

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
 سال ۲۷، شماره ۳، صفحات ۱۹۷ تا ۲۰۲ (پاییز ۸۲)

Original
 Article

بررسی عوارض داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در بیماران آلوده به هلیکوباکتریلوری و افراد غیر آلوده

دکتر ایرج خسرونی *

*گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به وجود شباهت مختلف در زمینه فراوانی ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریلوری در افرادی که به دنبال مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی دچار خونریزی گوارشی شده اند، این طرح با هدف مقایسه فراوانی، عوامل خطرزا و علائم و نشانه های بالینی و پاراکلینیک بیماران که به دلیل مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی دچار خونریزی گوارشی شده اند، بین افرادی که دارای هلیکوباکتریلوری هستند و افرادی که فاقد این عفونت هستند، در بیمارستانهای امام حسین (ع)، رسالت و خاتم الانبیا انجام شد.

مواد و روشها: در یک مطالعه مقطعی ۲۵۶ نفر که به دلیل خونریزی گوارشی و به دنبال مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به بیمارستانهای امام حسین، رسالت و خاتم الانبیا مراجعه کردند و تحت اندوسکوپی قرار گرفتند، انتخاب شدند. تشخیص ابتلاء به عفونت هلیکوباکتریلوری در بیماران توسط انجام تست اوره آز، بعد از انجام اندوسکوپی و بیوپسی داده شد.

یافته‌ها: میانگین سنی افراد مورد مطالعه $55/3 \pm 10/9$ سال بود. در جمعیت مورد بررسی، ۹۴ نفر (۳۶/۷٪) مرد و ۱۶۲ نفر (۶۳/۳٪) زن بودند. در این بین، در ۱۹۰ نفر (۷۴/۲٪) تست اوره آز مثبت و در ۶۶ نفر (۲۵/۸٪) تست اوره آز منفی گزارش شد، که این رقم بیانگر تفاوت معنی دار بین دو گروه می باشد ($p < 0/05$). جنس مؤنث، مصرف سیگار و مصرف الکل در افراد دارای اوره آز مثبت به طور معنی داری بیش از دیگر افراد بود.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد ابتلاء به هلیکوباکتریلوری شانس خونریزی های متعاقب مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی را بالا می برد.

واژگان کلیدی: خونریزی گوارشی، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، هلیکوباکتریلوری

مقدمه

التهابی غیر استروئیدی دچار خونریزی گوارشی شده اند، همراه با شدت بیشتری از عوارض می باشد یا خیر، هنوز مورد بحث می باشد و از این روی این مطالعه با هدف مقایسه فراوانی، عوامل خطرزا، علائم و نشانه های بالینی و پاراکلینیک بیمارانی که به دلیل مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی دچار خونریزی گوارشی شده اند در بیمارستانهای امام حسین (ع)، رسالت و خاتم الانبیا انجام شد.

مواد و روشها

در یک مطالعه مقطعی ۲۵۶ فرد که به دلیل خونریزی گوارشی و به دنبال مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به بیمارستانهای امام حسین، رسالت و خاتم الانبیا مراجعه کردند و تحت اندوسکوپی قرار گرفتند، انتخاب شدند. پس از پایدار شدن حال بیمار و گرفتن رضایت از وی، اطلاعات مورد نیاز مربوط به نوع و مدت مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و دلیل مصرف آن همچنین سابقه زخم پپتیک یا التهاب های مخاطی و سابقه دیگر ناراحتی های گوارشی در قالب فرم اطلاعاتی از پیش آماده شده از آنان پرسیده شد. سایر اطلاعات شامل سن، جنس، وضعیت اجتماعی بیمار، وضعیت تأهل، مصرف سیگار، مصرف الکل، علت مراجعه، نوع و مقدار داروی مصرفی و سابقه اعتیاد، نتیجه اندوسکوپی، گروه خون افرادی که تزریق خون داشتند، میزان هموگلوبین در زمان ورود و ترخیص از بیمارستان، میزان فشار خون سیستولیک در زمان ورود و ترخیص از بیمارستان، آزمایشهای کبدی و تستهای انعقادی با توجه به پرونده بیماران و معاینات آنها به دست آمد.

تشخیص ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری در بیماران توسط انجام تست اوره آز، بعد از انجام اندوسکوپی و بیوپسی داده شد. در این طرح فرد مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری به کسی گفته شد که تست اوره آز مثبت داشت. قابل ذکر است کلیه آزمایش های انجام شده در این طرح در یک مرکز انجام شد. همچنین کلیه اندوسکوپی ها توسط یک نفر با یک دستگاه انجام شد و

خونریزی های گوارشی با شیوعی معادل ۱ تا ۵٪ در طول عمر افراد، از جمله شایع ترین موارد اورژانس دستگاه گوارش می باشند، که توجه سریع و قطعی طلب می نمایند (۱،۲). خونریزی های گوارشی به علل مختلفی نظیر زخم دوازدهه، زخم معده، پارگی مالوری-ویس، واریسها، گاستروپاتی ناشی از افزایش فشار پورت، ناهنجاری های شریانی - وریدی، انتروکولیت، آنژیودیسیپلازی، دیورتیکولوز، پولیپها، سرطانها، بیماریهای آنورکتال و مصرف داروهای مختلف خصوصا داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی حادث می شوند (۵-۱). تحقیقات مختلف نشان داده است ۵-۱۰ درصد از موارد خونریزیهای گوارشی به دلیل مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی رخ می دهد (۳-۶). داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در موارد مختلفی نظیر تسکین دردهای استخوانی، درمان و کنترل بیماریهای اسکلتی عضلانی و دردهای عمومی بدن نظیر سر درد به کار می روند (۸،۷). از جمله عوارض شایع مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی می توان از زخمهای گاستروئودنالدال، خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، اولسرپپتیک، خونریزی دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی و ضایعات گوارشی نام برد (۹-۱۷).

هلیکوباکتر پیلوری به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده یا تشدید کننده زخمهای پپتیک یا التهابهای مخاطی شناخته شده است (۲۰-۸). شیوع این عفونت در طول عمر افراد ۵۰٪ گزارش شده است (۲۱). امروزه ثابت شده است افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری به طور شایع تری به زخم های پپتیک دچار می شوند (۲۴-۲۲). همچنین ثابت شده است که ابتلاء به این عفونت باعث تعویق در بهبود زخمهای پپتیک و التهاب های مخاطی می گردد (۳۱-۲۵). از طرف دیگر مطالعات نشان داده اند که ابتلاء به هلیکوباکترپیلوری شانس بروز عوارض زخم های پپتیک نظیر پرفوراسیون و خونریزی را به شدت بالا می برد (۳۴-۳۲).

در این بین، این نکته که آیا ابتلاء به عفونت هلیکوباکتر پیلوری در افرادی که به دنبال مصرف داروهای ضد

بیمارستان به ترتیب $۱۲۶/۲ \pm ۲۷/۱$ و $۱۳۶/۳ \pm ۲۷/۰$ میلی متر جیوه بود (NS).

در جمعیت مورد بررسی، ۱۹۰ نفر ($۰/۷۴/۲$) تست اوره آز مثبت و ۶۶ نفر ($۰/۲۵/۸$) تست اوره آز منفی داشتند که این رقم بیانگر تفاوت معنی دار بین دو گروه می باشد ($p < ۰/۰۵$). میانگین سنی افرادی که دارای تست اوره آز مثبت و منفی بودند به ترتیب $۴۳/۹ \pm ۱۰/۲$ و $۵۳/۸ \pm ۱۵/۰$ سال بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه نشان می دهد ($p < ۰/۰۵$).

مقایسه فراوانی حالات مختلف از نظر جنس، وضعیت تأهل، مصرف سیگار، مصرف الکل و حالات مختلف نتایج گاستروسکوپی در افراد مورد مطالعه که تست اوره آز مثبت و منفی داشتند، در جدول شماره ۱ آمده است. روی ۹۰ نفر در سه گروه به تعداد مساوی ۳۰ نفر انجام گرفت. در جدول ۱ خصوصیات فردی و اجتماعی گروههای سه گانه ارائه گردیده نشان می دهد که زنان سه گروه به لحاظ سن، سن حاملگی، تعداد زایمان، نمایه توده بدنی، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک قبل از زایمان، هموگلوبین و هماتوکریت قبل از زایمان، شغل و سطح سواد مادر با هم اختلافی نداشته و یا اختلاف ناچیز آنها به لحاظ آماری معنی دار نمی باشد.

جدول ۱- توزیع فراوانی برخی خصوصیات بیماران بر حسب تست اوره آز مثبت و منفی

p value	نتیجه تست اوره آز		متغیرها	
	منفی	مثبت		
۰/۰۰۱۲	۴۷/۱۵۷	۲۷/۴۳۷ [†]	مرد	جنس
	۵۲/۹۶۴	۷۲/۶۹۸	زن	
۰/۰۰۰۱	۳۴/۶۱۱	۲۴/۴۲۵	مجرد	تاهل
	۶۵/۴۵۵	۷۵/۶۱۶۵	متاهل	
۰/۰۰۰۱	۱۸/۲۷	۹۱/۶۳۱	مثبت	مصرف سیگار
	۸۱/۱۹۸	۹/۴۲۰	منفی	
۰/۰۰۰۱	۳/۲۴	۲۵/۴	مثبت	مصرف الکل
	۹۶/۸۲۴۰	۷۵/۸	منفی	
۰/۰۰۱	۲۰/۱۳۶	۶۴/۷۴	زخم اثنی عشر	نتایج اندوسکوپی
	۲۹/۱۳۰	۲۱/۸۴۷	زخم معده	
	۵۰/۸۴۸	۱۴/۲۳۱	گاستریت	
			اروزیو	

[†] اعداد داخل پرانتز معرف درصد هستند.

تکه برداری جهت تست اوره آز در مورد تمامی افراد از ناحیه آنتر و اطراف پیلور انجام گردید.

اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. فراوانی اطلاعات کیفی نظیر جنس، محل درگیری، مثبت بودن یا منفی بودن تست اوره آز، مصرف الکل یا سیگار و میانگین سنی افراد محاسبه شد. میانگین سنی افراد دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به عفونت هلیکوباکتر توسط **t-test** و فراوانی جنس، محل درگیری، مصرف الکل و مصرف سیگار بین دو گروه توسط تست χ^2 دو مقایسه شد.

یافته‌ها

میانگین سنی (\pm انحراف معیار) افراد مورد مطالعه $۵۵/۳ \pm ۱۰/۹$ سال بود. در جمعیت مورد بررسی، ۸۵ نفر ($۰/۳۳/۴$) ۶۰-۵۰ سال، ۶۰ نفر ($۰/۲۳/۴$) ۷۰-۶۰ سال، ۵۹ نفر ($۰/۲۳/۰$) ۵۰-۴۰ سال، ۳۹ نفر ($۰/۱۵/۲$) ۴۰-۳۰ سال، ۸ نفر ($۰/۳/۱$) بیش از ۷۰ سال و ۵ نفر ($۰/۱/۹$) کمتر از ۳۰ سال سن داشتند. همچنین ۹۴ نفر ($۰/۳۶/۷$) مرد و ۱۶۲ نفر ($۰/۶۳/۳$) زن بودند. ۲۲۰ نفر ($۰/۸۵/۹$) متاهل و ۳۶ نفر ($۰/۱۴/۱$) مجرد بودند. ۲۱۸ نفر ($۰/۸۵/۲$) غیر سیگاری و ۳۸ نفر ($۰/۱۴/۸$) سیگاری بودند. مصرف الکل در ۸ نفر ($۰/۳/۱$) و اعتیاد به تریاک در ۶ نفر ($۰/۲/۳$) گزارش شد.

وضعیت استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به صورت زیر بود: ۱۳۲ نفر ($۰/۵۱/۵$) آسپرین، ۳۵ نفر ($۰/۱۳/۷$) بروفن، ۳۵ نفر ($۰/۱۳/۷$) دیکلوفناک سدیم، ۳۰ نفر ($۰/۱۱/۷$) ایندومتاسین، ۱۴ نفر ($۰/۵/۵$) پیروکسیکام و ۱۰ نفر ($۰/۳/۹$) مفنمیک اسید مصرف می کردند.

نتایج اندوسکوپی در ۹۸ نفر ($۰/۳۸/۳$) زخم اثنی عشر، ۶۷ نفر ($۰/۲۶/۲$) زخم معده، ۷۳ نفر ($۰/۲۸/۵$) گاستریت اروزیو، ۱۲ نفر ($۰/۴/۷$) زخم معده و اثنی عشر توأم و ۶ نفر ($۰/۲/۳$) التهاب مری گزارش شد.

میانگین هموگلوبین در افراد بررسی شده در زمان ورود و خروج از بیمارستان به ترتیب $۱۱/۹ \pm ۲/۴$ و $۱۱/۹ \pm ۲/۸$ میلی گرم در دسی لیتر بود (NS). میانگین فشار خون سیستولیک در افراد بررسی شده در زمان ورود و خروج از

بحث

در این مطالعه در ۱۹۰ نفر (۷۴/۲٪) تست اوره آز مثبت و در ۶۶ نفر (۲۵/۸٪) تست اوره آز منفی گزارش شد که این رقم بیانگر تفاوت معنی دار بین دو گروه می باشد. دیگر مطالعات فراوانی اوره آز مثبت را در جمعیت طبیعی یک درصد در سال ذکر کرده اند (۱۸)، همچنین فراوانی اوره آز مثبت در افراد مبتلا به زخم های پپتیک ۱۰-۲۰ درصد ذکر شده است (۳۱،۳۲ و ۱-۳). در این بین فراوانی تست اوره آز مثبت در زخم های پپتیک با عارضه خونریزی یا افرادی که برای بار اول با خونریزی مراجعه می کنند، بیش از ۹۰٪ بیان شده است (۲۳-۳۱،۲۱-۱) همچنین در دیگر مطالعات عنوان شده است که ابتلاء به هلیکوباکتریپیلوری شانس بروز عوارض زخم های پپتیک نظیر پرفوراسیون و خونریزی را به شدت بالا می برد (۳۱،۳۲). با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد ابتلاء به هلیکوباکتریپیلوری شانس خونریزی های متعاقب مصرف داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی را نیز بالا می برد.

در این مطالعه دیده شد که میانگین سنی افرادی که دارای تست اوره آز مثبت بودند بطور معنی داری کمتر از گروهی بود که تست اوره آز منفی داشتند. دیگر مطالعات نیز میانگین سنی افرادی را که دارای تست اوره آز مثبت بودند به طور معنی داری کمتر از گروهی که تست اوره آز منفی داشتند، گزارش کردند (۲،۱،۱۸). این نکته بیانگر این است که عارضه دار شدن زخم های پپتیک متعاقب مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در افراد گروهی که تست اوره آز مثبت داشتند بطور معنی داری زودتر از گروه دیگر رخ داده است. قابل ذکر است احتمال اینکه سن در این مطالعه به عنوان عامل مداخله گر عمل نماید، کم می باشد، زیرا افراد دارای عفونت هلیکوباکتریپیلوری از سن کمتری برخوردار بودند. پیشنهاد می گردد در مطالعات آینده این مسأله در قالب یک مطالعه مورد شاهدهی که افراد دو گروه از نظر عوامل مداخله گر همسان شده اند، مورد بررسی واقع گردد.

در این مطالعه دیده شد که درصد بیشتری از خانمها نسبت به آقایان مبتلا به هلیکوباکتریپیلوری بودند. نظر

دیگر مطالعات نیز بر این است خانمها به دلیل مصرف بیشتر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بیش از مردان در معرض عوارض و ضایعات آن از جمله خونریزی قرار می گیرند (۱۸،۳۴). با توجه به شیوع کمتر زخم های پپتیک و عوارض آنها در خانمها (۳-۱) این نکته می تواند بیانگر آن باشد که عمدتاً خانم هایی درگیر مسائل مرتبط با زخم های پپتیک و عوارض آنها می شوند که مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری باشند.

در این مطالعه دیده شد که فراوانی مصرف سیگار در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری، به طور معنی داری بیش از دیگر افراد بود. مطالعات دیگر نیز فراوانی مصرف سیگار در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری را به طور معنی داری بیش از دیگر افراد بیان داشتند (۱۸). پیشنهاد می شود که رابطه بین مصرف سیگار و ابتلاء به هلیکوباکتریپیلوری در دیگر مطالعات مورد بررسی قرار گیرد.

همچنین در این مطالعه دیده شد که فراوانی مصرف الکل در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری به طور معنی داری بیشتر از دیگر افراد بود. دیگر مطالعات نیز فراوانی مصرف الکل در افراد مبتلا به هلیکوباکتریپیلوری را به طور معنی داری بیشتر از دیگر افراد بیان داشتند. (۱۸) با توجه به یافته این مطالعه این احتمال وجود دارد که الکل نیز در گروه مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری زمینه ساز بوده است و به عنوان یک عامل مداخله گر عمل نموده است. پیشنهاد می گردد که در مطالعات دیگر افراد از این نظر با یکدیگر همسان شوند.

در این مطالعه دیده شد که فراوانی زخم های پپتیک (معدده و دوازدهه) در افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری به طور معنی داری بیش از دیگر افراد است در حالی که فراوانی گاستریت اروزویو در افراد غیر مبتلا به عفونت هلیکوباکتریپیلوری بیشتر است. دیگر مطالعات عنوان کرده اند که ابتلاء به این عفونت باعث تعویق در بهبود زخم های پپتیک و التهاب های مخاطی می گردد (۳۰-۲۴).

با توجه به یافته حاصله از این مطالعه و مقایسه با دیگر مطالعات به نظر می رسد که ابتلاء به هلیکوباکتریپیلوری باعث ایجاد حالت بدتر زخم در برابر التهاب می گردد.

REFERENCES

1. Cello JP. Gastrointestinal hemorrhage, In: Bnnett J, Plum F, eds. Cecil textbook of medicine. 22nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001. p. 642-45.
2. Epstain A, Isselbacher KJ. Gastrointestinal bleeding, In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, eds. Harrison principles of internal medicine. 15th ed. New York: Mc Graw- Hill. 2002. p.246-49.
3. Woodley M, Rubin D. Gastrointestinal bleeding, In: Ewalk G, McKenzie C, eds. Manual of medical therapeutics. 28th ed. Boston: Brown. 1989. p. 346-48.
4. Belaiche J, Burette A, De Vos M, Louis E, Huybrechts M, Deltenre M. Belgian Observational survey of NSAID- related upper gastro-intestinal adverse events in Belgium. Acta Gastroenterol Belg 2002;65(2):65-73.
5. Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceschi M, Bozzola L, Valerio G. Role of Helicobacter pylori infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. Dig Dis Sci 1997;42(3):586-91.
6. 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(7):730-4.
7. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Budiman –Mak E, Sontag SJ. Risk factors of oesophagitis in arthritic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13(9):1095-9.
8. Hallas J, Lauritse J, Villadsen Hd, Gram LF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding, identifying high-risk groups by excess risk estimates. Scand J Gastroenterol 1995;30(5):38-44.
9. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal anti inflammatory drugs are associated wit both upper and lower gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 1997;42(5):990-7.
10. Agrawal NM, Patel R, Mahatma M, Dajani EZ . Nonsteroidal anti inflammatory drugs and acute upper gastrointestinal bleeding: a prospective study. J Assoc Acad Minor Phys 1991;2(2):64-6.
11. Festen HP. Gastrointestinal lesions during treatment with non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs). Neth J Med 1989;35(5-6):327-33.
12. 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(6):1305-9.
13. Liorente Melero MJ, Tenias Burillo JM, Del Val Antonna A, Zaragoza Marcet A. Influence of nonstroidal anti-inflammatory drugs on clinical course in upper gastrointestinal tract bleeding. Rev Esp Enferm Dig 1999;91(7):497-507.
14. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsoinis G. Striking prevalence of over-the- counter non steroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. Arch Intern Med 1994;154(1):42-6.
15. Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti inflammatory drugs. Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding. Lancet 1991;337(8733):85-9.
16. Gutthann SP, Garcia Rodgiguez LA, Raiford, DS. Individual non steroidal anti inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology 1997;8(1):18-24.
17. Graham DY, Smith JL. Gastro duodenal complications of chronic NSAID therapy. Am J Gastorenterol 1988;83(10):1081-4.
18. Guo Z, Li Y, Zu Z, Ji F, Wang L, Chen K. A case-control study on the risk factors of helicobacter pylori infection in out-patients with stomathic diseases. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 2002;36(3):187-90.
19. Boot H, deJong D. Gastric lymphoma : the revolution of the past decade. Scand J Gastroenterol Suppl 2002;(236):27-36.

20. Loffeld RJ, van der Hulst RW. Helicobacter pylori and functional dyspepsia. What do you after the Masstricht II consensus meeting? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;(236):19-21.
21. Ergun O, cElik A, Akarca US, et al. Does colonization of Helicobacter pylori in the heterotrophic gastric mucosa play role in bleeding o Meckel's diverticulum? *J Pediatr Surg* 2002;37(11):1540-2.
22. Franceschi F, Genta RM, Gasbarrini A, Gentiloni Silveri N, Gasbarrini G, Sepulveda AR. Helicobacter pylori infection and expression of the angiogenic factor platelet-derived endothelial cell growth factor by pre-neoplastic gastric mucosal lesions and gastric carcinoma. *Dig Liver Dis* 2002;34(9):621-5.
23. Loffeld RJ, van der Hulst RW. Helicobacter pylori and gastro-oesophageal reflux disease: association and clinical implications . To treat or not to treat with anti-H. Pylori therapy? *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;(236):15-8.
24. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I, Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopic diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002;(236):22-6.
25. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, Di Caro S, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Probiotics and Helicobacter pylori eradication. *Dig Liver Dis* 2002;34 (Suppl S2):681-3.
26. Consequences of Helicobacter pylori infection on the absorption of micronutrients. *Dig Liver Dis* 2002;34 Suppl 2:S72-7.
27. Gorbach SL. Probiotics in the third millennium *Dig Liver Dis* 2002;34 Suppl 2:S2-7.
28. Yusuf SW, Mirhsa RM. Effect of Helicobacter pylori infection on fibrinogen level in elderly patients with ischemic heart disease. *Acta Cardiol* 2002;57(5):317-22.
29. Marchi S, Bellini M, Costa F, De Bortoil N, Petrini M, Maltini G. Thrombocytopenic purpura : an unusual complication of eradication therapy for Helicobacter pylori. *Dig Liver Dis* 2002;34(9):665-7.
30. Dye BA, Kruzon –Moran D, Mc Quillan G. The Relationship between periodontal disease attributes and Helicobacter pylori infection among adults in the United States. *Am J Public Health* 2002;92(11):1809-15.
31. Xu R, Fang L, Jiang X, Wan Y, Huang S, Jiang K, Lin N, Pan W. Long-term curative effect on suture plus proximal gastric vagotomy or triad-therapy for duodenal ulcer with acute perforation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2002;40(9):647-49.
32. Soll AH. Gastritis. In: Benett J, Plum F, eds. Cecil textbook of medicine. 22nd edi. Philadelphia; W.B. Saunders. 2001:659-62.
33. Gamarota G, Cianci R, Grillo RL, Martini M, Di Campli Cm, Pompili M, et al. Relationship between gastric localization of hepatitis C virus and mucous associated lymphoid tissue in Helicobacter pylori infection. *Scan J Gastroenterol* 2002;37(10):1126-32.
34. Tajima K. Challenging epidemiological strategy for paradoxical evidence on the risk of gastric cancer from Helicobacter pylori infection. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32(8):275-76.