary care population. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1067-78.
25. Leidy NK, Farup C, Rentz AM, et al. Patient-based assessment in dyspepsia: Development and validation of Dyspepsia Symptom Severity Index (DSSI). Dig Dis Sci 2000; 45: 1172-9.
26. Moayyedi P, Duffett S, Braunholtz D, et al. The Leeds Dyspepsia Questionnaire: A valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1257-62.
27. Buckley MJ, Scanlon C, McGurgan P, et al. A validated dyspepsia symptom score. Ital J Gastroenterol Hepatol 1997; 29: 495-500.
28. Kennedy I, Jones R. Development of a postal health status questionnaire to identify people with dyspepsia in the general population. Scand J Prim Health Care 1995; 13: 243-9.

29. Hobbs FD, Delaney BC, Rowsby M, et al. Effect of helicobacter pylori eradication therapy on dyspeptic symptoms in primary care. *Fam Pract* 1996; 13: 225-8.
30. Veldhuyzen van Zanten SJ, Tytgat KM, Pollak PT, et al. Can severity of symptoms be used as an outcome measure in trials of non-ulcer dyspepsia and Helicobacter pylori associated gastritis? *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 273-9.
31. Dimenas E, Glise H, Hallerback B, et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 681-7.
32. Grotorex R, Thorpe JA. Clinical assessment of gastroesophageal reflux by questionnaire. *Br J Clin Pract* 1983; 37: 133-5.
33. Calvet X, Bustamante E, Montserrat A, et al. Validation of phone interview for follow-up in clinical trials on dyspepsia: Evaluation of the Glasgow Dyspepsia Severity Score and a Likert-scale symptoms test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 949-53.
34. El Omar EM, Banerjee S, Wirtz A, et al. The Glasgow Dyspepsia Severity Score-A tool for the global measurement of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 967-71.
35. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036-1042.
36. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-1352.
37. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121: 526-535.
38. Tack J, Dements I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, Janssens J. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002; 122: 1738-1747.
39. Samelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-788.
40. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: finding from the DIGEST study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2845-2854.
41. Jones MP, Talley NJ, Coulie B, Dubois D, Tack J. Clustering of weight loss with symptoms of functional dyspepsia: a population-based study (abstr). *Gastroenterology* 2003; 124: A390.
42. Wegener M, Borsch G, Schaffstein J, Reuter C, Leverkus F. Frequency of idiopathic gastric stasis and intestinal transit disorders in essential dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 163-168.
43. Jian J, Ducrot F, Ruskone A, Chaussade S, Ramboud JC, Modigliani R, Rain JD, Bernier JJ. Symptomatic, radionuclide and therapeutic assesment of chronic idiopathic dyspepsia. A double-blind placebo-controlled evaluation of cisapride. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 657-664.
44. Talley NJ, Shuter B, McCrudden G, Jones M, Hoschi R, Piper DW. Lack of association between gastric emptying of solids and symptoms in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 625-630.
45. Waldron B, Cullen PT, Kumar R, Smith D, Jankowskik J, Hopwood D, Sutton D, Kennedy N, Campbell FC. Evidence for hypomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study. *Gut* 1991; 32: 246-251.
46. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993; 38: 47-54.
47. Scott AM, Kellow JE, Shuter B, Cowan H, Corbett AM, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP, Hoschi R, Lam SK, et al. Intra-gastric distribution and gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. Lack of influence of symptom subgroups and H. Pylori-associated gastritis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2247-2254.
48. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1422-1428.
49. Peri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, Andriulli A. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of Helicobacter pylori infection and delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2082-2088.
50. Delgado-Aros S, Camilleri M, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, Burton DD. Contribution of gastric volumes and gastric emptying to meal size and postmeal symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 127: 1685-1694.
51. Agreus L, Borgquist L. The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *Pharmacoeconomics* 2002; 20: 347-355.
52. Veldhuyzen van Zanten S, Flok N, Chiba N, et al. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of Helicobacter pylori. *Can Med Assoc J* 2000; 162: S3.
53. Fisher R, Parkman H. Management of nonulcer dyspepsia. *N Eng J Med* 1998; 339: 1376.
54. Westbrook J, McIntosh J, Talley N. Factors associated with consulting medical or non-medical practitioners: An Australian population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1581.
55. Rabeneck L, Wray N, Graham D. Managing dyspepsia: What do we know and what do we need to know? *Am J Gastroenterol* 1998; 168: 507.
56. Levin T, Kunz K, Henke C, et al. Costs of acid-related disorders to a health maintenance organization. *Am J Med* 1997; 103: 520.