

بررسی عوامل خطر ساز خون ریزی از زخم های پپتیک

حافظ تیرگر فاخری (M.D.) *
رسول ستوده منش (M.D.) **
علی علی عسگری (M.D.) ***
مهدی نورایی (M.D.) ***

چکیده

سابقه و هدف : هدف از این مطالعه، بررسی نقش عوامل متعدد خطر ساز در خون ریزی از دستگاه گوارش فوقانی در بیماران مبتلا به زخم پپتیک است.

مواد و روش ها : در این بررسی بیماران مبتلا به خون ریزی حاد قسمت فوقانی دستگاه گوارش به علت زخم پپتیک و بیماران مبتلا به زخم پپتیک بدون خون ریزی با یکدیگر مقایسه شدند. آندوسکوپی قسمت فوقانی دستگاه گوارش و سپس آزمون اوره آز سریع برای بیماران هر دو گروه انجام شد. رابطه بین متغیرهایی که در ذیل اشاره می شود با خطر خون ریزی 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 ابتلا به زخم پپتیک و وضعیت هلیکوباکتر پیلوری بودند. برای شناسایی عوامل خطر ساز مستقل، از آزمون آنالیز چند متغیری Logistic regression استفاده شد.

یافته ها : از ۴۴۸ بیمار مبتلا به زخم پپتیک، ۱۶۱ نفر مبتلا به خون ریزی 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 ابتلا به زخم در دو گروه وجود ندارد. میزان خطر نسبی (OR) برای عوامل زیر در تحلیل رگرسیون لجستیک به شرح زیر است: زخم معده / دئودنوم ۱۱/۹۰ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۴/۳۹ - ۱۳/۵۸)، اندازه زخم ۲/۶۳ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۵/۷۷ - ۱/۲۰) و مصرف NSAID ۲/۲۱ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۱/۱۷ - ۴/۲۰)، جنس مرد ۱/۷۱ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۲/۸۹ - ۱/۰۷) و سن با افزایش خطر ۱/۰۳ به ازاء هر سال افزایش در سن (فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۱/۰۴ - ۱/۰۱). در آنالیز چند متغیری، هلیکو باکتر پیلوری یک فاکتور مستقل محسوب نمی شد (OR = ۰/۴۹، فاصله اطمینان ۹۵ درصد : ۱/۰۴ - ۰/۲۳).

استنتاج : خطر خون ریزی از دستگاه گوارش فوقانی قویا به محل زخم (معده)، سابقه خون ریزی، اندازه زخم و مصرف داروی NSAID ارتباط دارد. در منطقه ای که شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری بالا است، ممکن است این عفونت یک عامل خطر ساز برای خون ریزی از زخم پپتیک محسوب نشود.

واژه های کلیدی : زخم پپتیک، خون ریزی از زخم پپتیک، عوامل ضد التهاب غیر استروئیدی، هلیکوباکتر پیلوری

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

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

*** 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

خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش، شایع‌ترین عارضه بیماری زخم پپتیک 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 فوقانی در بیمارستان بستری می‌شوند که نسبت آن در آقایان دو برابر خانم‌ها است و با افزایش سن، تعداد موارد بیش‌تر می‌شود (۲). زخم‌های پپتیک، شایع‌ترین علت خونریزی گوارشی فوقانی هستند و در طی ابتلاء به این بیماری ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران به عارضه خونریزی مبتلا می‌شوند (۳). مهم‌ترین عوامل خطر ساز خونریزی زخم‌های پپتیک عبارتند از: عفونت هلیکوباکتر پیلوری، NSAID و استرس (۴، ۵). زخم‌های مربوط به استرس، علت شایع خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی در بیمارانی است که به خاطر بیماری‌های غیر خونریزی دهنده خطرناک بستری می‌شوند. کاهش و یا حذف این عوامل خطر ساز موجب کاهش عود زخم و میزان خونریزی مجدد می‌شود (۶، ۷).

عوامل خطر ساز 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 فوق‌الذکر برای خونریزی از زخم پپتیک عوامل خطر محسوب می‌شوند؟ به علاوه آیا بجز عوامل فوق‌الذکر، علل دیگری هم ممکن است خطر خونریزی از زخم پپتیک را افزایش دهند؟ بر این مبنا مطالعه‌ای طراحی گردید که به بررسی نقش عوامل خطر ساز مختلف در خونریزی از زخم‌های پپتیک بپردازد.

مواد و روش‌ها

بیمارانی که مبتلا به خونریزی حاد قسمت فوقانی

دستگاه گوارش به علت زخم معده و یا اثنی عشر بودند و نیز بیماران مبتلاء به زخم پپتیک غیر خونریزی دهنده که به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه‌های مازندران و نهران 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 پپتیک (سال) و سابقه قبلی خونریزی گوارشی فوقانی ثبت گردید. آندوسکوپی 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 بافت‌شناسی (رنگ آمیزی همتاکسیلین-انوزین) جهت تشخیص هلیکوباکتر پیلوری در هر دو گروه انجام شد. در بیمارانی که آزمون سریع اوره آز در آن‌ها منفی بود، از روش بافت‌شناسی جهت تشخیص هلیکوباکتر پیلوری استفاده شد. نمونه‌برداری از زخم معده تهیه شد تا بتوان وجود بدخیمی را تشخیص داد. بر مبنای آندوسکوپی محل زخم (معده، اثنی عشر یا هر دو) و اندازه زخم (کم‌تر و مساوی یک سانتی‌متر، بیش‌تر از یک سانتی‌متر) و بر مبنای آزمون اوره آز سریع و در صورت لزوم رنگ آمیزی بافت‌شناسی از نمونه آنتروم، میکروب هلیکوباکتر پیلوری 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

۱/۰۳ به ازاء هر سال افزایش در سن (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۴ - ۱/۰۱). در آنالیز چند متغییری، هلیکوباکتریپلوری یک فاکتور مستقل محسوب نمی‌شد (OR=۰/۴۹، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۱/۰۴ - ۰/۲۳) جدول شماره ۲ به مقایسه خطر نسبی عوامل خطر ساز مختلف خونریزی که در مدل‌ها وارد شده‌اند، پرداخته است.

جدول شماره ۱: مقایسه عوامل خطر ساز احتمالی خونریزی از زخم‌های پپتیک در بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی مازندران و تهران ۸۲-۱۳۸۰

عوامل خطر	گروه زخم با خونریزی (۱۶۱ نفر)	گروه زخم بدون خونریزی (۲۸۷ نفر)
سیگار	۳۲ (۲۰٪)	۵۰ (۱۷/۴٪)
الکل	۲ (۱/۲٪)	۵ (۱/۷٪)
NSAID	۵۷ (۳۵/۸٪)	۳۸ (۱۳/۲٪)
سابقه خونریزی قبلی از زخم	۶۵ (۴۰/۸٪)	۳۹ (۱۳/۸٪)
ابتلا به عفونت H.Pylori	۱۱۹ (۷۴/۸٪)	۲۱۴ (۷۴/۸٪)
جنس مرد	۱۱۷ (۷۲/۷٪)	۱۶۶ (۵۷/۸٪)
مدت ابتلا به زخم پپتیک (سال)	۵/۹۷ ± ۵/۰۱	۶/۷۷ ± ۷/۰۷
سن	۴۸/۳ ± ۱۸/۲	۳۹/۱ ± ۱۳/۶
اندازه زخم < 1 cm	۱۱۹ (۸۰/۴٪)	۲۴۸ (۸۳/۲٪)
> 1 cm	۲۹ (۱۹/۶٪)	۱۸ (۶/۸٪)
محل زخم		
زخم اثنی عشر	۱۲۳ (۷۶/۴٪)	۲۷۶ (۹۶/۲٪)
زخم معده	۳۴ (۲۱/۱٪)	۵ (۱/۷٪)
مرد دو	۴ (۲/۵٪)	۶ (۲/۱٪)

بحث

یافته‌های این مطالعه نشان داد که خطر خونریزی از زخم پپتیک قویا به نوع زخم (معده)، سابقه خونریزی، اندازه زخم و مصرف NSAID ارتباط دارد. مصرف NSAID علت شایع زخم معده‌ای- روده‌ای و خونریزی است. نتایج به دست آمده نشان داد که مصرف NSAID یک عامل خطر ساز 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 معنی‌دار ($P < 0/05$) وارد مدل‌های رگرسیون لجستیک Stepwise backwards شدند. متغیرهایی که از نظر آماری دارای ارزش بودند با میزان OR خام و استاندارد شده بر اساس ۹۵ درصد فاصله اطمینان و سطح معنی‌دار مربوطه نشان داده شدند.

یافته‌ها

گروه بیماران مبتلا به عارضه خونریزی از زخم پپتیک شامل ۱۶۱ نفر (۱۱۷ مرد و ۴۴ زن) با متوسط سن $48/3 \pm 18/2$ (سال) بودند و گروه بیماران مبتلا به زخم پپتیک بدون عارضه خونریزی شامل ۲۸۷ نفر (۱۶۶ مرد و ۱۲۱ زن) متوسط سن $39/1 \pm 13/6$ (سال) بودند. در ۳۹۹ بیمار (۸۹/۱ درصد) زخم اثنی عشر در ۳۹ بیمار (۸/۷ درصد) زخم معده و در ۱۰ بیمار (۲/۲ درصد) هر دو بیماری شناسایی گردید. جدول شماره ۱ فراوانی احتمالی عوامل خطر ساز را در گروه‌های فوق الذکر نشان می‌دهد.

با استفاده از آنالیز یک متغیری مهم‌ترین عوامل خونریزی از زخم پپتیک شامل زخم معده، سابقه قبلی خونریزی از زخم، استفاده از NSAID بودند. از نظر مصرف سیگار و مدت زمان بیماری اسید پپتیک در دو گروه، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

جنس، سن، NSAID، سابقه قبلی خونریزی، محل زخم، اندازه زخم و وضعیت هلیکوباکتر پیلوری در مدل‌های رگرسیون لجستیک وارد شدند. میزان خطر نسبی (OR) برای عوامل خطر به شرح زیر است: زخم معده/ دئودنوم $11/90$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $35/03 - 4/04$)، سابقه خونریزی قبلی از زخم $7/72$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $13/58 - 4/39$)، اندازه زخم $2/63$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $5/77 - 1/20$) و مصرف NSAID $2/21$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $4/20 - 1/17$)، جنس مرد $1/71$ (فاصله اطمینان ۹۵ درصد: $2/89 - 1/07$) و سن با افزایش خطر

جدول شماره ۴: مقایسه خطر نسبی بر اساس مدل تک متغیری و چند متغیری مبتنی بر عوامل خطر ساز مختلف در بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی وابسته به دانشگاه های علوم پزشکی مازندران و تهران ۸۲-۱۳۸۰

استاندارد شده		خام		متغیر
Pvalue	** (CI % ۹۵) XOR	Pvalue	(CI % ۹۵) OR	
۰/۰۰۴	۱/۸۱ (۱/۰۱ - ۲/۸۹)	۰/۰۰۲	۱/۹۴ (۱/۲۸ - ۲/۹۴)	جنس (مرد / زن)
۰/۰۱۵	۲/۲۱ (۱/۱۷ - ۴/۲۰)	< ۰/۰۰۱	۳/۳۳ (۲/۲۷ - ۵/۸۰)	NSAID
۰/۰۰۱	۷/۷۲ (۴/۳۹ - ۱۳/۵۸)	< ۰/۰۰۱	۴/۳۵ (۲/۷۴ - ۶/۹۰)	شرح حال خونریزی قبلی
۰/۰۶۲	۰/۴۹ (۰/۲۳ - ۱/۰۴)	< ۰/۰۰۱	۰/۲۴ (۰/۱۳ - ۰/۴۱)	وضعیت H.pylori
< ۰/۰۰۱	۱۱/۹۰ (۴/۰۴ - ۳۵/۰۳)	< ۰/۰۰۱	۱۵/۱۰ (۵/۸۷ - ۳۹/۵۰)	محل زخم: معده/غیر معده*
< ۰/۰۰۱	۲/۳۳ (۱/۲۰ - ۵/۸۷)	< ۰/۰۰۱	۳/۳۶ (۱/۸۹ - ۶/۲۸)	اندازه زخم
۰/۰۰۳	۱/۰۳ (۱/۰۱ - ۱/۰۴)	< ۰/۰۰۱	-	سن (سال)

* در برگزیده زخم اثنی عشر و زخم معده همزمان

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

در این مطالعه زخم اثنی عشر، شایع تر از زخم معده بود. ولی خطر زخم معده برای ایجاد خونریزی بیش تر از زخم اثنی عشر بود. زخم های معده بزرگ تر و عمیق تر هستند که در نتیجه می تواند توجه کننده خطر بیش تر خونریزی از زخم معده در مقابل زخم اثنی عشر باشد. Gisbert و همکاران (۲۰۰۱) در مطالعه خود نشان دادند که شیوع هلیکوباکتریلوری در بیماری زخم معده به طور قابل ملاحظه ای کم تر است و تاکید 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 پپتیک با عارضه خونریزی، مرد بودند و بیش تر آن ها مبتلا به زخم اثنی عشر بودند. زخم معده در مردان ۲/۷ بار شایع تر بود. Longstreth و همکاران (۱۹۹۵) نشان دادند که مردان حدودا دو برابر زنان دچار خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش می شوند، ولی به نظر می رسد که زنان بیش تر از مردان دچار زخم معده می شوند (۲۲).

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

دستگاه گوارش فوقانی محسوب می شوند. پیشرفت های اخیر در تشخیص و درمان بیماری خونریزی از دستگاه گوارشی تحت الشعاع مصرف وسیع NSAID ها قرار گرفته است که در مجموع خطر خونریزی حاد قسمت فوقانی دستگاه گوارش را سه برابر افزایش می دهد و این افزایش به بیش از پنج برابر در افراد مسن می رسد (۱۲)، مخصوصا اگر سابقه خونریزی قبلی را داشته باشند (۱۴، ۱۳). نتایج به دست آمده از این مطالعه، با یافته های مطالعات مربوط به نقش محافظتی هلیکوباکتریلوری در ابتلاء به خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی در بیمارانی که از NSAID استفاده می کنند، همخوانی دارد (۱۷ تا ۱۵) گرچه مطالعات دیگر نشان می دهد که هلیکوباکتریلوری خطر خونریزی زخم پپتیک را در بیمارانی که از NSAID استفاده می کنند افزایش می دهد (۲۰ تا ۱۸)، اثرات متفاوت هلیکوباکتریلوری در خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی در مصرف کنندگان NSAID ممکن است به خاطر انواع مختلف نژادهای هلیکوباکتریلوری، مدت متفاوت ابتلاء به بیماری اسید پپتیک و تفاوت های موجود در مدت زمان ابتلا به عفونت باشد. بنابراین NSAID یک عامل خطر ساز 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 هلیکوباکتر پیلوری 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 زخم های اثنی عشر غیر خونریزی دهنده در ۱۱۲ نفر (۹۳ درصد) عفونت هلیکوباکتر پیلوری جدا شد (۲۸). گرچه هلیکوباکتر پیلوری عامل مهم زخم های معده و اثنی عشر و خونریزی از زخم ها در مناطق پیشرفته دنیا محسوب می شود (۶،۵)، در این مطالعه عامل خطر ساز خونریزی از زخم پپتیک نبوده است. در واقع عفونت هلیکوباکتر پیلوری احتمالاً مانع خونریزی در بیمارانی می شود که مبتلا به زخم معده هستند و از داروهای NSAID استفاده می کنند.

اندازه زخم نیز یک عامل خطر ساز مستقل برای خونریزی محسوب می شود. آنالیز چند متغیری نشان داد که زخم بزرگ تر از ۱ cm با خطر خونریزی مرتبط است. در مطالعات مشابه دیگر در مورد خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی، اندازه زخم یک عامل خطر ساز مستقل محسوب می شد (۳۰،۲۹). در زخم های بزرگ تر، شانس آسیب به عروق در لایه زیراپی تلیال افزایش می یابد. علاوه بر این التیام زخم در زخم های ۱۰ mm یا بیش تر در مقایسه با زخم های کوچک تر، کم تر است (۳۱).

به طور خلاصه بر اساس این مطالعه، خطر خونریزی از زخم پپتیک قویا به نوع زخم (معده)، سابقه خونریزی، اندازه زخم و مصرف NSAID ارتباط داشته است و بر خلاف مطالعات غربی H. Pylori عامل افزایش خطر خونریزی از زخم پپتیک نبوده است.

نسبت به دهه ۳ عمر، بیش از ۳۰ بار افزایش می یابد (۲۲). تاثیر سن در خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی ممکن است به خاطر کاهش مکانیسم های دفاعی معده و کاهش ترمیم زخم با افزایش سن باشد (۲۴،۲۳).

در این مطالعه، خطر خونریزی از زخم قویا به سابقه قبلی خونریزی از زخم پپتیک 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 فوقانی 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 پپتیک در بیماران بستری و غیر بستری، خطر ایجاد خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی افزایش می یابد (۲۶). در واقع بیمارانی که سابقه عارضه زخم در آنها وجود دارد برای عوارض دیگر زخم مستعدتر هستند. توجه این عوارض در واقع به این علت است که اغلب زخم های عارضه دار، مزمن و فیروز شده و در عمق جداره معده نفوذ می کنند و یک بافت جوشگاه فیبروتیک ایجاد می نمایند که التیام آن کند بوده و عروق خونی را تخریب می کند.

همان طور که این مطالعه نشان داد بین دو گروه (مبتلایان به زخم پپتیک با عارضه خونریزی و بدون عارضه خونریزی) در ارتباط با درصد ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری هیچ فرقی وجود ندارد. این امر تا حدودی مربوط به شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در کشورمان است (۱۰) که هیچ فرق قابل توجهی را بین افراد مبتلا به زخم خونریزی دهنده و گروه بدون عارضه خونریزی ایجاد نمی کند. Jensen و همکاران (۱۹۹۲) توانستند به ترتیب در ۷۲ درصد موارد زخم های اثنی عشر خونریزی دهنده و ۷۹ درصد زخم های 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. *Gastrointes 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. Santolòria S, Lanás 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 AI, 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. Gonzalez, 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 Bruijne, J.F.W.M. Bartelsman, E.A.J. Rauws, and G.N.J. Tytgat. Acute Upper Gastrointestinal bleeding in the Amesterdam 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.