

مقایسه اولسرها پیتیک خونریزی دهنده در بیماران با و بدون سابقه مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی

دکتر شاهرغ موسوی^{۱*}، دکترمژگان رهمانیان^۲، دکتر یلدا ززرگ^۳، دکتر مهدی بابائی^۳، دکتر مصفر طوسی^۲، مهرداد زممتکش^۲

چکیده

سابقه و هدف: ضد التهاب های غیر استروئیدی (NSAIDs) جزو داروهای پرمصرفی هستند که تجویز آن به راحتی تحمل می شود. شایع ترین عارضه این داروها مشکلات گوارشی است. تخمین زده می شود که این عوارض در مرگ ۱۰-۱۵ درصد بیماران بستری نقش داشته باشد. این داروها یکی از علل اصلی خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی و دومین عامل ایجاد اولسر می باشند. هدف از این مطالعه تعیین مدت زمان مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، شاخص های پیش آگهی و فراوانی آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری در مبتلایان به اولسر پیتیک خونریزی دهنده مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه سمنان طی سال های ۸۲-۱۳۷۶ است.

مواد و روش ها: این تحقیق با روش بررسی توصیفی بر روی بیماران مبتلا به اولسر پیتیک که با خونریزی گوارشی مراجعه کرده بودند صورت گرفت. مشخصات این بیماران از نظر سن، علل خونریزی، سابقه و مدت زمان مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، محل زخم، آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری و عوامل تعیین کننده پیش آگهی با استفاده از آزمون های *Chi-square* و *T* تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: ۹۲ بیمار دارای سابقه مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی با میانگین سنی $66/1 \pm 3/1$ (± انحراف معیار) با ۱۰۵ بیمار فاقد چنین سابقه ای با میانگین سنی $62/3 \pm 4/7$ مقایسه شدند. بیماران گروه اول مسن تر بودند ($p < 0/0001$). در هر دو گروه اولسر اثنی عشر و ابتدای مردان شیوع بیشتری داشت. نسبت اولسر اثنی عشر به معده در گروه دوم بیش از ۲/۱ بود. در بیمارانی که سابقه مصرف بیش از یک هفته دارو را داشتند شیوع زخم اثنی عشر و معده و ابتلاء هر دو جنس به طور یکسان دیده شد. از نظر شدت، پیش آگهی و مرگ و میر تفاوتی بین دو گروه مشاهده نگردید، موقعیت هلیکوباکتر پیلوری در گروه های مصرف کننده و غیر مصرف کننده و اولسرهای ناشی از NSAIDs یکسان بود.

نتیجه گیری: مصرف NSAIDs نقشی در پیش آگهی و مرگ و میر در خونریزی از اولسر ندارد.

واژگان کلیدی: ضد التهاب غیر استروئیدی، خونریزی گوارشی، اولسر پیتیک

مقدمه

شایع ترین عارضه آن عوارض گوارشی آن می باشد (۲). تخمین زده میشود که این عوارض در مرگ ۱۰-۱۵ درصد بیماران بستری نقش داشته باشد (۳). NSAIDs یکی از عوامل اصلی خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی و دومین عامل ایجاد اولسر می باشد (۴)،

ضد التهاب های غیر استروئیدی (NSAIDs) از داروهای پرمصرفی هستند که فقط در آمریکا سالانه بیش از سی میلیارد قرص آن بدون نسخه به فروش می رسد (۱). اگرچه تجویز این دارو به راحتی تحمل می شود، اما می تواند با عوارض کم و حتی مرگبار همراه شود.

* نویسنده مسؤل: استادیار، مرکز تحقیقات طب داخلی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان نمابر: ۰۲۳۱-۳۳۴۱۴۴۹

E.mail: shahrohkmousavi@yahoo.com

^۲ کارشناس، مرکز تحقیقات طب داخلی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

^۳ استادیار، مرکز تحقیقات طب داخلی، بیمارستان فاطمیه، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

شدند. در این تحقیق بیماران دارای معیارهای زیر از مطالعه خارج شدند:

- ۱) خونریزی گوارشی در بیماران بستری
 - ۲) فاصله زمانی بیش از دوازده ساعت از خونریزی تا انجام آندوسکوپی
 - ۳) وجود سابقه خونریزی گوارشی فوقانی و یاسابقه اولسر پپتیک
 - ۴) بیماری‌های زمینه‌ای شامل: نارسایی احتقانی قلب، نارسایی مزمن کلیه، سیروز، اختلالات انعقادی، بیماری‌های کلاژن و عروقی، واسکولیت‌ها، بدخیمی‌ها، ناهنجاری‌های عروقی و بیماری‌های قلبی ریوی
 - ۵) سابقه مصرف کورتیکواستروئید، آنتی کوآگولان، آنتی بیوتیک، مهار کننده پمپ هیدروژن و NSAIDs با خصوصیت مهار اختصاصی COX2 در یک ماه اخیر
 - ۶) سابقه جراحی معده
 - ۷) اولسرهای مشترک معده و اثنی عشر
 - ۸) سنین زیر ۱۵ سال و پرونده‌های ناقص.
- این مطالعه زیر نظر کمیته تحقیقات بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی سمنان صورت گرفت و از آزمونهای آماری Chi square و با استفاده از نرم افزار SPSS V11.5 با قبول $p < 0.05$ برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

در مدت ۶ سال ۵۹۴ بیمار با خونریزی گوارشی در بیمارستان فاطمیه سمنان بستری شدند. علت خونریزی بیماران شامل اولسر پپتیک ۲۵۸ مورد، (۴۸٪)، گاستروئودنیت اروزو ۱۵۱ مورد، (۲۵٪)، مالوری ویس ۲۱ مورد، (۴٪)، واریس ازوفاز ۳۰ مورد، (۵٪)، نئوپلاسم معده ۱۵ مورد، (۳٪) و سایر موارد ۳۹ مورد، (۷٪) بود. در ۵۳ بیمار (۹٪) عاملی برای خونریزی پیدا نشد. از مبتلایان به اولسرپپتیک ۱۹۰ (۶۷٪)، ۸۶ (۳۰٪) و ۹ (۳٪) بیمار به ترتیب دارای زخم اثنی عشر، معده و اثنی عشر - معده بودند. از ۲۵۸ بیمار مبتلا به اولسر پپتیک، ۸۸ نفر به علت سابقه قبلی اولسر خونریزی در ۱۷ مورد، بیماری همراه در ۲۹ مورد، مصرف دارو در ۶ مورد، سابقه جراحی معده ۲ مورد، ۱۱ مورد به دلیل تأخیر در انجام آندوسکوپی و ۲۳ مورد به دلایل دیگر از مطالعه خارج شدند. از ۱۹۷ بیمار باقیمانده ۹۲ نفر (۴۷٪) و ۱۰۵ نفر (۵۳٪) به ترتیب با و بدون سابقه مصرف ضد التهاب‌های غیر استروئیدی بودند.

مصرف این گروه از دارو، با دو عارضه همراه می‌باشد: در مصرف حاد با مکانیسم اثر بر پلاکت‌ها باعث خونریزی گوارشی و در مصرف طولانی مدت با مکانیسم اثر بر مخاط معده باعث تخریب مخاطی می‌گردد (۵). در حقیقت بیماران مبتلا به اولسر پپتیک که متعاقب NSAIDs دچار خونریزی شده‌اند را می‌توان به دو گروه اولسرهای ناشی از دارو (NSAIDs induced P.U.) و اولسرهای غیر وابسته به آن (Non- NSAIDs induced P.U) تقسیم نمود. در خصوص محل اولسر، وضعیت هلیکوباکترپیلوری و شدت خونریزی در بیماران مصرف کننده NSAIDs اختلاف نظر وجود دارد (۱۱-۶). هدف از این مطالعه، بررسی شدت و پیش‌آگهی خونریزی اولسر پپتیک در بیماران مصرف کننده NSAIDs و همچنین مقایسه بیماران مبتلا به اولسر در مصرف کوتاه مدت و طولانی مدت دارو می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق توصیفی بیمارانی که در فاصله زمانی ۶ سال به دلیل هماتمز و یا ملنا ناشی از اولسر پپتیک (تشخیص داده شده توسط آندوسکوپی) به بیمارستان فاطمیه سمنان مراجعه نموده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بعد از انجام اقدامات لازم برای ثابت نگاه داشتن وضعیت بیماران و ثبت مشخصات فردی و یافته‌های آندوسکوپی آنان و همچنین بررسی از نظر آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری با استفاده از روش‌های زیر انجام گرفت:

- ۱- بررسی نمونه بیوپسی شده از آنتر معده به روش اوره آز سریع (۱۰۰٪= اختصاصیت، ۹۰٪= حساسیت).
 - ۲- بررسی نمونه رنگ‌آمیزی شده بیوپسی آنتر معده به روش هماتوکسیلین - اتوزین.
 - ۳- بررسی نمونه سرمی بیماران از نظر IgG ضد هلیکوباکتر پیلوری به روش ELISA.
- در صورت مثبت شدن دو روش از سه روش بالا بیمار آلوده به هلیکوباکتر پیلوری در نظر گرفته شد. شوک (۱۲)، خونریزی مجدد، نیاز به تجویز خون و تعداد واحدهای خون تجویزی، مدت زمان بستری، وجود خونریزی فعال و استیگمای آن (۱۳)، نیاز به آندوسکوپی درمانی یا جراحی و میزان مرگ و میر به عنوان فاکتورهای تعیین کننده پیش‌آگهی بیماری در نظر گرفته شدند. بیماران دارای سابقه مصرف حتی یک دوز از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به عنوان مصرف کنندگان این دارو تلقی

جدول ۱- توزیع مبتلایان به اولسر پپتیک فونریزی دهنده بر اساس مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، مشخصات فردی و یافته های آزمایشگاهی. ۱۳۸۲. دانشگاه علوم پزشکی سمنان

Non NSAIDs Users	NSAIDs Users			
	ANU	CNU	Total	
۱۰۵	۴۱	۵۱	۹۲	تعداد
۶۲/۳±۴/۷*	۶۵/۱±۳/۲	۶۷/۱±۳/۶**	۶۶/۱±۳/۱	میانگین سنی (± انحراف معیار)
۷۳ (%۶۹/۵)	۳۰ (%۷۳/۱)*	۳۶ (%۵۰/۹)**	۵۶ (%۶۰/۸)	مرد
۲/۲۸	۲/۷۲	۱/۰۴	۱/۵۵	زن / مرد
۷۵ (%۷۱/۴)	۲۸ (%۶۸/۲)	۲۷ (%۵۲/۹)**	۵۵ (%۵۹/۷)	زخم اثنی عشر
۲/۵	۲/۱۵	۱/۱۲	۱/۴۸	زخم معده / زخم اثنی عشر
۹۴ (%۸۹/۵)	۳۸ (%۹۲/۵)	۴۳ (%۸۴/۳)	۸۱ (%۸۸)	هلیکوباکتریلوری

NSAIDs=Non-steroid anti inflammatory drugs; ANU= Acute NSAIDs users; CNU= Chronic NSAIDs users, NNU= Non- NSAIDs Users

* NNU vs NU, CNU, p<0.0001.

** AU vs CNU, p=0.006.

* AU vs CNU, P=0.05.

**NNU vs CNU, P=0.03.

جدول ۲- توزیع مبتلایان به اولسر پپتیک فونریزی دهنده بر اساس مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی و عوامل تعیین کننده پیش آگهی بیماری. ۱۳۸۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان

Non NSAID Users		NSAID Users		مشخصات
تعداد	(%)	تعداد	(%)	
۱۰۵		۹۲	-	تعداد
۹	۸/۵	۱۱	۱۱/۹	شوک
۷۲	۶۸/۵	۶۴	۶۹/۵	R.B
۷۱	۶۷/۶	۶۹	۷۵	تزریق خون
۱/۲ ± ۳/۷۰	-	۳/۸۴±۱/۱	-	میانگین تزریق خون
۴/۷±۱/۸	-	۵/۲±۲/۱	-	مدت بستری
۳۷	۳۵/۲	۲۹	۳۱/۵	خونریزی فعال
۱۷	۱۶/۱	۱۶	۱۷/۴	خونریزی استیگما
۵۴	۵۱/۴	۴۵	۴۸/۹	آندوسکوپي درمان
۲	۱/۹	۲	۲/۱	جراحی
۲	۱/۹	-	۱/۱	مرگ و میر

واقع می‌توان گفت که NSAIDs در گروه دوم با مکانیسم اثر مخاطی باعث ایجاد اولسر و در هر دو گروه با مکانیسم اثر بر پلاکت‌ها باعث بروز خونریزی شده است.

بیماران مصرف کننده مسن تر از غیر مصرف کننده‌ها بوده‌اند، زیرا با افزایش سن مصرف این دارو نیز به دلیل شیوع بیشتر بیماریهای مفصلی استخوانی و به جهت پیشگیری از بیماریهای قلبی افزایش می‌یابد (۴). اگرچه یافته‌های آندوسکوپی دو گروه یکسان می‌باشد، اما اگر بیماران مصرف کننده NSAIDs را بر مبنای نوع اولسر تقسیم نماییم، تفاوت‌ها مشخص می‌شود، به نحوی که اولسر بیماران دو گروه (ANU=Acute NSAIDs Users) و (NNU=Non NSAIDs Users) که وابسته به NSAIDs نبوده‌اند، شیوع بیماری در مردان بیش از دو برابر خانم‌ها و شیوع اولسر اثنی عشر دو برابر شیوع اولسر معده می‌باشد. در صورتی که در بیماران CNU وابسته به NSAIDs شیوع بیماری در هر دو جنس و در اثنی عشر و معده یکسان بوده است، در حقیقت در اولسرهای ناشی از NSAIDs شیوع بیماری در خانمها و شیوع اولسر معده نسبت به اولسرهای غیر وابسته به NSAIDs افزایش یافته است، زیرا بیشترین تأثیر مهاری پروستاگلاندین و تخریب مخاطی ناشی از NSAIDs در آنتر معده دیده می‌شود (۷۸،۲۲).

شیوع عفونت هلیکوباکتریپیلوری در گروه‌های مورد مطالعه یکسان بود، اگرچه کمترین شیوع این نوع عفونت باکتری در اولسرهای ناشی از NSAIDs دیده شده است. در مطالعه‌های قبلی شیوع آن در اولسرهای ناشی از NSAIDs کمتر از اولسرهای غیر وابسته به آن گزارش گردیده است (۲۳). شاید این دارو با تغییر محیط مخاط مانع کلونیزاسیون میکروب در معده می‌شود (۲۴)، حتی برخی مطالعه‌های NSAIDs را عامل حفاظتی در برابر ابتلا به هلیکوباکتریپیلوری دانسته‌اند (۲۵،۲۶). در یکی از مطالعات، اولسرهای ناشی از NSAIDs همراه با هلیکوباکتریپیلوری، ریسک خونریزی کمتری گزارش شده است (۱۱). اگرچه در مطالعه‌های بعدی با بهبود روش‌های تشخیص نشان داده شد که شیوع این باکتری در اولسرهای ناشی از NSAIDs مشابه با اولسرهای دیگر می‌باشد (۲۷،۲۸). به دلیل عدم کارایی تست‌های اوره از روش تنفسی و اوره از سریع) در خونریزی‌های حاد گوارشی و امکان منفی شدن کاذب آنها (۲۹)، ما در بررسی خود از روش سرولوژی نیز جهت تشخیص میکروب استفاده کردیم، در این مطالعه با توجه به آلودگی یکسان هلیکوباکتریپیلوری در اولسرهای ناشی از NSAIDs و غیر وابسته به

مدت مصرف دارو در ۴۱ نفر (۴۵٪) از گروه اول کمتر از یک هفته (زیرگروه ANU=Acute NSAIDs users) و در ۵۱ نفر (۵۵٪) بیش از یک هفته (زیرگروه CNU=Chronic NSAIDs Users) بود. در زیرگروه ANU مدت مصرف دارو در ۱۸ مورد کمتر از ۲۴ ساعت، ۱۱ مورد کمتر از ۴۸ ساعت و در بقیه کمتر از ۵ روز و در زیر گروه CNU مدت مصرف دارو در ۳۷ بیمار کمتر از یک ماه و در بقیه بیش از یک ماه بود.

بیماران با و بدون سابقه مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی فقط از نظر سن دارای اختلاف معنی‌دار بودند ($p < 0/0001$). اختلاف بین دو زیر گروه ANU و CNU از نظر سن ($p < 0/006$) و جنس ($p < 0/05$) معنی‌دار بود (جدول ۱). اختلاف بین بیماران با و بدون سابقه مصرف ضد التهاب‌های غیراستروئیدی از نظر پیش‌آگهی بیماری یا مرگ و میر به لحاظ آماری معنی‌دار نبود (جدول ۲).

بحث

اگر چه NSAIDs از عوامل اصلی در ایجاد اولسر و یکی از علل خونریزی گوارشی می‌باشد اما در شدت خونریزی تأثیری ندارد. این داروها با مکانیسم مهار ترشح پروستاگلاندین می‌تواند حتی با دوزهای کم (۵،۱۴) باعث تخریب سد مخاطی معده شده و ضایعاتی همانند اروزیون، ماکرواروزیون، اولسر و حتی پرفوراسیون ایجاد نماید (۱۶-۱۵،۲). برای تشکیل چنین ضایعاتی به یک هفته زمان نیاز می‌باشد (۵)، نوع دارو، میزان و مدت مصرف و مصرف توام چند NSAIDs از عواملی هستند که در شدت ضایعه مخاطی نقش دارند (۱۸-۱۶،۵)، در ضمن NSAIDs با مهار ترشح سروتونین توسط پلاکت‌ها (۱۹،۴) و افزایش زمان سیلان (۲۱،۲۰) در بروز خونریزی نیز موثرند که این اثر بلافاصله پس از مصرف NSAIDs بروز می‌نماید (۱۳).

در بررسی حاضر NSAIDs نقشی در ایجاد اولسر در بیماران که دارو را برای مدت کوتاهی مصرف کرده‌اند، نداشته است (۵). در حقیقت این بیماران از قبل مبتلا به اولسر بدون علامت بوده‌اند و در اثر NSAIDs دچار خونریزی گوارشی شده‌اند، در مقابل بیماری که دارو را برای مدت زمان طولانی مصرف کرده‌اند، دارو فرصت کافی برای ایجاد ضایعه مخاطی داشته است و چون بیماران با سابقه قبلی اولسر و خونریزی از مطالعه حذف شده‌اند، پس میتوان دارو را عامل اولسر در این بیماران دانست (NSAID Induced P.U).

خونریزی دهنده در بیماران متعاقب مصرف NSAIDs دیده شده است (۳۸). البته این یافته در تحقیق‌های بعدی تایید نشد (۹،۳۹). در مطالعه‌ای که جهت بررسی علل عدم موفقیت درمان هموستاز در خونریزی از اولسر صورت گرفت، عواملی چون شوک در موقع مراجعه، خونریزی شریانی، اولسرهای سطح خلفی بولب و اولسرهای محل آناستوموز به عنوان ریسک فاکتور شناخته شدند و شانس پاسخ به درمانهای هموستاتیک در اولسرهای مزمن نسبت به اولسرهای حاد ناشی از NSAIDs کمتر بود و در این مطالعه سابقه قبلی خونریزی و اولسر قبلی و عدم مصرف NSAIDs تأثیری در پیش‌آگهی نداشته است (۳۵).

اگر چه سن بالا، شوک در موقع مراجعه و بیماری همراه (۳۶،۳۷،۴۰) یا تکرار خونریزی (۴۱) در مرگ و میر از خونریزی گوارشی مؤثرند، اما NSAIDs نقشی در پیش‌آگهی آنها ندارد (۶۸) اگرچه مصرف توام آن با کورتیکواستروئید باعث افزایش مرگ و میر می‌شود (۹).

در نهایت می‌توان ادعا نمود که مصرف NSAIDs نقشی در پیش‌آگهی و مرگ و میر خونریزی از اولسر ندارد.

آن، می‌توان ادعا نمود که NSAIDs و هلیکوباکتریلوری دو فاکتور شایع اتیولوژیک اما غیر وابسته در ایجاد اولسر می‌باشند که می‌توانند حتی به صورت سینرژسم عمل نمایند (۲۸). اگر چه گزارش شده است که هلیکوباکتریلوری ریسک خونریزی را در مصرف کنندگان NSAIDs دو برابر افزایش می‌دهد (۳۰،۳۲)، اما مشخص نیست بیماری که تحت درمان طولانی مدت دارو قرار دارند از ریشه کنی هلیکوباکتریلوری سود برده باشند (۳۳). به هر صورت شیوع بالای آلودگی به هلیکوباکتریلوری در این مطالعه را می‌توان به سطح بالای آلودگی به میکرووب در منطقه و کشورهای در حال رشد نیز نسبت داد (۳۴).

با توجه به تأثیر عواملی چون سن بالا، شوک (۳۵) و بیماری همراه در شدت خونریزی و مرگ و میر در اولسرهای خونریزی دهنده (۳۶،۳۷) این مطالعه نشان داد که اگر چه گروه مصرف کننده NSAIDs مسن‌تر بوده‌اند اما از نظر شدت، پیش‌آگهی و مرگ و میر تفاوتی بین دو گروه دیده نشد، یعنی مصرف NSAIDs به تنهایی نقشی در شدت بیماری ندارد. گرچه در بعضی مطالعه‌های مصرف NSAIDs با افزایش مرگ و میر همراه بوده (۷) و تخمین زده شده که ۲۹٪ از موارد مرگ و میر بیماران مبتلا به اولسرهای

REFERENCES

- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: the double-edged sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 5-18.
- Thomopoulos KC, Mitropoulos JA, Katsakoulis EC, Vagianos CE, Mimidis KP, Hatzigiriou MN, et al. VN. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999; 340: 1888-99.
- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26 (Suppl) 568-24.
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreno S, Guardia J, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Eng J Med* 2000 21; 343: 834-9.
- Cryer B; Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999; 117:17-25.
- Adamopoulos A, Efstathiou S, Tsioulos D, Mountokalakis T. Acute upper gastrointestinal bleeding: comparison between recent users and nonusers of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Endoscopy* 2003; 35: 327-32.
- Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, Verbist L, Fierens E, Hautekeete ML. Relation of upper gastrointestinal bleeding to non-steroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: a case-control study. *Gut* 1991; 32: 730-4.
- Choudari CP, Elton RA, Palmer KR. The outcome of peptic ulcer haemorrhage in relation to consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 457-60.
- Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and corticosteroids. *Br Med J* 1987; 295: 1227-9.
- Konturek SJ, Bielanski W, Plonka M, Pawlik T, Pepera J, Konturek PC, et al. Helicobacter pylori, non-steroidal anti-inflammatory drugs and smoking in risk pattern of gastroduodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 923-30.

11. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and Helicobacter pylori infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 18-25.
12. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1238-46.
13. Bleau BL, Gostout CJ, Sherman KE, Shaw MJ, Harford WV, Keate RF, et al. Recurrent bleeding from peptic ulcer associated with adherent clot: a randomized study comparing endoscopic treatment with medical therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:1-6.
14. Lee M, Cryer B, Feldman M. Dose effects of aspirin on gastric prostaglandins and stomach mucosal injury. *Ann Intern Med* 1994; 120: 184-189.
15. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-58.
16. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-58.
17. Jacobsen RB, Phillips BB. Reducing Clinically Significant Gastrointestinal Toxicity Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1469-81.
18. Dominick KL, Bosworth HB, Jeffreys AS, Grambow SC, Oddone EZ, Horner RD. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Patients with GI Bleeding. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1159-1164.
19. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-32.
20. Day JP, Lanas A, Rustagi P, Hirschowitz BI. Reversible prolonged skin bleeding time in acute gastrointestinal bleeding presumed due to NSAIDs. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 96-103.
21. Lanas AI, Arroyo MT, Esteva F, Cornudella R, Hirschowitz BI, Sainz R. Aspirin related gastrointestinal bleeders have an exaggerated bleeding time response due to aspirin use. *Gut* 1996; 39: 654-60.
22. Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of Helicobacter pylori infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1751-7.
23. Barkin J. The relation between Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105(5A): 22S-27S.
24. Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI. Chemical gastritis and Helicobacter pylori related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1992; 45: 135-9.
25. Laine L. The effect of Helicobacter pylori infection on nonsteroid anti inflammatory drug-induced upper gastrointestinal tract injury. *Alimentary Pharmacology Therapeutic* 2002; 16 (suppl): 34-9
26. Caselli M, Pazzi P, La Corte R, Trevisani L, Osnato R, Stabellini G. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs have a protective effect against Campylobacter pylori? *Presse Med* 1988; 17: 1762.
27. Zimaity HMT, Genta RM, Graham DY. Histological features do not define NSAID-induced gastritis. *Hum Pathol* 1996; 27: 1348-54.
28. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol* 2001; 54: 521-5.
29. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in Helicobacter pylori diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1166-70.
30. Feldman M, Cryer B, Mallat D, Go MF. Role of Helicobacter pylori infection in gastroduodenal injury and gastric prostaglandin synthesis during long term/low dose aspirin therapy: a prospective placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1751-7.

31. Huang jQ, Hunt RH. H. Pylori (HP) infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have an additive effect on peptic ulcer (PU) bleeding: a meta-analysis of case-control studies. *Gut* 2001; 49 (Suppl. 3): A1155.
32. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis SJ. Effect of helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2004; 116: 601-5.
33. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 29; 344- 967.
34. Sotoudehmanesh R, Malekzadeh R, Vahedi H, Dariani NE, Asgari AA, Massarrat S. Second-line Helicobacter pylori eradication with a furazolidone-based regimen in patients who have failed a metronidazole-based regimen. *Digestion* 2001; 64: 222-5.
35. Thomopoulos KC, Mitropoulos JA, Katsakoulis EC, Vagianos CE, Mimidis KP, Hatzigiorgiou MN, et al. Factors associated with failure of endoscopic injection haemostasis in bleeding peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 664-8.
36. Hasselgren G, Carlsson J, Lind T, Schaffalitzky de Muckadell O, Lundell L. Risk factors for rebleeding and fatal outcome in elderly patients with acute peptic ulcer bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 667-72.
37. Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med* 1996; 28: 204-10.
38. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 787-96.
39. Paspatis GA, Matrella E, Kapsoritakis A, Leontidis C, Papanikolaou N, Chlouverakis G, et al. An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) in Crete, Greece. *Gut* 1999; 44:p5A. (Abstract)
40. Vreeburg EM, Snel P, de Bruijne JW, Bartelsman JF, Rauws EA, Tytgat GN. Acute upper gastrointestinal bleeding in the Amsterdam area: incidence, diagnosis, and clinical outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 236-43.
41. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494-9.