



Akreditasi PB IDI-2 SKP

# Faktor Risiko, Klasifikasi, dan Terapi Sindrom Dispepsia

**Lina Purnamasari**

Dokter Umum RS St. Elisabeth Semarang, Indonesia

## ABSTRAK

Dispepsia merupakan sindrom saluran pencernaan atas yang banyak dijumpai di seluruh dunia. Banyak faktor yang diduga berkaitan seperti riwayat penyakit, riwayat keluarga, pola hidup, makanan, ataupun faktor psikologis. Dispepsia diklasifikasikan menjadi organik dan fungsional. Gejala dapat berlangsung kronis dan kambuhan, sehingga berdampak bagi kualitas hidup penderita.

**Kata kunci:** Dispepsia, dispepsia fungsional, dispepsia organik

## ABSTRACT

Dyspepsia is an upper gastrointestinal tract syndrome that is common in the world. Many factors are believed to be related, including medical history, family history, lifestyle, diet, and psychological factors. Dyspepsia is classified into organic and functional. Symptoms may be chronic and relapsing that can influence the quality of life. **Lina Purnamasari. Risk Factors, Classification, and Treatment of Dyspepsia Syndrome.**

**Keywords:** Dyspepsia, functional dyspepsia, organic dyspepsia

## PENDAHULUAN

Secara global terdapat sekitar 15-40% penderita dispepsia.<sup>1,2</sup> Setiap tahun gangguan ini mengenai 25% populasi dunia.<sup>3</sup> Prevalensi dispepsia di Asia berkisar 8-30%. Gaya hidup modern (makanan berlemak, rokok, NSAID, kurang aktivitas fisik) mungkin berkontribusi.<sup>4</sup> Dispepsia merupakan gangguan yang kompleks, mengacu pada kumpulan gejala seperti sensasi nyeri atau tak nyaman di perut bagian atas, terbakar, mual muntah, penuh dan kembung. Berbagai mekanisme yang mungkin mendasari meliputi gangguan motilitas usus, hipersensitivitas, infeksi, ataupun faktor psikososial.<sup>1</sup> Walaupun tidak fatal, gangguan ini dapat menurunkan kualitas hidup dan menjadi beban sosial masyarakat.<sup>4</sup>

## DEFINISI

Kata 'dispepsia' berasal dari bahasa Yunani, yaitu 'dys' (*poor*) dan 'pepsis' (*digestion*) yang berarti gangguan pencernaan.<sup>2,5</sup> Awalnya gangguan ini dianggap sebagai bagian dari gangguan cemas, hipokondria, dan histeria.<sup>5</sup> *British Society of Gastroenterology* (BSG) menyatakan bahwa istilah 'dispepsia' bukan

diagnosis, melainkan kumpulan gejala yang mengarah pada penyakit/gangguan saluran pencernaan atas.<sup>6</sup> Definisi dispepsia adalah kumpulan gejala saluran pencernaan atas meliputi rasa nyeri atau tidak nyaman di area gastro-duodenum (epigastrium/uluhati), rasa terbakar, penuh, cepat kenyang, mual atau muntah.<sup>3,6,7</sup>

## KLASIFIKASI

Dispepsia diklasifikasikan menjadi dua, yaitu organik (struktural) dan fungsional (non-organik). Pada dispepsia organik terdapat penyebab yang mendasari, seperti penyakit ulkus peptikum (*Peptic Ulcer Disease/PUD*), GERD (*GastroEsophageal Reflux Disease*), kanker, penggunaan alkohol atau obat kronis.<sup>1,3</sup> Non-organik (fungsional) ditandai dengan nyeri atau tidak nyaman perut bagian atas yang kronis atau berulang, tanpa abnormalitas pada pemeriksaan fisik dan endoskopi.<sup>1,3</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Diperkirakan sekitar 15-40% populasi di dunia memiliki keluhan dispepsia kronis atau

berulang; sepertiganya merupakan dispepsia organik (struktural).<sup>2</sup> Etiologi terbanyak dispepsia organik yaitu ulkus peptikum lambung/duodenum, penyakit refluks gastroesofagus, dan kanker lambung (**Tabel 1**). Namun, sebagian besar etiologi dispepsia tak diketahui (fungsional).<sup>1-3</sup>

**Tabel 1.** Etiologi dispepsia<sup>1-3</sup>

|  |
|--|
| Idiopatik/dispepsia fungsional (50-70%)                        |
| Ulkus peptikum (10%)   |
| <i>Gastroesophageal reflux disease</i> (GERD) (5-20%)          |
| Kanker lambung (2%)  |
| Gastroparesis  |
| Infeksi <i>Helicobacter pylori</i>                             |
| Pankreatitis kronis  |
| Penyakit kandung empedu  |
| Penyakit <i>celiac</i>   |
| Parasit usus ( <i>Giardia lamblia</i> , <i>Strongyloides</i> ) |
| Malabsorpsi karbohidrat (laktosa, sorbitol, fruktosa)          |
| Obat <i>non-steroid anti-inflammatory drugs</i> (NSAID)        |
| Antibiotik, suplemen besi, dll                                 |
| Metabolik (diabetes melitus, tiroid/paratiroid)                |
| Iskemia usus   |
| Kanker pankreas atau tumor abdomen                             |

Alamat Korespondensi email: linapur0701@gmail.com



Faktor diet (makanan dibakar, cepat saji, berlemak, pedas, kopi, teh) dan pola hidup (merokok, alkohol, obat NSAID/aspirin, kurang olahraga) diyakini berkontribusi pada dispepsia.<sup>1,3-5</sup> Rokok dianggap menurunkan efek perlindungan mukosa lambung, sedangkan alkohol dan obat antiinflamasi berperan meningkatkan produksi asam lambung.<sup>5</sup> Studi di India pada penderita dispepsia rerata usia 20,43±1,05 tahun, secara signifikan terkait dengan faktor gaya hidup seperti konsumsi makanan berlemak, rokok, NSAID, dan aktivitas fisik yang rendah.<sup>4</sup> Studi di Arab menganalisis hubungan pola hidup dan diet pada dispepsia. Sekitar 77 (43,8%) dari 176 pelajar rerata usia 20,67±2,57 tahun menderita dispepsia, dan terdapat korelasi bermakna dispepsia dengan merokok, kurang tidur, stres, faktor akademis ( $p < 0,05$ ), sementara alkohol, obat antinyeri, faktor diet (makanan cepat saji, asin, pedas, kopi, buah, sayur, air) dan tingkat aktivitas fisik tidak memiliki hubungan bermakna dengan dispepsia.<sup>5</sup> Studi di Thailand mendapatkan bahwa dispepsia pada 283 (24%) dari total 1.181 pelajar rerata usia 14,7±1,8 tahun, dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan, riwayat keluarga ulkus peptikum, riwayat penggunaan obat, alkohol, dan stres berat ( $p < 0,05$ ); sedangkan diet (makanan cepat saji, berlemak, pedas, produk susu, kafein, minuman bersoda, konsumsi buah dan sayur) tidak berkorelasi dengan gejala dispepsia pada penelitian tersebut.<sup>8</sup>

Patofisiologi dispepsia fungsional masih belum jelas, diduga kombinasi hipersensitivitas viseral, disfungsi motilitas lambung, dan faktor psikologis.<sup>2,3,9</sup> Dispepsia fungsional berkaitan dengan depresi. Studi di Pakistan pada 101 pasien dispepsia fungsional (setelah endoskopi) dengan rerata usia 35,81±14,81 tahun didapatkan 100 pasien memiliki depresi (evaluasi depresi dengan *Hamilton depression rating scale*): depresi ringan 23 (22,8%), sedang 34 (33,7%), berat 32 (31,7%), dan sangat berat 11 (10,9%).<sup>10</sup> Dispepsia berkaitan juga dengan tidur. Hubungan antara gangguan tidur dan gejala dispepsia fungsional cukup kompleks. Gejala dispepsia dapat mengganggu tidur baik saat akan tidur maupun kelanjutan tidur. Sebaliknya, kurang tidur juga berpotensi meningkatkan gejala pasien dispepsia fungsional.<sup>9</sup>

Faktor risiko dispepsia organik antara lain usia >50 tahun, riwayat keluarga kanker lambung, riwayat ulkus peptikum, kegagalan terapi, riwayat perdarahan saluran cerna, anemia, penurunan berat badan, muntah persisten, perubahan kebiasaan buang air besar, penggunaan NSAID dosis tinggi atau jangka panjang, alkohol kronis, dll.<sup>18</sup> Studi di Taiwan pada 2.062 penderita dispepsia etnis Cina mendapatkan hasil endoskopi normal sebanyak 1174 (56,9%), gastritis sebanyak 215 (10,4%), ulkus lambung sebanyak 254 (12,3%), ulkus duodenum sebanyak 194 (9,4%), refluks esofagitis sebanyak 182 (8,8%), dan kanker esofagus/lambung sebanyak 43 (2,1%). Pasien dispepsia organik pada studi tersebut cenderung ditemukan pada usia lebih tua, lebih mungkin terinfeksi *H. pylori*, dan pengguna obat (aspirin, NSAID) dibandingkan dispepsia fungsional. Dominasi laki-laki terutama pada dispepsia organik (pria/wanita: 56,8%/43,2%) dan dominasi perempuan pada dispepsia fungsional (pria/wanita: 40,3%/59,7%).<sup>3</sup>

Pada dispepsia terkait *H. pylori* terdapat perbedaan signifikan prevalensi infeksi antar kelompok etnis ( $P < 0,001$ ). Pada sebuah studi di Indonesia, prevalensi tertinggi infeksi *H. pylori* pada etnis Papua (42,9%), diikuti Batak (40,0%), Bugis (36,7%), Cina (13,0%), Dayak (7,5%), dan Jawa (2,4%). Menariknya, kelompok-kelompok etnis tersebut memiliki perbedaan dalam hal penghasilan, sumber air, jenis jamban, pengobatan, kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol. Papua mayoritas sosio-ekonomi rendah, perokok tinggi, dan pengguna alkohol, tetapi sumber air rendah mineral. Masih perlu penelitian lebih lanjut atas hubungan variabel demografis dan sanitasi dengan pola prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia, khususnya di area prevalensi tinggi.<sup>11</sup>

**EVALUASI PASIEN DISPEPSIA**

Karakteristik dispepsia secara umum meliputi rasa penuh pasca-makan, cepat kenyang, rasa terbakar di ulu hati (berhubungan dengan GERD), nyeri epigastrium, nyeri dada non-jantung, dan gejala kurang spesifik seperti mual, muntah, kembung, bersendawa, distensi abdomen. Pasien dispepsia fungsional biasanya mengalami gejala intermiten dalam jangka panjang diselingi periode remisi.<sup>1</sup>

Membedakan dispepsia organik dengan fungsional memerlukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang akurat. Pemeriksaan penunjang seperti tes darah, endoskopi, dan radiologi diperlukan pada kasus tertentu.<sup>8</sup> Indikasi endoskopi bila ada gejala atau tanda alarm (**Tabel 2**). Usia >55 tahun merupakan salah satu indikasi karena usia onset kanker lambung di negara Asia Tenggara.<sup>7</sup> Bila pada endoskopi saluran cerna atas dan USG hepatobilier (jika diindikasikan) tidak ada lesi organik disebut dispepsia fungsional.<sup>2,12</sup> Deteksi infeksi *H. pylori* dapat menggunakan metode non-invasif seperti uji napas urea (*urea breath test*), antigen tinja, atau serologi.<sup>6,7</sup>

**Tabel 2.** Gejala dan tanda alarm (*red flags*)<sup>2,7</sup>

|  |
|--|
| Usia >55 tahun   |
| Perdarahan saluran cerna (hematemesis, melena)           |
| Anemia   |
| Cepat kenyang/penuh                                      |
| Disfagia (sulit menelan) atau odinofagia (nyeri menelan) |
| Penurunan berat badan (>10% berat normal)                |
| Muntah berulang  |
| Limfadenopati  |
| Riwayat keluarga kanker lambung/esofagus                 |
| Teraba massa abdominal                                   |

Berdasarkan Kriteria Rome III, definisi dispepsia fungsional adalah adanya gejala yang diperkirakan berasal di saluran cerna atas, tanpa adanya penyakit organik, sistemik, atau metabolik. Kriteria diagnosis pada tabel 3.<sup>12, 13</sup>

**Tabel 3.** Kriteria dispepsia fungsional<sup>12,13</sup>

|   |
|---|
| Kriteria diagnosis* harus mencakup  |
| Satu atau lebih dari hal berikut:   |
| rasa penuh pasca-makan yang mengganggu  |
| cepat kenyang   |
| nyeri epigastrium   |
| rasa terbakar di ulu hati   |
| Tidak ada bukti penyakit struktural (dari endoskopi) yang mungkin menjelaskan gejala. |

(\*)Kriteria terpenuhi 3 bulan terakhir dengan onset minimal 6 bulan sebelum diagnosis.

Awalnya dispepsia fungsional dibedakan menjadi 3 tipe gejala dominan, yaitu 'ulcer-like', 'reflux-like', dan 'dysmotility-like'.<sup>7</sup> Mengingat lebih banyak gejala dipicu oleh konsumsi makanan (±80%),<sup>7</sup> saat ini dibagi menjadi dua sub tipe:<sup>1,7,12</sup> Sindrom Nyeri Epigastrium (nyeri epigastrium atau rasa terbakar) (**Tabel 4**) dan Sindrom Distress Postprandial (rasa penuh pasca-makan dan cepat kenyang) (**Tabel 5**).



**Tabel 4.** Kriteria dispepsia fungsional tipe nyeri epigastrium.<sup>2,13</sup>

|  |
|--|
| Diagnosis harus mencakup semua hal berikut:  |
| Nyeri/ terbakar di epigastrium, minimal intensitas sedang, setidaknya sekali seminggu  |
| Nyeri tidak boleh generalisasi ke daerah perut atau dada, atau di daerah perut lainnya.  |
| Nyeri tidak hilang dengan buang air besar atau flatus  |
| Nyeri tidak memenuhi kriteria nyeri kandung empedu atau sfingter Oddi. Kriteria terpenuhi 3 bulan terakhir dengan onset minimal 6 bulan sebelum diagnosis. |
| Kriteria pendukung:  |
| Nyeri dapat terbakar, tapi tanpa retrosternal.   |
| Nyeri biasanya diinduksi atau reda oleh konsumsi makan   |
| Gejala tipe distress postprandial dapat terjadi bersama  |

**Tabel 5.** Kriteria dispepsia fungsional tipe distress postprandial.<sup>2,13</sup>

|   |
|---|
| Salah satu dari:  |
| Rasa penuh pasca-makan dalam porsi biasa, beberapa kali seminggu                    |
| Cepat kenyang sehingga berkurang porsi makan biasa, beberapa kali seminggu          |
| Kriteria terpenuhi 3 bulan terakhir, dengan onset minimal 6 bulan sebelum diagnosis |
| Kriteria pendukung:   |
| Sensasi perut kembung atau mual pasca-makan   |
| Gejala tipe nyeri epigastrium dapat terjadi bersama                                 |

**DIAGNOSIS BANDING**

Gambaran klinis dispepsia terkadang tumpang tindih dengan penyakit saluran cerna lain ataupun penyakit non-saluran cerna.<sup>12</sup>

Penyakit saluran cerna lain:

- Saluran cerna atas (GERD, *functional heartburn*, mual idiopatik)
- Saluran cerna bawah (*irritable bowel syndrome*)

Penyakit non-saluran cerna:

- Penyakit jantung seperti: iskemia, atrial fibrilasi
- Sindrom nyeri somatik (fibromialgia, *chronic fatigue syndrome*, *interstitial cystitis/bladder pain syndrome*, dan *overactive bladder*)

**TATALAKSANA**

Terapi dispepsia fungsional perlu dibedakan untuk subtype nyeri atau distress postprandial. Pada tipe nyeri epigastrium, lini pertama terapi bertujuan menekan asam lambung (H2-blocker, PPI). Pada tipe distress postprandial, lini pertama dengan prokinetik, seperti metoklopramid/domperidon (antagonis dopamin), *acotiamide* (inhibitor asetilkolinesterase), *cisapride* (antagonis

serotonin tipe 3 /5HT3), tegaserod (agonis 5HT4), buspiron (agonis 5HT1a).<sup>12,16</sup> Bila lini pertama gagal, PPI dapat digunakan untuk tipe distress postprandial dan prokinetik untuk tipe nyeri.<sup>12</sup> Kombinasi obat penekan asam lambung dan prokinetik bermanfaat pada beberapa pasien.<sup>7</sup> Tidak ada terapi yang efektif untuk semua pasien; berbagai terapi dapat digunakan secara berurutan ataupun kombinasi.<sup>2</sup>

Pada kasus yang tidak berespons terhadap obat-obat tersebut, digunakan antidepresan.<sup>7,12</sup> Antidepresan trisiklik (amitriptilin 50 mg/hari, nortriptilin 10 mg/hari, imipramin 50 mg/hari) selama 8-12 minggu cukup efektif untuk terapi dispepsia fungsional, SSRI atau SNRI tidak lebih efektif dari plasebo.<sup>15,16</sup> Meskipun masih kontroversial, dapat dilakukan tes *H. pylori* pada kasus dispepsia fungsional mengingat infeksi tersebut umumnya asimtomatik.<sup>2,7,16</sup> Terapi kondisi psikologis seperti cemas atau depresi dapat membantu pada kasus dispepsia sulit/resisten.<sup>16</sup> Terapi psikologis, akupunktur, suplemen herbal, probiotik psikologis pada dispepsia fungsional masih belum terbukti.<sup>7,8</sup> Edukasi pasien penting untuk menghindari faktor pencetus seperti mengurangi stres/kecemasan, memulai pola makan teratur porsi lebih sedikit dan menghindari makanan pemicu.<sup>7,16</sup>

Terapi GERD bertujuan untuk mengurangi jumlah asam lambung yang memasuki esofagus distal dengan cara menetralkan asam lambung, mengurangi produksi, dan meningkatkan pengosongan lambung ke duodenum, serta menghilangkan ketidaknyamanan akibat rasa terbakar.<sup>1</sup> Terapi pilihan, yaitu PPI atau H2-blocker,<sup>6</sup> dapat didukung dengan pemberian antasida, agonis 5-HT4, atau analog prostaglandin (sukralfat, misoprostol).<sup>1</sup> Edukasi pasien untuk mengurangi makanan/minuman pemicu gejala dispepsia (pedas, berlemak, asam, kopi, dan alkohol), membiasakan makan porsi sedikit frekuensi sering, tidak langsung berbaring setelah makan, elevasi tubuh bagian atas saat tidur dan menurunkan berat badan direkomendasikan.<sup>1</sup>

Terapi ulkus *H. pylori* bertujuan eradikasi kuman dan menyembuhkan ulkus, melalui 3 regimen, yaitu: PPI (co. *omeprazole* 2x20-40 mg) atau H2-blocker (co. *ranitidine* 2x150

mg atau 300 mg sebelum tidur), ditambah dua antibiotik berikut: klaritromisin 2x500 mg, amoksisilin 2x1 g, atau metronidazol 2x400-500 mg selama 7-14 hari. Jika alergi terhadap penisilin, diberikan 4 macam terapi, yaitu: PPI (co. *omeprazole* 2x20-40 mg), *bismuth* 4x120 mg, metronidazol 4x250 mg, dan tetrasiklin 4x500 mg selama 10-14 hari.<sup>1,6,14</sup> Eradikasi *H. pylori* perlu diverifikasi dengan tes non-invasif (uji napas urea, tes antigen tinja) 4 minggu setelah selesai terapi.<sup>2</sup>

Terapi ulkus peptikum terkait NSAID adalah dengan menghentikan penggunaan NSAID atau mengganti dengan antinyeri inhibitor COX-2 selektif.<sup>1</sup> Terapi dengan PPI cukup efektif pada ulkus terkait NSAID (lebih superior dibandingkan H2-blocker).<sup>1,2</sup> Infus kontinu PPI selama 72 jam direkomendasikan pada kasus perdarahan ulkus peptikum berat, untuk mempertahankan pH lambung >6.<sup>1</sup>

Patogenesis dispepsia fungsional multifaktorial.<sup>8</sup> Beberapa terapi farmakologis yang direkomendasikan sesuai patogenesis, yaitu: (1) penekan asam lambung mengontrol hipersensitivitas lambung, (2) prokinetik memperbaiki gangguan motilitas lambung, (3) antidepresan mengatasi gangguan psikologis, mempercepat pengosongan lambung dan memanipulasi persepsi nyeri.<sup>2,15</sup> Efikasi obat penekan asam (H2-blocker, PPI) pada dispepsia fungsional adalah sedang. Antasida, *bismuth*, dan sukralfat tidak efektif pada dispepsia fungsional. Prokinetik lebih efektif dibandingkan plasebo.<sup>7,16</sup>

**PROGNOSIS**

Sebagian besar penderita dispepsia fungsional kronis dan kambuhan, dengan periode asimtomatik diikuti episode relaps.<sup>2,9</sup> Berdasarkan studi populasi pasien dispepsia fungsional, 15-20% mengalami gejala persisten, 50% mengalami perbaikan gejala, dan 30-35% mengalami gejala fluktuatif.<sup>7</sup> Pada studi di Cina, prognosis dispepsia fungsional mungkin dipengaruhi beberapa hal; kurang tidur dan status pernikahan buruk memiliki prognosis negatif, sedangkan personalitas ekstrovert memiliki prognosis positif.<sup>9</sup> Meskipun dispepsia fungsional berlangsung kronis dan mempengaruhi kualitas hidup, tetapi tak terbukti menurunkan harapan hidup.<sup>4,7</sup>



## CONTINUING MEDICAL EDUCATION

### SIMPULAN

Dispepsia banyak dialami dan mengganggu kualitas hidup penderita. Klasifikasi berdasarkan ada tidaknya lesi organik

dari pemeriksaan fisik dan penunjang (laboratorium, endoskopi). Harus dipertimbangkan kemungkinan penyebab non-gastrointestinal termasuk iskemi jantung.

Direkomendasikan menghindari faktor risiko pencetus dan terapi farmakologis.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Schellack N, Schellack G, Sandt N, Masuku B. Gastric pain. *S Afr Fam Pract*. 2015; 57(4):13-9.
2. Otero W, Zuleta MG, Otero L. Update on approaches to patients with dyspepsia and functional dyspepsia. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(2):129-34.
3. Lee SW, Lien HC, Lee TY, Yang SS, Yeh HZ, Chang CS. Etiologies of dyspepsia among a Chinese population: One hospital-based study. *Open Journal of Gastroenterology* 2014;4:249-54.
4. Basandra S, Bajaj D. Epidemiology of dyspepsia and irritable bowel syndrome in medical students of Northern India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2014; 8(12):13-6.
5. Jaber N, Oudah M, Kowatli A, Jibril J, Baig I, Mathew E, et al. Dietary and lifestyle factors associated with dyspepsia among pre-clinical medical students in Ajman, United Arab Emirates. *Central Asian Journal of Global Health* 2016;5(1):1-16.
6. National Institute of Health and Care Excellence. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. In: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. London: NICE; 2014.
7. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(19):1853-63.
8. Phavichitr N, Koosiriwichian K, Tantibhaedhyangkul R. Prevalence and risk factors of dyspepsia in Thai schoolchildren. *J Med Assoc Thai* 2012;95(5):42-7.
9. Chen Y, Wang C, Wang J, Zheng L, Liu W, Li H, et al. Association of psychological characteristics and functional dyspepsia treatment outcome: A case-control study. *Gastroenterology Research and Practice* 2016;2016:5.
10. Jamil O, Sarwar S, Hussain Z, Fiaz RO, Chaudary RD. Association between functional dyspepsia and severity of depression. *JCPSP*. 2016;26(6):513-6.
11. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, Nusi IA, Zain LH, Zulkhairi, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: A preliminary study. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0140186.
12. Fujiwara Y, Arakawa T. Overlap in patients with dyspepsia/functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(4):447-57.
13. Appendix A: Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders. In: Drossman DA, editor. *Rome III: The functional gastrointestinal disorders*. Raleigh, NC: Rome Foundation; 2006 .p. 885-97.
14. Wannmacher L. Review of the evidence for H. Pylori treatment regimens. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (Antacids and other antiulcer medicines) - Adults and children 2011 Section 17.1.
15. Lu YCM, Huang Z, Tang C. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2016;11(6):e0157798.
16. Talley NJ. Functional dyspepsia: New insights into pathogenesis and therapy. *The Korean journal of internal medicine* 2016;31(3):444-56.