

بررسی عوامل خطرساز خونریزی از زخم‌های پیتیک

رسول ستوده منش^{**(M.D.)}حافظ تیرگرفاختری^{*(M.D.)}مهری نورایی^{***(M.D.)}علی علی عسگری^{***(M.D.)}

چکیده

سابقه و هدف : هدف از این مطالعه، بررسی نقش عوامل متعدد خطرساز در خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی در بیماران مبتلا به زخم پیتیک است.

مواد و روش‌ها : در این بررسی بیماران مبتلا به خونریزی حاد قسمت فوقانی دستگاه گوارش به علت زخم پیتیک و بیماران مبتلا به زخم پیتیک بدون خون ریزی با یکدیگر مقایسه شدند. آندوسکوبی قسمت فوقانی دستگاه گوارش و سپس آزمون اوره آز سریع برای بیماران هر دو گروه انجام شد. رابطه بین متغیرهایی که در ذیل اشاره می‌شود با خطر خونریزی در قسمت فوقانی دستگاه گوارش مورد بررسی قرار گرفت. این متغیرها شامل: جنس، سن، مصرف سیگار، سابقه قبلی خون ریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش و سابقه مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAID)، اندازه زخم، محل زخم، مدت زمان ابلا به زخم پیتیک و وضعیت هلیکوباکتر پیلوری بودند. برای شناسایی عوامل خطرساز مستقل، از آزمون آنالیز چند متغیری Logistic regression استفاده شد.

یافته‌ها : از ۴۴۸ بیمار مبتلا به زخم پیتیک، ۱۶۱ نفر مبتلا به خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش و ۲۸۷ نفر بدون عارضه خون ریزی از زخم، مورد مطالعه قرار گرفتند. آنالیز تک متغیری نشان داد که تفاوتی در ارتباط با مصرف سیگار و طول ابلا به زخم در دو گروه وجود ندارد. میزان خطر نسبی (OR) برای عوامل زیر در تحلیل رگرسیون لجستیک به شرح زیر است: زخم معده / دنودنوم ۱۱/۹۰ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۳ - ۳۵/۰۴)، سابقه خون ریزی قبلی از زخم ۷/۷۲ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۵۸ - ۴/۳۹)، اندازه زخم ۲/۶۳ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۷۷ - ۵/۷۷) و مصرف ۲/۲۱ NSAID (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۱۷ - ۴/۲۰)، جنس مرد ۱/۷۱ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۸۹ - ۲/۱۰) و سن با افزایش خطر ۱/۰۳ به ازاء هر سال افزایش در سن (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۰۴ - ۱/۰۱). در آنالیز چند متغیری، هلیکوباکتر پیلوری یک فاکتور مستقل محسوب نمی‌شد ($OR = 0/49$ ، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۰/۲۳ - ۱/۰۴).

استنتاج : خطر خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی قویاً به محل زخم (معده)، سابقه خونریزی، اندازه زخم و مصرف داروی NSAID ارتباط دارد. در منطقه‌ای که شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری بالا است، ممکن است این عفونت یک عامل خطرساز برای خون ریزی از زخم پیتیک محسوب نشود.

واژه‌های کلیدی : زخم پیتیک، خون ریزی از زخم پیتیک، عوامل ضد التهاب غیر استروئیدی، هلیکوباکترپیلوری

* فوق تخصص گوارش، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** فوق تخصص گوارش (استادیار) مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** فلوی پژوهشی مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** تاریخ دریافت: ۸۳/۳/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۷/۳۰ تاریخ تصویب: ۸۳/۹/۲۵

مقدمه

دستگاه گوارش به علت زخم معده و یا اثنی عشر بودند و نیز بیماران مبتلا به زخم پیتیک غیر خونریزی دهنه که به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه‌های مازندران و تهران از مهرماه ۱۳۸۰ تا پایان شهریور ۱۳۸۲ مراجعه کردند، انتخاب شدند. بیمارانی که بیماری‌های سیستمیک نظیر بیماری کبدی مزمن، هیپرتانسیون پورت، بیماری قلبی و نارسایی کلیوی داشتند از مطالعه خارج شدند. براساس پرسشنامه‌ای که به همین منظور تهیه شده بود اطلاعات مربوط به جنس، سن، مصرف سیگار، استفاده از داروهای NSAID (به هر مقدار در یک هفته قبل)، مدت زمان زخم پیتیک (سال) و سابقه قبلی خونریزی گوارشی فوکانی ثبت گردید. آندوسکوبی توسط دو پزشک متخصص که از معیارهای تشخیصی یکسان استفاده می‌کردند در همه بیماران تحت مطالعه انجام گرفت. نمونه‌برداری آنتروم برای آزمون سریع اوره آز (۱۱) و بافت‌شناختی (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اوزن) جهت تشخیص هلیکوباتریلوری در هر دو گروه انجام شد. در بیمارانی که آزمون سریع اوره آز در آن‌ها منفی بود، از روش بافت‌شناختی جهت تشخیص هلیکوباتریلوری استفاده شد. نمونه‌برداری از زخم معده تهیه شد تا بتوان وجود بدخیمی را تشخیص داد. برمبانای آندوسکوبی محل زخم (معده، اثنی عشر یا هر دو) و اندازه زخم (کمتر و مساوی یک سانتی‌متر، بیش‌تر از یک سانتی‌متر) و برمبانای آزمون اوره آز سریع و در صورت لزوم رنگ‌آمیزی بافت‌شناختی از نمونه آنتروم، میکروب هلیکوباتریلوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

از تحلیل تک متغیری برای انتخاب متغیرهایی که بایستی وارد مدل رگرسیون گردند، استفاده شد. آزمون کای دو برای متغیرهای کیفی و آزمون تی برای متغیرهای کمی پیوسته استفاده شد. تمام متغیرهای با

خونریزی قسمت فوکانی دستگاه گوارش، شایع‌ترین عارضه بیماری زخم پیتیک است که مرگ و میر و هزینه درمان بالایی را در بردارد^(۱). در یکی از مراکز بزرگ درمانی نشان داده شده که در سال از هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر، ۱۰۲ نفر به علت عارضه خونریزی گوارشی فوکانی در بیمارستان بستری می‌شوند که نسبت آن در آقایان دو برابر خانم‌ها است و با افزایش سن، تعداد موارد بیش‌تر می‌شود^(۲). زخم‌های پیتیک، شایع‌ترین علت خونریزی گوارشی فوکانی هستند و در طی ابتلاء به این بیماری ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران به عارضه خونریزی مبتلا می‌شوند^(۳). مهم‌ترین عوامل خطرساز خونریزی زخم‌های پیتیک عبارتنداز: عفونت هلیکوباتریلوری، NSAID و استرس^(۴،۵). زخم‌های مربوط به استرس، علت شایع خونریزی از دستگاه گوارش فوکانی در بیمارانی است که به حاطر بیماری‌های غیر خونریزی دهنه خطرناک بستری می‌شوند. کاهش و یا حذف این عوامل خطرساز موجب کاهش عود زخم و میزان خونریزی مجدد می‌شود^(۶-۷).

عوامل خطرساز ذکر شده مربوط به کشورهای غربی است که در آن شیوع عفونت H.pylori در جامعه حدود ۳۰ درصد است، اما در ایران که شیوع عفونت H.pylori در جامعه ۸۵ درصد ذکر شده است^(۱۰) آیا همچنان عوامل فوق الذکر برای خونریزی از زخم پیتیک عوامل خطر محسوب می‌شوند؟ به علاوه آیا بجز عوامل فوق الذکر، علل دیگری هم ممکن است خطر خونریزی از زخم پیتیک را افزایش دهند؟ بر این مبنای مطالعه‌ای طراحی گردید که به بررسی نقش عوامل خطرساز مختلف در خونریزی از زخم‌های پیتیک پردازد.

مواد و روش‌ها

بیمارانی که مبتلا به خونریزی حاد قسمت فوکانی

۱/۰۳ به ازاء هر سال افزایش در سن (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۱/۰۴ - ۱/۰۱). در آنالیز چند متغیری، هلیکوپاکترپیلوری یک فاکتور مستقل محاسبه نمی شد (OR=۰/۴۹)، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۴ - ۰/۲۳ (جدول شماره ۲) به مقایسه خطرنسی عوامل خطرساز مختلف خونریزی که در مدلها وارد شده اند، پرداخته است.

جدول شماره ۱: مقایسه عوامل خطرساز احتمالی خونریزی از زخم های پیتیک در بیماران مراجعه کننده به مرکز درمانی وابسته به دانشگاه های علوم پزشکی مازندران و تهران ۸۲-۱۳۸۰

	گروه زخم بدون خونریزی (۲۸۷ نفر)	گروه زخم با خونریزی (۱۱۱ نفر)	عوامل خطر
۵۰ (۱۷/۴%)	۳۲ (۲۰%)	سیگار	
۵ (۱/۷%)	۲ (۱/۲%)	الکل	
۲۸ (۱۳/۲%)	۵۷ (۳۵/۶%)	NSAID	
۳۹ (۱۳/۸%)	۶۵ (۴۰/۶%)	سابقه خونریزی قبلی از زخم	
۲۶۴ (۹۲/۶%)	۱۱۹ (۷۴/۸%)	H.Pylori	ابتلا به عفونت
۱۶۶ (۵۷/۸%)	۱۱۷ (۷۲/۷%)	جنس مرد	
۶/۷۷±۷/۰۷	۵/۹۷±۰/۱	مدت ابتلا به زخم پیتیک (سال)	
۳۹/۱±۱۳/۸	۴۸/۳±۱۸/۲	سن	
۲۴۸ (۹۳/۲%)	۱۱۹ (۸۰/۴%)	اندازه زخم	
۱۸ (۷/۸%)	۲۹ (۱۹/۶%)	< 1 cm > 1 cm	
۲۷۶ (۹۶/۲%)	۱۲۳ (۷۷/۶%)	محل زخم	زخم اثني عشر
۵ (۱/۷%)	۲۴ (۲۱/۱%)	زخم معده	
۶ (۲/۱%)	۴ (۲/۰%)	مر دو	

بحث

یافته های این مطالعه نشان داد که خطر خونریزی از زخم پیتیک قویا به نوع زخم (معده)، سابقه خونریزی، اندازه زخم و مصرف NSAID ارتباط دارد. مصرف NSAID علت شایع زخم معده ای - رودهای و خونریزی است. نتایج به دست آمده نشان داد که مصرف NSAID یک عامل خطرساز مهم در ایجاد خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی است. علاوه بر این در بیمارانی که سابقه مصرف داروهای NSAID دارند، سن و جنس، عوامل مهمی در ایجاد خونریزی از

سطح معنی دار ($P<0/05$) وارد مدل های رگرسیون لجستیک Stepwise backwards شدند. متغیرهایی که از نظر آماری دارای ارزش بودند با میزان OR خام و استاندارد شده براساس ۹۵ درصد فاصله اطمینان و سطح معنی دار مربوطه نشان داده شدند.

یافته ها

گروه بیماران مبتلا به عارضه خونریزی از زخم پیتیک شامل ۱۶۱ نفر (۱۱۷ مرد و ۴۴ زن) با متوسط سن $۱۸/۲\pm ۴/۳$ (سال) بودند و گروه بیماران مبتلا به زخم پیتیک بدون عارضه خونریزی شامل ۲۸۷ نفر (۱۶۶ مرد و ۱۲۱ زن) متوسط سن $۱۳/۶\pm ۳/۹$ (سال) بودند. در ۳۹۹ بیمار (۸۹/۱ درصد) زخم اثني عشر در ۳۹ (۲/۰ درصد) هر دو بیماری شناسایی گردید. جدول شماره ۱ فراوانی احتمالی عوامل خطرساز را در گروه های فوق الذکر نشان می دهد.

با استفاده از آنالیز یک متغیری مهم ترین عوامل خونریزی از زخم پیتیک شامل زخم معده، سابقه قبلی خونریزی از زخم، استفاده از NSAID بودند. از نظر مصرف سیگار و مدت زمان بیماری اسید پیتیک در دو گروه، تفاوت معنی داری وجود نداشت.

جنس، سن، سابقه قبلی خونریزی، محل زخم، اندازه زخم و وضعیت هلیکوپاکتر پیلوری در مدل های رگرسیون لجستیک وارد شدند. میزان خطرنسی (OR) برای عوامل خطر به شرح زیر است: زخم معده / دთوند $11/۹۰$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $۴/۰۴-۳/۵۰/۳$)، سابقه خونریزی قبلی از زخم $7/۷۲$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $۱۳/۵۸-۴/۳۹$)، اندازه زخم $2/۶۳$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $۵/۷۷-۱/۰۰$) و مصرف NSAID $2/۲۱$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $۴/۲۰-۱/۱۷$)، جنس مرد $1/۷۱$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $۲-۲/۸۹$) و سن با افزایش خطر

جدول شماره ۲ : مقایسه خطر نسبی بر اساس مدل تک متغیری و چند متغیری مبتنی بر عوامل خطرساز مختلف در بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی مازندران و تهران ۱۳۸۰-۸۲

متغیر	خام			
	استاندارد شده	Pvalue	**(CI ۹۵%)OR	Pvalue
جنس (مرد / زن)	۱/۹۶ (۱/۲۸ - ۲/۹۴)	< 0.001	۱/۷۱ (۱/۰۱ - ۲/۸۹)	0.004
NSAID	۳/۷۳ (۲/۲۷ - ۵/۸۰)	< 0.001	۲/۲۱ (۱/۱۷ - ۴/۲۰)	0.010
شرح حال خونریزی قبلی	۴/۳۵ (۲/۷۴ - ۶/۹۰)	< 0.001	۷/۷۲ (۴/۳۹ - ۱۳/۵۸)	0.001
H.pylori	۰/۲۴ (۰/۱۳ - ۰/۴۱)	< 0.001	۰/۴۹ (۰/۰۳ - ۱/۰۴)	0.002
محل زخم:معده/غیرمعده*	۱۰/۱۰ (۵/۷۷ - ۳۹/۵۰)	< 0.001	۱۱/۹۰ (۴/۰۴ - ۴۰/۱۳)	< 0.001
اندازه زخم	۳/۸۶ (۱/۷۹ - ۶/۲۸)	< 0.001	۲/۷۳ (۱/۲۰ - ۵/۷۷)	< 0.001
سن (سال)	-	-	۱/۰۳ (۱/۰۱ - ۱/۰۴)	0.003

* در برگیرنده زخم اثی عشر و زخم معده همزمان

** تمامی مدل‌ها در برگیرنده جنس، NSAID، شرح حال خونریزی قبلی، وضعیت H.Pylori و محل زخم بوده است.

در این مطالعه زخم اثی عشر، شایع‌تر از زخم معده بود. ولی خطر زخم معده برای ایجاد خونریزی بیش‌تر از زخم اثی عشر بود. زخم‌های معده بزرگ‌تر و عمیق‌تر هستند که درنتیجه می‌تواند توجیه کننده خطر بیش‌تر خونریزی از زخم معده در مقابل زخم اثی عشر باشد. Gisbert و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه خود نشان دادند که شیوع هلیکوباتریلوری در بیماری زخم معده به طور قابل ملاحظه‌ای کم‌تر است و تأکید نمودند به جز میکروب، عوامل دیگری هستند که در ایجاد خونریزی از زخم معده نقش دارند (۲۱).

در این مطالعه، بیش از ۷۲ درصد بیماران در گروه مبتلایان به زخم پیتیک با عارضه خونریزی، مرد بودند و بیش‌تر آن‌ها مبتلا به زخم اثی عشر بودند. زخم معده در مردان ۲/۷ بار شایع‌تر بود. Longstreth و همکاران (۱۹۹۵) نشان دادند که مردان حدوداً دو برابر زنان دچار خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش می‌شوند، ولی به نظر می‌رسد که زنان بیش‌تر از مردان دچار زخم معده می‌شوند (۲۲).

در این مطالعه مشخص شده است که به نسبت هر سال افزایش سن، خونریزی ۱/۰۳ افزایش می‌یابد. خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش در دهه ۹ عمر

دستگاه گوارش فوقانی محسوب می‌شوند. پیشرفت‌های اخیر در تشخیص و درمان بیماری خونریزی از دستگاه گوارشی تحت الشاعر مصرف وسیع NSAID‌ها قرار گرفته است که در مجموع خطر خونریزی حاد قسمت فوقانی دستگاه گوارش را سه برابر افزایش می‌دهد و این افزایش به بیش از پنج برابر در افراد مسن می‌رسد (۱۲)، مخصوصاً اگر سابقه خونریزی قبلی را داشته باشدند (۱۴، ۱۳). نتایج به دست آمده از این مطالعه، با یافته‌های مطالعات مربوط به نقش محافظتی هلیکوباتریلوری در ابتلاء به خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی در بیمارانی که از NSAID استفاده می‌کنند، هم خوانی دارد (۱۵). گرچه مطالعات دیگر نشان می‌دهد که هلیکوباتریلوری خطر خونریزی زخم پیتیک را در بیمارانی که از NSAID استفاده می‌کنند افزایش می‌دهد (۱۸)، اثرات متفاوت هلیکوباتریلوری در خونریزی NSAID از دستگاه گوارش فوقانی در مصرف کنندگان گذشتگان ممکن است به خاطر انواع مختلف نژادهای هلیکوباتریلوری، مدت متفاوت ابتلاء به بیماری اسید پیتیک و تفاوت‌های موجود در مدت زمان ابتلاء به عقوبت باشد. بنابراین NSAID یک عامل خطرساز مستقل برای ایجاد خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی است.

خونریزی دهنده هلیکوباکتر پیلوری را جدا کنند. در ۱۰ درصد موارد نه نتیجه کشت هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود و نه از داروهای NSAID استفاده شده بود (۲۷). شیوع عفونت هلیکوباکترپیلوری در بیمارانی که زخم عارضه دار داشتند، کاهش یافته است. Hosking و همکاران (۱۹۹۲) نشان دادند که از ۱۰۲ بیمار با زخم اثنی عشر خونریزی دهنده در ۷۱ نفر (۷۰ درصد) نتیجه کشت هلیکوباکتر پیلوری مثبت بود در حالی که از ۱۲۱ بیمار مبتلا به زخم‌های اثنی عشر غیر خونریزی دهنده در ۱۱۲ نفر (۹۳ درصد) عفونت هلیکوباکترپیلوری جدا شد (۲۸). گرچه هلیکوباکترپیلوری عامل مهم زخم‌های معده و اثنی عشر و خونریزی از زخم‌ها در مناطق پیش‌رفته دنیا محسوب می‌شود (۶،۵)، در این مطالعه عامل خطرساز خونریزی از زخم پیتیک نبوده است. در واقع عفونت هلیکوباکترپیلوری احتمالاً مانع خونریزی در بیمارانی می‌شود که مبتلاء به زخم معده هستند و از داروهای NSAID استفاده می‌کنند.

اندازه زخم نیز یک عامل خطرساز مستقل برای خونریزی محسوب می‌شود. آنالیز چند متغیری نشان داد که زخم بزرگ‌تر از ۱ cm با خطر خونریزی مرتبط است. در مطالعات مشابه دیگر در مورد خونریزی از دستگاه گوارش فوکانی، اندازه زخم یک عامل خطرساز مستقل محسوب می‌شد (۲۹). در زخم‌های بزرگ‌تر، شانس آسیب به عروق در لایه زیراپی تیال افزایش می‌یابد. علاوه بر این التیام زخم در زخم‌های ۱۰ mm یا بیشتر در مقایسه با زخم‌های کوچک‌تر، کمتر است (۳۱). به طور خلاصه براساس این مطالعه، خطر خونریزی از زخم پیتیک قویاً به نوع زخم (معده)، سابقه خونریزی، اندازه زخم و مصرف NSAID ارتباط داشته است و برخلاف مطالعات غربی H.Pylori عامل افزایش خطر خونریزی از زخم پیتیک نبوده است.

نسبت به دهه ۳۰ عمر، بیش از ۳۰ بار افزایش می‌یابد (۲۲). تاثیر سن در خونریزی از دستگاه گوارش فوکانی ممکن است به خاطر کاهش مکانیسم‌های دفاعی معده و کاهش ترمیم زخم با افزایش سن باشد (۲۴، ۲۳).

در این مطالعه، خطر خونریزی از زخم قویاً به سابقه قبلی خونریزی از زخم پیتیک مرتبط است. مطالعات وسیعی که توسط Vreeburg و همکاران (۱۹۹۷) در آمستردام انجام گرفت، مشخص کرد که ۲۰ درصد از ۹۵۱ بیمار که مبتلا به خونریزی قسمت فوکانی دستگاه گوارش بودند، سابقه قبلی زخم در آن‌ها وجود داشته است (۲۵). مطالعه مشابه توسط Terdiman و همکاران (۱۹۹۸) نشان داد که در صورت سابقه خونریزی از زخم پیتیک در بیماران بستری و غیر بستری، خطر ایجاد خونریزی از دستگاه گوارش فوکانی افزایش می‌یابد (۲۶). در واقع بیمارانی که سابقه عارضه زخم در آن‌ها وجود دارد برای عوارض دیگر زخم مستعدتر هستند. توجیه این عوارض در واقع به این علت است که اغلب زخم‌های عارضه دار، مزمن و فیروز شده و در عمق جداره معده نفوذ می‌کنند و یک بافت جوشگاه فیبروتیک ایجاد می‌نمایند که التیام آن‌کند بوده و عروق خونی را تخریب می‌کند.

همان طور که این مطالعه نشان داد بین دو گروه (مبتلایان به زخم پیتیک با عارضه خونریزی و بدون عارضه خونریزی) در ارتباط با درصد ابتلاء به عفونت هلیکوباکترپیلوری هیچ فرقی وجود ندارد. این امر تا حدودی مربوط به شیوع بالای هلیکوباکترپیلوری در کشورمان است (۱۰) که هیچ فرق قابل توجهی را بین افراد مبتلاء به زخم خونریزی دهنده و گروه بدون عارضه خونریزی ایجاد نمی‌کند. Jensen و همکاران (۱۹۹۲) توانستند به ترتیب در ۷۲ درصد موارد زخم‌های اثنی عشر خونریزی دهنده و ۷۹ درصد زخم‌های معده

فهرست منابع

1. Jiranek GC, Kozarek RA. A cost-effective approach to the patient with peptic ulcer bleeding. *Surg Clin North Am.* 1996; 76(1): 83-103.
2. Longstreth, GF "Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage:A population-based study". *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-10.
3. Aundersen IB, Bonnevie O, Joergensen T, Sorensen TI. Time trends for peptic ulcer disease in Denmark, 1981-1993. Analysis of hospitalization register and mortality rates. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33(3): 260-6.
4. Jutabha R, Jensen DM. "Management of severe upper gastrointestinal bleeding in the patient with liver disease". *Med Clin North Am* 1996; 80.
5. Hunt RH, Malfertheiner P, Yeomans ND. "Critical issues in the pathophysiology and management of peptic ulcer disease". *Eur J gastroenterol hepatol* 1995; 7: 685-99.
6. Hallas J, Lauritsen J, Villadsen HD. "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk group by excess risk estimates". *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 438-44.
7. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC. "Treatment of helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease". *Scan J Gastroenterol* 1993; 28: 939-42.
8. Tytgat GN, Peptic ulcer and Helicobacter pylori: Eradication and relapse. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995; 210: 70-2.
9. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A. "Eradication of helicobacter pylori reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease". *Gastrointest Endos* 1995; 41: 1-4.
10. Massarrat S, Saberi-Firoozi M, Soleimani A. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two populations in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7: 427-33.
11. Arvind AS, Cook RS, Tabaqchi S. One minute endoscopy room test for campylobacter pylori. *Lancet* 1988; 1(8587): 704.
12. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risks for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-796.
13. Hansen JM, Hallas J, Lauritsen JM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ulcer complications: A risk factor analysis for clinical decision making. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 126-30.
14. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for

- peptic ulcer disease in elderly patients. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 539-45.
15. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski I. Randomized control trial Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti inflammatory drugs. *Lancet*, 1998; 352: 1001-3.
16. Santoloaria S, Lanas A, Benito R, Perez-Aisa MA, Sainz R. Helicobacter pylori interaction is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999; 13: 1511-8.
17. Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ. Interaction between helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 234-7.
18. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 1305-9.
19. NG TM, Fock KM, Khor JL, eo EK, Sim CS, Tan Al, et al. Nonsteroidal anti inflammatory drugs, Helicobacter pylori and bleeding gastric ulcer. *Aliment pharmacol Ther*; 2000; 14: 203-9.
20. Hawkey CJ. Risk of ulcer bleeding in patients infected with Helicobacter pylori taking Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *GUT* 2000; 46: 310-1.
21. J.P. Gisbert, L. González, A. de Pedro, M. Valbuena, b. Prieto, R. Briz, S. et al. Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: Prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36(7): 711-24.
22. Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage:A population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-210.
23. Okada M, Yao T, Fuchigami T. Factors influencing the healing rate of gastric ulcer in hospitalized subjects. *Gut* 1984; 25: 881.
24. Sonnenberg A, Muller-Lissner SA, Vogel E. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology* 1981; 81: 1061.
25. E.M. Vreeburg, P. Snel, J.W. de Brujne, J.F.W.M. Bartelsman, E.A.J. Rauws, and G.N.J.Tytgat. Acute Upper Gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: Incidence,diagnosis and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 236-243.
26. Jonathan P. Terdiman, James W. Ostroff. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patients; A case-control study to assess risk factors, causes and outcomes. *Am J Gastroenterol* 1998; 104: 349-354.
27. Jensen D.M, You S, Pelayo E. The prevalence of helicobacter pylori and NSAID use in patients with severe

- UGI hemorrhage and their potential role in recurrence of ulcer bleeding. *Gastroenterology* 1992; 102: A90.
28. Hosking S.W, Yung M.Y, Chung S.C, Li A.K.C. Differing prevalence of helicobacter in bleeding and nonbleeding ulcers. *Gastroenterology* 1992; 102: A85.
29. Vidal Puigserver J, Pagan Pomar A, Rua Garcia A, Sapina A, Obrador Adrover A. Multivariate analysis of rebleeding risk in gastroduodenal ulcer. Prospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 422-427.
30. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lin CK, Lo GH, Cheng JS, et al. Risk factors for presentation with bleeding in patients with Helicobacter pylori-related peptic ulcer diseases. *Scand J Gastroenterol*. 1992 Jul; 27(7): 571-81.
31. Reynolds JC, Schoen RE, Maislin G. Risk factors for delayed healing of duodenal ulcers treated with famotidine and ranitidine. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 571.