

نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد عوارض گوارشی ناشی از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی

دکتر بهزاد حیدری*، دکتر شهریار سوادکوهی

بخش داخلی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

عفونت هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori-H. pylori*) و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs-NSAIDs) دو عامل مهم ایجاد ضایعه مخاطی در معده و اثنی عشر به شمار می‌آیند. نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در زمینه تاثیر متقابل عفونت *H. pylori* و NSAIDs بر هم و بر مخاط معده متفاوت است. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات این دو متغیر بر فراوانی زخم و خونریزی گوارشی انجام شده است.

بیماران مبتلا به خونریزی حاد گوارشی و بیماران مبتلا به دیس‌پپسی بدون خونریزی که برای گاستروسکوپی مراجعه کرده‌اند از نظر سابقه مصرف NSAIDs و وجود عفونت *H. pylori* بررسی شدند. در بررسی آماری فراوانی ضایعات مخاطی و خونریزی گوارشی تعیین شد و مورد مقایسه قرار گرفت و ارتباط زخم و خونریزی گوارشی با مقایسه بیماران تحت درمان با NSAIDs با بیمارانی که از این داروها استفاده نکرده بودند در دو گروه با و بدون عفونت *H. pylori* همراه با محاسبه odds ratio تعیین گردید. مقایسه گروهها با آزمونهای chi square و Fisher exact test با استفاده از نرم افزار SPSS صورت گرفت.

۱۰۴ بیمار به علت خونریزی گوارشی حاد و ۱۰۲ بیمار بدون خونریزی گوارشی که برای گاستروسکوپی تشخیصی مراجعه کرده بودند مطالعه شدند. میانگین سنی در دو گروه به ترتیب 48 ± 20 و 44 ± 18 سال بود. فراوانی مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در بیماران با خونریزی حاد گوارشی ۵۱٪ و در بیماران بدون خونریزی ۳۴٪ بود ($P < 0.025$).

در بیماران تحت درمان با NSAIDs در مقایسه با افرادی که از این داروها استفاده نکرده بودند افزایش معنی‌داری در بروز زخم اثنی عشر ($P < 0.021$) و خونریزی گوارشی ($OR = 2.54$, $P < 0.012$) دیده شد. عفونت *H. pylori*، در مقایسه با بیماران بدون عفونت، زخم اثنی عشر را به طور معنی‌داری افزایش داده ($OR = 2.33$, $P < 0.01$)، اما زخم معده را به طور معنی‌داری کاهش داده است ($OR = 0.18$, $P < 0.019$). وجود همزمان عفونت *H. pylori* و مصرف NSAIDs سبب افزایش معنی‌داری در بروز زخم اثنی عشر ($OR = 2.057$, $P < 0.001$) اما کاهش غیرمعنی‌داری در شیوع زخم معده شده است ($OR = 0.38$, $P = 0.193$). در این بیماران خطر خونریزی گوارشی افزایش نیافته است ($OR = 1.38$, $P = 0.613$). عفونت *H. pylori* در بیماران تحت درمان با NSAIDs در مقایسه با بیمارانی که عفونت *H. pylori* ندارند و از این داروها استفاده می‌کنند فراوانی زخم اثنی عشر را به طور معنی‌داری افزایش ($OR = 4.78$, $P = 0.001$) اما فراوانی زخم معده را به طور معنی‌داری کاهش داده است ($OR = 0.18$, $P = 0.015$). خطر خونریزی نیز در این بیماران به طور غیرمعنی‌داری کاهش یافته است ($OR = 0.54$, $P = 0.13$).

عفونت *H. pylori* و NSAIDs هر کدام به تنهایی خطر زخم اثنی عشر را زیاد می‌کنند، اما عفونت *H. pylori* به تنهایی یا همراه با NSAIDs سبب کاهش بروز زخم معده و خونریزی گوارشی می‌گردد. گوارش، ۱۳۸۲؛ سال هشتم: ۸-۱۵۳

واژه‌های کلیدی: عفونت هلیکوباکتر، زخم پپتیک، خونریزی گوارشی، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی

* نویسنده مسئول: دکتر بهزاد حیدری- بابل، خیابان شهید سرگرد

قاسمی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۵ ۶۰۰۱، شماره: ۱۶۶۴ ۲۲۵-۰۱۱۱

E-mail: beheidari@yahoo.com

مقدمه

H. pylori و دخالت آن در بروز این عوارض در بیماران تحت درمان با NSAIDs مشخص نیست و داشتن اطلاعات در این زمینه می‌تواند در تصمیمات درمانی برای پیشگیری از بروز خونریزیهای مجدد در بیماران تحت درمان با NSAIDs کمک کننده باشد. هدف این مطالعه مورد شاهدی بررسی و مقایسه فراوانی ضایعات مخاطی معده و اثنی عشر به علت عفونت *H. pylori* و NSAIDs و تعیین فراوانی ضایعات مخاطی و خونریزی گوارشی در بیماران تحت درمان با NSAIDs و مقایسه فراوانی این ضایعات در افراد دارای عفونت *H. pylori* و یا فاقد عفونت است.

مواد و روشها

۲۰۶ بیمار که در فاصله مهر ماه سال ۱۳۸۰ تا پایان اسفند ماه همان سال برای آندوسکوپی فوقانی تشخیصی معرفی شدند، مورد مطالعه قرار گرفتند. تعدادی از این بیماران به علت خونریزی گوارشی فوقانی از بخش اورژانس و بقیه به علت ناراحتی گوارشی از درمانگاه معرفی شدند. بیماران از نظر مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی به صورت مداوم یا متناوب بررسی شدند و کلیه بیمارانی که حداقل یک هفته از این داروها استفاده کرده بودند وارد مطالعه شدند. تشخیص خونریزی گوارشی با توجه به شرح حال و آسپیراسیون معده و گاستروسکوپی تأیید شد. تشخیص زخم با رؤیت ضایعه مخاطی به قطر یا طول بیش از ۵ میلی‌متر در معده یا اثنی عشر و تشخیص عفونت *H. pylori* با انجام بیوپسی مخاط معده درحین گاستروسکوپی و رنگ آمیزی نمونه بیوپسی بافتی با گیمسا تأیید گردید. بیماران مبتلا به تومورهای گوارشی، واریس مری و ازوفازیت از مطالعه خارج شدند. در بررسی آماری بیماران به دو گروه دارای عفونت *H. pylori* و یا فاقد عفونت طبقه‌بندی شدند و فراوانی زخم و خونریزی گوارشی در هر یک از گروهها تعیین گردید و مورد مقایسه قرار گرفت. برای تعیین ارتباط NSAIDs و *H. pylori* با زخم یا خونریزی گوارشی فراوانی زخم و خونریزی گوارشی در بیماران تحت درمان با NSAIDs در هر گروه دارای عفونت *H. pylori* و یا فاقد عفونت تعیین و مقایسه شدند. به این ترتیب چهار گروه از بیماران، شامل گروههای: الف) بیماران تحت درمان با NSAIDs بدون عفونت *H. pylori* (NS+HP-)، ب) بیماران بدون عفونت *H. pylori* و بدون NSAIDs (NS-HP-)، ج) بیماران با عفونت *H. pylori* و NSAIDs (NS+HP+) و د) بیماران با عفونت *H. pylori* بدون NSAIDs (NS-HP+) تعیین گردید. هر یک از گروههای الف و ج و د با گروه ب و نیز گروههای الف و ج با هم مقایسه شدند. مقایسه گروهها با آزمونهای Chi square و Fisher exact test با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت.

عفونت هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori-H. pylori*) و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (Anti-Inflammatory Drugs-NSAIDs) دو عامل مهم ایجاد ضایعه مخاطی در معده و اثنی عشر به شمار می‌آیند^(۱-۳) که در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران مبتلا به زخمهای پپتیک یا خونریزیهای گوارشی فوقانی با مکانیسم‌های پاتوژنیک متفاوت باعث بروز عوارض مخاطی می‌گردند. مصرف زیاد داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در افراد جامعه خصوصاً در سالمندان و شیوع بالای عفونت *H. pylori* در جمعیت‌های مختلف باعث می‌شود که این دو عامل در اکثریت بیماران در ایجاد ضایعات گوارشی مورد توجه قرار گیرند^(۴). عفونت *H. pylori* سبب گاستریت سطحی منتشر و زخم اثنی عشر می‌شود. ضایعات مخاطی موجود در بیماران تحت درمان با NSAIDs از نظر هیستولوژیک شبیه ضایعات ناشی از *H. pylori* است، درحالی‌که گاستریت ناشی از این داروها از نوع واکنشی است. به هرحال گاهی تشخیص علت زخم و انتساب آن به *H. pylori* یا NSAIDs مشکل است^(۴،۵). عفونت *H. pylori* و NSAIDs باعث ازدیاد نوتروفیل‌ها در بافت مخاطی می‌شوند. عفونت *H. pylori* از طریق ایجاد التهاب بافتی سنتز پروستاگلاندین معده را افزایش می‌دهد، درحالی‌که NSAIDs مانع سنتز پروستاگلاندین معده می‌گردند^(۶).

نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک در زمینه تأثیر متقابل عفونت *H. pylori* و NSAIDs بر هم و بر مخاط معده متفاوت است^(۷-۱۰) درحالی‌که در تعدادی از مطالعات در بیماران تحت درمان با NSAIDs ضایعات مخاطی به علت اثرات سینرژیک عفونت *H. pylori* و داروهای ضد التهابی تشدید یافته است^(۹،۱۱-۱۳). در تعدادی دیگر از مطالعات شیوع عفونت *H. pylori* در خونریزیهای گوارشی ناشی از NSAIDs کمتر از بیمارانی بوده است که خونریزی گوارشی نداشته‌اند و در افراد مبتلا به عفونت *H. pylori* شیوع ضایعات مخاطی و خونریزی از این ضایعات کمتر از افراد بدون عفونت بوده است^(۱۰،۱۴-۱۶).

در درمان زخمهای پپتیک، ریشه‌کن کردن عفونت *H. pylori* توصیه می‌شود اما در بیماران تحت درمان با NSAIDs با توجه به نقش متفاوت *H. pylori* در تشدید یا تخفیف ضایعات و عوارض ناشی از این داروها تصمیم‌گیری مشکل است و عقیده محققین مختلف نیز با توجه به نتایج این نوع مطالعات متفاوت است^(۱۷). خصوصاً در زمینه پیشگیری از خونریزی مجدد نیز خط مشی واحدی وجود ندارد.

شیوع خونریزیهای گوارشی ناشی از زخم در بیماران گوارشی و بیماران روماتولوژی در جامعه ما شایع است، ولی فراوانی عفونت

نتایج

۶۲/۷٪ بیماران مبتلا به خونریزی گوارشی، زخم معده و اثنی عشر داشتند، درحالی که در افراد بدون خونریزی این رقم معادل ۱۷/۶٪ بود ($P < 0/001$).

۹۲ نفر از بیماران مورد مطالعه دارای عفونت *H. pylori* و ۱۱۴ نفر بدون عفونت بودند. ۸۷ نفر از این بیماران تحت درمان با داروهای ضد التهاپی بودند و ۱۲۹ نفر از این داروها استفاده نکرده بودند (جدول ۱).

۱۰۴ بیمار به علت خونریزی گوارشی حاد و ۱۰۲ بیمار بدون خونریزی گوارشی که برای گاستروسکوپی تشخیصی مراجعه کرده بودند وارد مطالعه شدند (جدول ۱). میانگین سنی در دو گروه به ترتیب 48 ± 20 و 44 ± 18 سال بود. فراوانی مصرف داروهای ضد التهاپی غیر استروئیدی در بیماران با خونریزی حاد گوارشی ۵۱٪ و در بیماران بدون خونریزی ۳۴٪ برآورد شد که اختلاف آنها معنی دار بود ($P < 0/025$).

:

P	(%)	(%)
/	()	()
NS	±	±
/	()	()
NS	()	()
/	(/)	()
/	(/)	(/)
/	()	(/)

است ($P < 0/000$, $6/58-82/79$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=23/33]$ اما عفونت *H. pylori* شیوع زخم معده را به طور معنی داری کاهش داده است ($P < 0/019$, $0/83-5/12$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=0/18]$. در این بیماران خونریزی گوارشی افزایش معنی دار نشان نداده است (جدول ۲).

عفونت *H. pylori* و NSAIDs با هم (HP+NS+) در مقایسه با بیماران (HP-NS-) سبب افزایش معنی داری در زخم اثنی عشر ($P < 0/001$, $5/49-80/46$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=20/57]$ اما کاهش معنی داری در شیوع زخم معده شده اند ($P = 0/193$, $0/8-1/89$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=0/38]$. در این بیماران نیز خطر خونریزی گوارشی افزایش نیافته است ($P = 0/613$, $0/57-33/4$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=1/38]$. در بیماران تحت درمان با NSAIDs که عفونت نیز داشته اند (NS+HP+) در مقایسه با بیماران تحت درمان با این داروها و بدون عفونت (NS+HP-) فراوانی زخم اثنی عشر به طور معنی داری افزایش ($P = 0/001$, $1/81-12/65$ = حدود

در جدول ۲ فراوانی ضایعات مخاطی زخم اثنی عشر، زخم معده و تعداد موارد خونریزی گوارشی در هر یک از گروه بیماران تحت درمان با NSAIDs یا بدون سابقه مصرف آن، و یا عفونت *H. pylori* و ارتباط آنها با ضایعات مخاطی معده و اثنی عشر و همچنین با خونریزی گوارشی نشان داده شده است.

با توجه به این یافته‌ها در بیماران تحت درمان با NSAIDs (NS+HP-) در مقایسه با افرادی که از این داروها استفاده نکرده بودند (NS-HP-) افزایش معنی داری در بروز زخم اثنی عشر ($P < 0/021$, $16/37-1/13$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=4/3]$ و خونریزی گوارشی ($P < 0/012$, 65% در مقابل 42%) با $[OR=2/54]$ دیده شد؛ اما افزایش فراوانی زخم معده معنی دار نبوده است ($P < 0/087$, $0/83-5/21$ = حدود اطمینان ۹۵٪) با $[OR=2/08]$. در بیماران با عفونت *H. pylori* (HP+NS-) نیز در مقایسه با بیماران بدون عفونت (HP-NS-) زخم اثنی عشر به طور معنی داری افزایش یافته

نیافته، بلکه به طور غیر معنی‌داری کاهش یافته است [P=۰/۱۳۳]،
[OR=۰/۵۴ با ۰/۹۵ حدود اطمینان = ۰/۲۲-۱/۳۲]

اطمینان ۰/۹۵ با [OR=۴/۷۸ اما فراوانی زخم معده به طور
معنی‌داری کاهش یافته است [P=۰/۰۱۵]، [OR=۰/۰۴-۰/۰۸۶ حدود اطمینان ۰/۹۵ با ۰/۱۸].
خطر خونریزی نیز در این بیماران افزایش

:

(%)	(%)	(%)	
()	()	()	NS+HP
()	(/)	(/)	NS-HP-
/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)	(%) odds ratio
/	/	/	* P
()	/ (/)	(/)	NS+HP+
()	(/)	(/)	NS-HP-
/ (/)	/ (/ /)	/ (/ /)	(%) odds ratio
/	/	< /	* P
(/)	(/)	()	NS-HP+
()	(/)	(/)	NS-HP-
/ (/ /)	/ (/ /)	/ (/ /)	(%) odds ratio
/	/	< /	* P
()	/ (/)	(/)	NS+HP+
()	()	()	NS+HP
/ (/ /)	(/ /)	/ (/ /)	(%) odds ratio
/	/	< /	* P
(NSAIDs)			NS-NS+
			HP-HP+

* Fisher exact test chi-square

بحث

کاهش داده است. عفونت *H. pylori* در بیماران تحت درمان با NSAIDs زخم معده را به طور معنی‌داری کاهش داده است. در این مطالعه ارتباطی بین خطر خونریزی گوارشی با مصرف NSAIDs دیده شد اما تجویز NSAIDs همراه با عفونت یا عفونت به تنهایی با افزایش خطر خونریزی همراه نبود. در بیماران تحت درمان با NSAIDs نیز اضافه‌شدن عفونت *H. pylori* به طور معنی‌داری بروز زخم اثنی عشر را افزایش و بروز

با توجه به یافته‌های این مطالعه NSAIDs و *H. pylori* به تنهایی و یا توأم باعث افزایش شیوع زخم اثنی عشر می‌گردند، اما اثرات هر کدام از این دو متغیر در ایجاد عوارض معده و خونریزی گوارشی متفاوت است. با تجویز NSAIDs خطر زخم معده افزایش نیافته است و عفونت *H. pylori* نیز زخم معده را به طور معنی‌داری

سینترژیم یا متضاد نشان دهند، خصوصاً در مورد دخالت این دو عامل در سنتز پروستاگلاندین معده، *H. pylori* ممکن است از طریق افزایش سنتز پروستاگلاندین عوارض داروهای ضد التهابی را خنثی نماید^(۱۷،۱۹).

به طور کلی نتایج مطالعه ما با تعدادی از مطالعات همخوانی دارد و با تعدادی دیگر متناقض است. در توجیه یافته‌های این مطالعه و مطالعات دیگر باید به عواملی که بر نتایج این مطالعات تأثیر می‌گذارند توجه کرد.

تست‌های متعددی که برای تشخیص عفونت *H. pylori* به کار می‌روند حساسیت متفاوتی دارند، لذا ممکن است شیوع واقعی عفونت را نشان ندهند و بر نتایج مطالعه تأثیر بگذارند و تا اندازه‌ای اختلافهای نتایج مطالعات مختلف را توجیه نمایند^(۲۰،۲۱).

استفاده از روشهای تشخیصی تهاجمی خصوصاً در حین خونریزی حاد گوارشی حساسیت کمتری دارد، لذا تست منفی باید با روشهای سرولوژی یا تنفسی تأیید گردد^(۲۰،۲۱). این نکته یکی از نقاط ضعف مطالعه حاضر می‌باشد، زیرا ما در این مطالعه تنها از یک روش تشخیصی برای تشخیص عفونت *H. pylori* استفاده کرده‌ایم و ممکن است تعدادی از موارد عفونت *H. pylori* تشخیص داده نشده باشد. ضمناً نوع NSAIDs و مدت درمان با این داروها نیز می‌تواند بر نتایج مطالعه تأثیر داشته باشد. در درمان طولانی مدت با این داروها خطر عفونت *H. pylori* افزایش نمی‌یابد و خطر بروز عوارض گوارشی نیز بالا نمی‌رود^(۹) و واکنش عفونت *H. pylori* در بیماران تحت درمان با آسپیرین یا داروی ضد التهابی غیر آسپیرینی متفاوت است. ریشه‌کن کردن عفونت *H. pylori* در بیماران تحت درمان با آسپیرین در جلوگیری از خونریزی مجدد مؤثر است ولی در بیماران تحت درمان با داروهای ضد التهابی غیر از آسپیرین چنین اثراتی دیده نشد^(۲۲). مصرف داروهای متوقف کننده اسید در بیماران تحت درمان با NSAIDs از طریق خنثی کردن اثرات زیان‌آور *H. pylori* بر مخاط معده ریسک زخم را کاهش می‌دهد^(۲۵).

تشخیص نوع ضایعات مخاطی و ارتباط دادن آن به عفونت *H. pylori* یا مصرف NSAIDs با توجه به شباهت ظاهری این ضایعات به راحتی میسر نمی‌باشد^(۴)، لذا می‌تواند در نتایج مطالعات تأثیر بگذارد. همچنین وجود عوامل خطر دیگر مثل سابقه زخم، سابقه خونریزی گوارشی، مصرف سیگار یا اندازه زخم به عنوان عوامل تأثیرگذار در نتایج مطالعات دخالت می‌نمایند و باید مورد توجه قرار گیرند.

از آنجا که هدف این نوع مطالعات تعیین نقش عفونت *H. pylori* و تصمیم به درمان این عفونت در بیماران تحت درمان با NSAIDs است، براساس اطلاعات موجود تصمیم درمانی در ریشه‌کن کردن عفونت *H. pylori* از نظر محققین مختلف یکسان نیست^(۲۳-۲۵، ۱۰) و بسته به شرایط بیمار تفاوت می‌کند. برای رسیدن به یک اتفاق نظر کلی در این زمینه انجام مطالعات بیشتر ضروری است.

زخم معده را کاهش داده است. اضافه شدن عفونت *H. pylori* در این بیماران خونریزی گوارشی را نیز به طور غیر معنی‌داری کاهش داده است.

در زمینه ارتباط عفونت *H. pylori* و ضایعات مخاطی گوارشی در بیماران تحت درمان با NSAIDs مطالعات متعددی با نتایج متفاوت وجود دارد و یافته‌های این مطالعه در تأیید مطالعاتی است که اثر محافظتی عفونت *H. pylori* را نشان داده‌اند. Hawkey و همکاران^(۱۰) نشان دادند که در بیماران تحت درمان طولانی مدت با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، درمان عفونت *H. pylori* باعث اختلال در ترمیم زخم معده می‌شود و در پیگیری بیماران در مدت ۶ ماه پس از رفع عفونت، فراوانی دیسپسی یا زخم نیز در بیماران درمان شده کاهش نمی‌یابد. در مطالعه دیگر Santolaria و همکاران نشان داده‌اند که عفونت *H. pylori* و NSAIDs به تنهایی باعث افزایش خطر خونریزی از زخم اثنی عشر شده‌اند و مصرف NSAIDs خطر زخم معده را نیز افزایش داده است، ولی در افراد آلوده به عفونت *H. pylori* که تحت درمان با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بوده‌اند خطر زخم معده افزایش نیافته، بلکه برعکس شیوع خونریزی از معده کاهش پیدا کرده است^(۱۶) که با یافته‌های این مطالعه مطابقت دارد.

در مطالعات دیگری که نقش عفونت *H. pylori* و NSAIDs به تنهایی یا توأم بررسی شده است، نتایجی مشابه نتایج مطالعه اخیر به دست آمده است. در بررسیهای Pillotta و Cullen عفونت *H. pylori* و NSAIDs به تنهایی خطر خونریزی و زخمهای اثنی عشر و معده را افزایش داده‌اند ولی در بیماران تحت درمان با NSAIDs، عفونت *H. pylori* باعث افزایش شیوع خونریزی نشده است^(۱۴،۱۵). در مطالعات دیگر نیز شیوع زخم اثنی عشر در بیماران آلوده به عفونت *H. pylori* در مقایسه با افراد بدون عفونت *H. pylori* افزایش داشته است^(۱۸)، ریشه‌کن کردن *H. pylori* در بیماران تحت درمان با NSAIDs کمکی به ترمیم زخم معده یا اثنی عشر نکرده است^(۱۹).

برخلاف مطالعه ما و مطالعات ذکر شده که در آن اثر حفاظتی *H. pylori* در بیماران تحت درمان با NSAIDs دیده شده است، محققین دیگر اثرات سینترژسم این دو عامل را در ایجاد ضایعات مخاطی یا بروز خونریزی از این ضایعات نشان داده‌اند. اثر سینترژیم *H. pylori* و NSAIDs در بروز زخم یا ایجاد خونریزی از زخم توسط Haung، و اثرات این دو عامل در افزایش ریسک زخم معده و اثنی عشر در مطالعه Pillotta نشان داده شده است^(۱۴،۱۲). در مطالعات دیگر نیز اثرات سینترژسم عفونت *H. pylori* و NSAIDs در بروز زخم و خونریزی گوارشی نشان داده شده است^(۷،۹،۱۱).

با توجه به اینکه *H. pylori* و NSAIDs با مکانیسم‌های مختلف، بر مخاط گوارشی اثر می‌کنند، این عوامل قادرند که در مواردی اثرات

1. Van-Leerdam ME, Tytgat G. Helicobacter pylori infection in peptic ulcer hemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16** suppl 1: 66-78.
2. Brun J, Jones R. Non-steroidal anti-inflammatory drug associated dyspepsia: The scale of the problem. *Am J Med* 2001; **110**(1A): S12-3.
3. Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and Helicobacter pylori; the search for an improbable consensus. *Am J Med* 2001; **110**: S50-4.
4. Wilcox CM. Helicobacter pylori and gastrointestinal mucosal injury. *Gastroenterology* 1997; **113**: S85-9.
5. Van-der Hulst RW, Tytgat GN. H. pylori infection correlated with presence of chronic active gastritis and NSAID with presence of chemical gastritis or and peptic ulcer disease. *Scand J Gastroentrol* 1996; **220** suppl: 8-10.
6. Gisbert GP, Gonzalez L, de Pedro A *et al.* Helicobacter pylori and bleeding duodenal ulcer: prevalence of the infection and role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroentrol* 2001; **36**: 717-24.
7. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J *et al.* Helicobacter pylori and risk of ulcer bleeding among users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case control study. *Gastroenterology* 1999; **116**: 1305-9.
8. Li EK, Sung JJ, Suen R *et al.* Helicobacter pylori infection increases the risk of peptic ulcers in chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; **25**: 42-6.
9. Hawkey CJ. Risk of ulcer bleeding in patients infected with Helicobacter pylori taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000; **46**: 310-1.
10. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L *et al.* Randomised control trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. HELP NSAID study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998; **352**: 1001-3.
11. Hsu PI, Lai K, Tseng HH *et al.* Risk for presentation with bleeding in patients with helicobacter pylori-related peptic ulcer disease. *J Clin Gastroentrol* 2000; **30**: 386-91.
12. Haung JQ, Lad RJ, Sridher S *et al.* H pylori infection increases the risk of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) induced gastroduodenal ulceration (abstract). *Gastroenterology* 1998; **116** (4 part 2): A 192.
13. Ng TM, Fock KM, Khor JL *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, helicobacter pylori and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; **14**: 203-9.
14. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G *et al.* The effect of Helicobacter pylori infection on NSAID-related gastroduodenal damage in the elderly. *Eur J Gastroentrol Hepatol* 1997; **9**: 951-6.
15. Cullen DG, Hawkey GM, Greenwood DC *et al.* Peptic ulcer bleeding in the elderly: relative roles of Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1997; **41**: 459-62.
16. Santolaria S, Lanan A, Benito R *et al.* Helicobacter pylori interaction is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 1511-5.
17. Chan FK, Hawkey DM, Lanan AI. Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs: a three-way debate. *Am J Med* 2000; **110**: 1A, S55-7.
18. Wu CY, Poon SK, Chen CH *et al.* Interaction between Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroentrol* 1999; **34**: 234-7.
19. Malfertheiner P, Labenz J. Does Helicobacter status affect non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastroduodenal pathology? *Am J Med* 1998; **104**: S35-40: S41-2.
20. Crino P, Pascual S, Such J *et al.* Comparison of diagnostic methods for Helicobacter pylori infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroentrol* 2001; **36**: 1254-8.
21. Chung IK, Houg SJ, Kim EJ *et al.* What is the best method to diagnose Helicobacter infection in bleeding peptic ulcers? a prospective trial. *Korean J Intern Med* 2001; **16**: 1427-52.
22. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM *et al.* Interaction between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharma Ther* 2002; **16**: 497-506.
23. Mc Carthy DM. Helicobacter pylori and NSAIDs. What interaction? *Eur J Surg Suppl* 2001; **167** Suppl 586: 56-65.
24. Laine L. The effect of Helicobacter infection on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal tract injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16** Suppl 1: 34-9.
25. Chan FK, Sung JJ, Chung SC *et al.* Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997; **350**: 975-9.