

Στρατηγικές αντιμετώπισης της δυσπεψίας βασισμένες στο Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Ευστάθιος Σκληρός

Ορισμός

Διεθνώς έχει καθοριστεί ότι ο όρος «δυσπεψία» σημαίνει την ύπαρξη συνεχούς ή διαλείποντος κοιλιακού άλγους, ή δυσφορίας που αποδίδεται από το γιατρό στο ανώτερο πεπτικό σύστημα. Η ύπαρξη δυσφορίας χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμπτωμάτων όπως η μεταγευματική πληρότητα, η κοιλιακή διάταση, οι ερυγές, ο πρώιμος κορεσμός, η ναυτία και ο εμετός. Ο ορισμός της δυσπεψίας μέχρι πρόσφατα δεν είχε καθοριστεί. Ωστόσο, με την εφαρμογή των κριτηρίων της Ρώμης II αναμένεται να βελτιωθεί τόσο η διάγνωση όσο και η αντιμετώπιση των δυσπεπτικών ασθενών.

Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, γίνεται διαχωρισμός μεταξύ των ασθενών με συμπτώματα γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και αυτών με δυσπεπτικά ενοχλήματα. Ο οπισθοστερνικός καύσος αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, που αποτελεί ανεξάρτητη κλινική οντότητα και δεν συμπεριλαμβάνεται στον ορισμό της δυσπεψίας. Ομοίως, πρέπει να γίνεται διαχωρισμός μεταξύ της δυσπεψίας και του συνδρόμου του ευερέθιστου εντέρου. Έτσι, όταν το κύριο σύμπτωμα είναι ο οπισθοστερνικός καύσος ή κυριαρχούν τα συμπτώματα του ευερέθιστου εντέρου, ακόμα και αν συνυπάρχουν άλλα δυσπεπτικά ενοχλήματα, η διάγνωση δεν

είναι η δυσπεψία. Ωστόσο, οι τρεις αυτές νοσολογικές οντότητες εξακολουθούν να εμφανίζουν ευρεία αλληλοεπικάλυψη στην κλινική πράξη, και τις περισσότερες φορές ο διαχωρισμός αυτός δεν αλλάζει τον τρόπο με τον οποίο οι ιατροί της πρωτοβάθμιας περίθαλψης αντιμετωπίζουν το δυσπεπτικά ασθενή.

Επιδημιολογικές μελέτες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. έδειξαν ότι ο επιπολασμός της δυσπεψίας στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται σε 25-50%. Τα δυσπεπτικά ενοχλήματα μπορεί να επιμένουν ή να παρουσιάζουν περιοδική ύφεση. Στους ασθενείς χωρίς προηγούμενα δυσπεπτικά συμπτώματα, η επίπτωση της δυσπεψίας μπορεί να φτάνει το 10% ανά έτος. Από το σύνολο των ασθενών που ανέφεραν δυσπεπτικά ενοχλήματα η πλειονότητα δεν προσφεύγει για ιατρική βοήθεια, ενώ οι ασθενείς με δυσπεψία αποτελούν το 2-5% των επισκέψεων στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (Π.Φ.Υ.). Από αυτούς, ένα ποσοστό 10% παραπέμπονται σε γαστρεντερολόγους για περαιτέρω έλεγχο. Η συχνότητα της δυσπεψίας είναι λίγο μεγαλύτερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες, ενώ βαθμιαία μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία.

Η διάγνωση της δυσπεψίας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες στην κλινική πράξη, λόγω τόσο της ευρείας αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων της με τα συμπτώματα των άλλων λειτουργικών παθήσεων του γαστρεντερικού συστήματος, όσο και του ασαφούς ορισμού τους από τους ασθενείς. Τα δυσπεπτικά συμπτώματα μπορεί να είναι πρόσφατης έναρξης (new onset dyspepsia), όπως συμβαίνει ενίοτε μετά από μια λοιμώδη γαστρεντερίτιδα ή να είναι μακράς διάρκειας (long standing dyspepsia).

Στην Π.Φ.Υ. ο τυπικός ασθενής με δυσπεψία παρουσιάζεται χωρίς να έχει προηγηθεί προηγούμενος παρακλινικός έλεγχος και κυρίως ενδοσκόπηση (undifferentiated dyspepsia). Έτσι στοιχεία για τη διαφορική διάγνωση της δυσπεψίας προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με δυσπεψία που παραπέμφθηκαν για γαστροσκόπηση. Οι πιο κοινές αναγνωρίσιμες αιτίες δυσπεψίας είναι η οισοφαγίτιδα, το γαστρικό και το δωδεκαδακτυλικό έλκος (Πίνακας 1). Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εμφανίζουν τη λεγόμενη λειτουργική δυσπεψία. Στη λειτουργική δυσπεψία, τα συμπτώματα δεν μπορούν να αποδοθούν σε κάποια οργανική βλάβη ή βιοχημική διαταραχή. Οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που έχουν προταθεί για την ερμηνεία

Πίνακας 1. Ενδοσκοπικά ευρήματα σε ασθενείς με δυσπεψία.

Διάγνωση	Παραπομπές σε Γαστρεντερολογικό Τμήμα (9 μελέτες, N=7658)	Ασθενείς Π.Φ.Υ. (3 μελέτες, N=2922)
Οισοφαγίτις	5-18%	0-10%
Γαστρικό έλκος	2-8%	4-6%
Δωδεκαδακτυλικό έλκος	4-13%	9-10%
Γαστρικός καρκίνος	1-3%	1-2%
Λειτουργική δυσπεψία	65-85%	75-80%

των συμπτωμάτων της λειτουργικής δυσπεψίας είναι η αυξημένη έκκριση οξέος, η αυξημένη ευαισθησία του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου στο οξύ, η εντερο-γαστρική παλινδρόμηση χολής, η σπλαγχνική υπερευαισθησία, οι κινητικές διαταραχές του στομάχου, ψυχολογικοί παράγοντες, διαταραχές του ΚΝΣ, νευροπάθεια του ΑΝΣ και η γαστρίτιδα από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*).

Η διάγνωση καθώς και η αιτιολογική διάγνωση της δυσπεψίας στην Π.Φ.Υ. στηρίζεται μόνο στο ιστορικό, τη φυσική εξέταση, και την προσωπική εμπειρία. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι σημαντικά για την ανίχνευση δυνητικά επικίνδυνων καταστάσεων όπως το αιμορραγούν έλκος και ο γαστρικός καρκίνος. Ανησυχητικά συμπτώματα αποτελούν η δυσφαγία, η απώλεια βάρους, η αναιμία, σημεία αιμορραγίας, ή κοιλιακή μάζα. Η ηλικία αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο για τη διάγνωση και τη λήψη αποφάσεων για το χειρισμό του ασθενούς. Οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης οργανικής δυσπεψίας σε σχέση με τους νεώτερους και αυτό είναι έκδηλο για το γαστρικό καρκίνο, που είναι σπάνιος σε άτομα κάτω των 45 ετών.

Από την άλλη μεριά η μεγάλη αλληλοεπικάλυψη των δυσπεπτικών συμπτωμάτων, σε διαφορετικές καταστάσεις και παρά τη δημιουργία σύνθετων κλιμάκων βαθμολόγησης (scoring systems), οι οποίες όμως δεν έχουν σταθμιστεί σε ασθενείς της Π.Φ.Υ., καθιστά τη διάγνωση σχεδόν αδύνατη.

Σε μια πρόσφατη μελέτη στην Π.Φ.Υ. φάνηκε ότι το ιστορικό και η φυσική εξέταση έχουν χαμηλή ευαισθησία στη διάγνωση οργανικής νόσου ή λειτουργικής δυσπεψίας, αλλά έχουν αποδεκτή ειδικότητα στη διάγνωση οργανικής νόσου.

Πρόσφατα, φάνηκε ότι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για γαστρικό έλκος είναι το ιστορικό έλκους, το κάπνισμα, και ο πόνος σε άδειο στομάχι ανεξάρτητα από την ύπαρξη *Επ* λοίμωξης.

Διάγνωση της λοίμωξης από *Επ*

Για τη διάγνωση της λοίμωξης από *Επ*, στην Π.Φ.Υ., βασιζόμαστε στις μη επεμβατικές μεθόδους. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι ορολογικές δοκιμασίες, η δοκιμασία αναπνοής και η αντιγονική δοκιμασία κοπράνων. Συγκρίνοντας την αξιοπιστία αυτών των μεθόδων (Πίνακας 2) βλέπουμε ότι η δοκιμασία αναπνοής έχει μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα (οι οποίες είναι περίπου στο 95%). Ακολουθεί η αντιγονική δοκιμασία κοπράνων (*HpSA test*) με ελαφρώς χαμηλότερη ακρίβεια, ενώ οι ορολογικές δοκιμασίες (προσδιορισμός IgG και IgA αντισωμάτων έναντι του *Επ*) έχουν σαφώς μικρότερη αξιοπιστία, ιδίως η ταχεία που γίνεται στο ιατρείο. Γι' αυτό, η χρήση της τελευταίας δε συστήνεται πια.

Επομένως, ως δοκιμασία πρώτης επιλογής για τη διάγνωση της λοίμωξης από *Επ*, στην Π.Φ.Υ., προτείνεται η δοκιμασία αναπνοής (*Urea Breath Test*) και ως εναλλακτική μία εκ των υπολοίπων.

Πίνακας 2. Η αξιοπιστία των μη επεμβατικών μεθόδων στην κλινική πράξη.

Μέθοδος	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Δοκιμασία αναπνοής	95%	96%
Δοκιμασία κοπράνων	93%	93%
Ορολογική μέθοδος		
στο εργαστήριο	85%	80%
στο ιατρείο	71%	88%

Θεραπευτική προσέγγιση

Στρατηγικές αντιμετώπισης της δυσπεψίας στην Π.Φ.Υ.

Οι βασικοί στόχοι στην αντιμετώπιση της δυσπεψίας στην Π.Φ.Υ. είναι η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα και η έγκαιρη διάγνωση σημαντικών νοσημάτων, ιδίως, του καρκίνου στομάχου και οισοφάγου. Επίσης, σημαντική είναι η αποφυγή της υπέρμετρης θεραπείας και η συγκράτηση του κόστους περιθαλψης σε χαμηλά επίπεδα.

Για την επίτευξη αυτών των στόχων, ο ιατρός της Π.Φ.Υ., έχει δυνατότητα επιλογής μεταξύ των παρακάτω τεσσάρων στρατηγικών:

- Πρώτον, μπορεί να κάνει χρήση της εμπειρικής θεραπείας χορηγώντας αντιεκκριτικά φάρμακα.
- Δεύτερον, να παραπέμψει τον ασθενή για άμεση ενδοσκόπηση.
- Τρίτον, να γίνει έλεγχος για την παρουσία λοίμωξης από *Hp* και εάν είναι θετικός να προχωρήσει σε θεραπεία εκρίζωσης. Αυτή η στρατηγική έχει επικρατήσει από την Αγγλική ως η στρατηγική *test and treat*.
- Η τέταρτη στρατηγική είναι η *test and scope*, με βάση την οποία συνιστάται να γίνει έλεγχος για παρουσία του *Hp* και εάν το αποτέλεσμα είναι θετικό ο ασθενής να υποβληθεί σε ενδοσκόπηση.

Τα μέχρι τώρα δεδομένα δεν επαρκούν στο να πούμε με βεβαιότητα ποια στρατηγική είναι η καταλληλότερη για εφαρμογή. Η ανασκόπηση όμως της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορά την ΠΦΥ μας δίνει μερικές ενδείξεις σχετικά με τις διαφορές στο κόστος και την αποτελεσματικότητα αυτών των στρατηγικών. Συγκεκριμένα, όσον αφορά το κόστος φαίνεται ότι η στρατηγική *test and treat* υπερτερεί σε σχέση με τις υπόλοιπες. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι η μόνη στρατηγική που μειώνει σημαντικά τη χρήση των αντιεκκριτικών φαρμάκων και την ανάγκη γαστροσκόπησης, η οποία από μόνη της αυξάνει κατά πολύ το κόστος της αντιμετώπισης. Δεν συμβαίνει το ίδιο με την εμπειρική θεραπεία επειδή η αποτυχία είναι συχνή, οπότε είναι σύνηθες οι ασθενείς να αναγκάζονται κάποια στιγμή να υποβληθούν σε γαστροσκόπηση. Με την ίδια προσδοκία, δηλαδή να μειωθεί το κόστος, προτάθηκε και η στρατηγική *test*

and scope, αλλά μια αγγλική μελέτη έδειξε, τελικά, ότι η εφαρμογή της στην Π.Φ.Υ. αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα ενδοσκοπησης.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα (δηλαδή την ανακούφιση από τα συμπτώματα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής), η *test and treat* είναι εξίσου αποτελεσματική με την άμεση ενδοσκοπηση και την *test and scope*, ενώ η εμπειρική θεραπεία μπορεί αρχικά να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα αλλά μακροπρόθεσμα χάνει την αξία της, αφού μέσω αυτής της στρατηγικής οι ασθενείς με πεπτικό έλκος στερούνται της θεραπείας εκρίζωσης κατά του *Επ.*

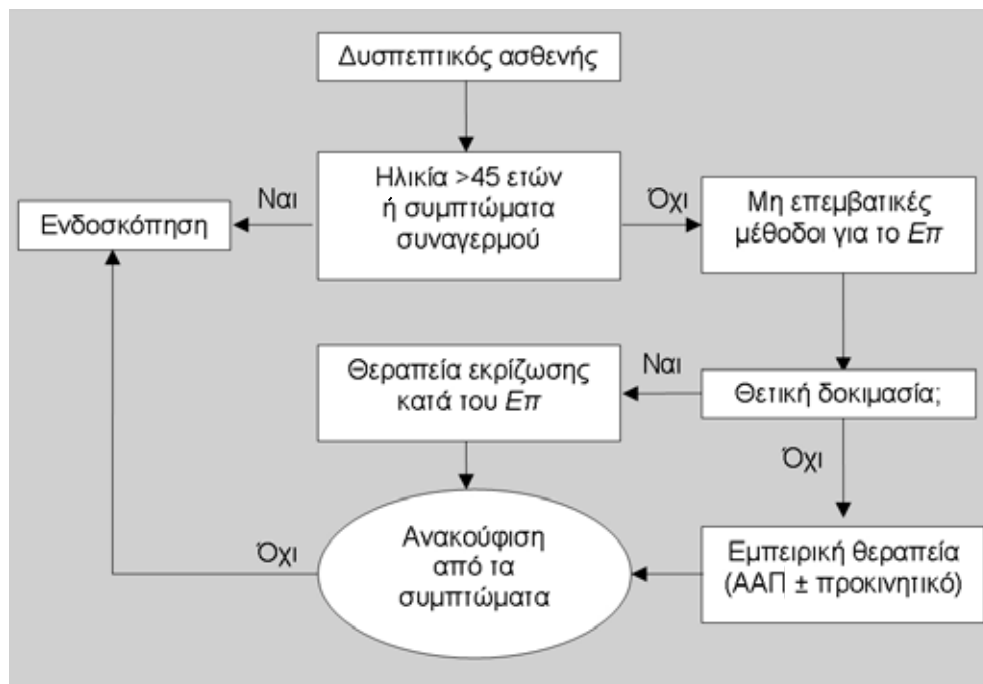
Συνοψίζοντας, μπορούμε να πούμε ότι η στρατηγική *test and treat* έχει μια μικρή υπεροχή έναντι των άλλων στρατηγικών, η οποία αποδίδεται στην καλύτερη σχέση κόστους/οφέλους.

Για να διατηρήσει, όμως, την υπεροχή της αυτή η στρατηγική και στην κλινική πράξη απαιτείται να πληρούνται μερικές προϋποθέσεις:

- Πρώτα απ' όλα θα πρέπει να διατίθεται και να χρησιμοποιείται διαγνωστική δοκιμασία υψηλής ακρίβειας. Όπως προαναφέρθηκε, μια τέτοια δοκιμασία είναι η δοκιμασία αναπνοής, η οποία στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια είναι ευρέως διαθέσιμη. Ως εναλλακτική δοκιμασία προτείνεται η δοκιμασία κοπράνων, η οποία προς το παρόν διατίθεται μόνο στα μεγάλα αστικά κέντρα, αλλά είναι και λιγότερο αποδεκτή από τους ασθενείς.
- Άλλη σημαντική προϋπόθεση είναι να μην είναι χαμηλός ο επιπολασμός του *Επ.*, δηλαδή να μην είναι κάτω από το 30%. Απ' αυτή την άποψη ο ελληνικός πληθυσμός, λόγω σχετικά υψηλού επιπολασμού, είναι ίσως ο πιο κατάλληλος για την εφαρμογή της στρατηγικής *test and treat*.
- Επίσης βασική προϋπόθεση είναι να χρησιμοποιείται αποτελεσματικό θεραπευτικό σχήμα για την εκρίζωση του *Επ.* Και επειδή μια από τις αδυναμίες αυτής της στρατηγικής είναι οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το τριπλό σχήμα, είναι σημαντικό ο ασθενής να ενημερώνεται εκ των προτέρων για το ενδεχόμενο αυτό προκειμένου να υπάρχει η καλύτερη δυνατή συμμόρφωση.
- Η εφαρμογή της εν λόγω στρατηγικής με επιτυχία προϋποθέτει, επίσης, και το ότι ιατροί της Π.Φ.Υ., είναι σωστά ενημερωμένοι και εκπαιδευμένοι για τη στρατηγική *test and treat*, σε αντίθεση με την εμπειρική θεραπεία την οποία μπορεί ο ασθενής να την επιλέξει με τη βοήθεια του φαρμακοποιού ή ακόμη και από μόνος του.

Αλγόριθμος αντιμετώπισης δυσπεψίας στην Π.Φ.Υ.

Με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν και λαμβάνοντας υπόψη τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης του *Επ* προτείνεται ο αλγόριθμος για την προσέγγιση του ασθενούς με δυσπεψία (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης ασθενούς με δυσπεψία στην Π.Φ.Υ.

Σ' έναν δυσπεπτικό ασθενή αρχικά θα εκτιμήσουμε την ηλικία και την κλινική του εικόνα. Αν ο ασθενής είναι πάνω από 45 ετών ή αν παρουσιάζει συμπτώματα συναγερμού, τότε παραπέμπεται για άμεση ενδοσκόπηση. Εδώ θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι ο ασθενής μέχρι να υποβληθεί σε ενδοσκόπηση δεν πρέπει να πάρει αντιεκκριτικά φάρμακα τα οποία ως γνωστόν αλλοιώνουν το αποτέλεσμα των δοκιμασιών ανίχνευσης του *Εππ*. Εάν είναι απαραίτητο, για την προσωρινή ανακούφιση από τα συμπτώματα μπορούμε να χορηγήσουμε μόνο αντιόξινα.

Στην άλλη περίπτωση, δηλαδή εάν ο ασθενής είναι νεότερος των 45 ετών και χωρίς συμπτώματα συναγερμού, η εφαρμογή της στρατηγικής *test and treat* είναι η πιο αποδεκτή πρακτική. Επομένως, υποβάλλουμε τον ασθενή σε μη επεμβατικό έλεγχο για το *Εππ*, κατά προτίμηση στη δοκιμασία αναπνοής, και ανάλογα με την απάντηση προβαίνουμε στη θεραπεία. Αν η δοκιμασία είναι θετική τότε χορηγούμε θεραπεία εκρίζωσης κατά του *Εππ*. Κατ' αυτό τον τρόπο, δηλαδή δίνοντας θεραπεία εκρίζωσης, πετυχαίνουμε σε γενικές γραμμές τρία πράγματα: Πρώτον, εξασφαλίζουμε σε μεγάλο βαθμό την οριστική θεραπεία του πεπτικού έλκους που υποκρύπτεται στη δυσπεψία, δεύτερον, ανακουφίζουμε από τα συμπτώματα εκείνους τους ασθενείς με λειτουργική

δυσπεψία (περίπου 1 στους 15) που ωφελούνται από τη θεραπεία εκρίζωσης, και τρίτον, στην περίπτωση που δεν υπάρχει κανένα κλινικό όφελος, θα έχουμε απαλλάξει ένα νέο άτομο από το *Επ*, η παραμονή του οποίου ενέχει τον κίνδυνο να του προκαλέσει στο μέλλον κάποια σημαντική πάθηση του ανώτερου πεπτικού.

Σε περίπτωση που η δοκιμασία είναι αρνητική για το *Επ*, τότε το πιο πιθανό είναι να πρόκειται για λειτουργική δυσπεψία. Επομένως, εδώ θα χορηγήσουμε μόνο αντιεκκριτική αγωγή για περίπου 2 εβδομάδες.

Και στις δυο περιπτώσεις αυτό που αναμένουμε είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα. Αν το πετύχουμε αυτό τότε δίνουμε οδηγίες για περαιτέρω θεραπεία με μειωμένη δοσολογία του ΑΑΠ. Αν όμως δεν υπάρχει ικανοποιητική ύφεση των συμπτωμάτων, μπορούμε να κάνουμε άλλη μια προσπάθεια χορηγώντας ένα αντιεκκριτικό, από μόνο του ή σε συνδυασμό με κάποιο προκινητικό φάρμακο για άλλες δύο εβδομάδες. Αν πάλι οι ενοχλήσεις επιμένουν τότε ο ασθενής παραπέμπεται για ενδοσκόπηση.

Ωστόσο, πρέπει να διευκρινιστεί ότι οι πιο πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες έχουν αυξήσει το όριο ηλικίας στα 55 έτη, λαμβάνοντας υπόψη την μικρή πιθανότητα για καρκίνο στομάχου και γενικά για οργανική πάθηση. Ωστόσο, λόγω της σχετικά υψηλής συχνότητας του *Επ* στη χώρα μας είναι αποδεκτό (όπως προτείνεται από την Ελληνική Εταιρία Μελέτης του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού) ότι το όριο ηλικίας πρέπει να παραμείνει στα 45 έτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Talley N, Stranghellini V, Heading R, et al. Functional gastroduodenal disorders. Gut 1999;231(Suppl):1137-1142.
2. Arents NLA, Thijs JC, Kleibeuker JH. A rational approach to uninvestigated dyspepsia in primary care: review of the literature. Postgrad Med J 2002;78:707-716.
3. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky De Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. Scand J Gastroenterol 1998;33:799-805.
4. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1481-1491.
5. Kolk H, Maarros HI, Kull I, et al. Open access endoscopy in an epidemiological situation of high prevalence of Helicobacter pylori infection: applicability of the guidelines of the European Society for Primary Care Gastroenterology. Fam Pract 2002;19:231-235.

6. Triantafyllidis JK, Georgakopoulos D, Gikas A, et al. Relation between *Helicobacter pylori* infection, thyroid hormone levels and cardiovascular risk factors on blood donors. *Hepatogastroenterology* 2003;50:cccxviii-cccxi.
7. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, et al. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006;295:1566-1576.
8. Vakil N, Vaira D. Non-invasive tests for the diagnosis of *H. pylori* infection. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:1-6.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungins PS, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPHG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection -The Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-180.
10. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. *BMJ* 2001;322:898-901.
11. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-1763.
12. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* «test and treat” or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-1844.
13. Cuddihy MT, Locke GR 3rd, Wahner-Roedler D, et al. Dyspepsia management in primary care: a management trial. *Int J Clin Pract* 2005;59:194-201.
14. Μανωλακόπουλος Σ, Συμβουλάκης Ε. Δυσπεψία. *Ιατρική* 2005;87:470-476.
15. Talley N. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1753-1755.