

وضعیت خونریزی‌های دستگاه گوارش فوقانی در بیمارستان شهید

بهشتی کاشان طی سال‌های ۷۸-۱۳۷۶

دکتر حسین شریفی*، دکتر ابراهیم رضی*، دکتر سید محمود سیدی*
سید غلامعباس موسوی**، دکتر علی هنریشه***

خلاصه

سابقه و هدف: خونریزی با منشأ قسمت فوقانی دستگاه گوارش یک عامل شایع بستری بیماران داخلی و جراحی اورژانس می‌باشد. با توجه به اهمیت مساله و علل متفاوت خونریزی در مطالعه‌های مختلف، بررسی حاضر به منظور تعیین علل خونریزی‌های قسمت فوقانی لوله گوارش و ارتباط آنها با شاخص‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران بر روی مراجعه‌کنندگان به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سالهای ۷۸-۱۳۷۶ انجام گرفت.

مواد و روشها: پژوهش حاضر با روش مطالعه داده‌های موجود از ۱۱۴ بیمار بستری شده، با تشخیص‌های خونریزی دستگاه گوارش فوقانی بوده است و داده‌ها از پرونده بیماران استخراج و با آمارهای توصیفی ارائه گردید.

یافته‌ها: از ۱۱۴ بیمار با خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش ۶۷/۶ درصد مرد و ۳۲/۴ درصد زن بودند. متوسط سنی بیماران ۵۳/۳ سال بود. شایع‌ترین علت خونریزی زخم پپتیک با ۴۶/۵ درصد و یافته‌های بعدی به ترتیب:

گاستریت اروزو با ۳۳/۳ درصد، دئودنیت با ۶/۱ درصد، گاستروئودنیت با ۳/۵ درصد، واریس مری با ۳/۵ درصد، ازوفازیت با ۱/۸ درصد و اولسرمری ۰/۹ درصد بوده است. در ۵ مورد ۴/۴ درصد آندوسکوپی طبیعی داشته‌اند که ۲ مورد ناشی از ترکیبات بوده NSAIDs است. شایع‌ترین علائم بالینی همانند ۶۵/۸ درصد، ملنا ۶۴/۹ درصد، درد اپی‌گاستر ۵۲/۶ درصد، سرگیجه ۴۰/۴ درصد و تاکی‌کاردی ۲۱/۱ درصد، هماتوجزی ۶/۱ درصد و ۶۴/۹ درصد کم‌خونی بودند و ۴۵/۶ درصد هماتوکریت کمتر از ۳۵ را داشتند. ۴۵/۶ درصد مصرف NSAIDs متذکر بودند. از این تعداد ۴۰/۴ درصد مبتلا به گاستریت اروزو شده‌اند. ۲۱/۲ درصد زخم بولب و ۱۷/۷ درصد زخم معده داشتند. بیشترین NSAIDs تا ۷۰ سالگی ۱۳ مورد (۲۵ درصد) و ۷۰ تا ۸۰ سالگی ۱۳ مورد (۲۵ درصد) بود. ۱۲ نفر (۱۰/۵ درصد) نیاز به جراحی اورژانسی داشتند.

نتیجه‌گیری: خونریزی از قسمت فوقانی دستگاه گوارش یکی از علل شایع بیماری‌زایی می‌باشد و شایع‌ترین علل این خونریزی زخم پپتیک می‌باشد و نقش NSAIDs نیز قابل ملاحظه و از اهمیت خاصی برخوردار است که تحقیقات برای تشخیص و درمانی مؤثر مخصوصاً ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری قبل از خونریزی را توصیه می‌نماید و نیز تحقیقات برای انتخاب آموزش‌های لازم در مورد مصرف بجای و صحیح NSAIDs توصیه می‌نماید.

واژگان کلیدی: خونریزی، دستگاه گوارش، فوقانی

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کاشان، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کاشان، دانشکده بهداشت

*** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کاشان، گروه کودکان

مقدمه

مواد و روشها

خونریزی دستگاه گوارش فوقانی، یعنی خونریزی‌هایی که از محل‌های بالاتر از لیگامان تریتز (Treitz) رخ می‌دهد و به شکل هماتمز، ملنا و یا هر دو تظاهر می‌کند (۱). هماتمز به معنای استفراغ خونی که یا خون تازه و قرمز روشن یا خون مانده (Coffee ground) می‌باشد. ملنا به معنای مدفوع سیاه قیری و بدبو است که ناشی از تجربه خون است و نباید با مواد خارجی تیره کننده مدفوع مثل آهن و بیسموت اشتباه گردد (۲). شیوع در بین مردان تقریباً دو برابر زنان است و این میزان با افزایش سن به طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌رود. این خونریزی‌ها عامل شایع بستری بیماران داخلی و جراحی اورژانسی است. مشخص نمودن علت و کانون خونریزی از نظر درمان و پیش‌آگهی لازم است (۳).

پژوهش حاضر با روش و مطالعه داده‌های موجود (Existing Data) صورت پذیرفت. پرونده کلیه بیمارانی که طی سالهای فوق با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش بستری و تحت اندوسکوپی قرار گرفته بودند از بایگانی خارج گردید، خصوصیات؛ سن، جنس، علل مراجعه، شکایات و علائم بالینی، وضعیت هماتولوژی بیماران و محل خونریزی از پرونده آنها استخراج و در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید. پرونده‌های ناقص که اطلاعات کامل نداشته‌اند و یا به دلایل مختلف از جمله عدم تحمل بیمار و یا نامساعد بودن وضعیت عمومی بیمار جهت اندوسکوپی، آندوسکوپی به عمل نیامده بود از مطالعه حذف گردیدند. همگلوبین طبیعی در آقایان بالاتر از ۱۴ و در خانمها بالاتر از ۱۲ اطلاق گردید.

دراکثر مراکز شایع‌ترین علت خونریزی دستگاه گوارش فوقانی زخم پپتیک (۴،۵،۶) در بعضی گاستریت (۷) و یا در مطالعه دیگری واریس مری گزارش شده است (۸). از این رو، با توجه به گزارش‌های متفاوت از علل مراجعه، محل خونریزی، این تحقیق به منظور تعیین علل خونریزی‌های قسمت فوقانی طی سال‌های ۱۳۷۶ تا نیمه اول ۱۳۷۸ انجام گرفت.

یافته‌ها

طی مدت بررسی تعداد ۱۱۴ پرونده واجد شرایط موجود بود که شامل ۷۷ نفر (۶۷/۵ درصد) مرد و ۳۷ نفر (۳۲/۵ درصد) زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن در مردان $53/3 \pm 21/7$ سال و در زنان $54/8 \pm 21/8$ سال مشخص گردید. بیشترین فراوانی در ۷۰-۶۰ سالگی و ۸۰-۷۰ سالگی هر کدام ۲۳ مورد (۲۰/۲ درصد) می‌باشد (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی مبتلایان به خونریزی دستگاه گوارش فوقانی بر حسب جنس و سن مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان سالهای ۷۸-۱۳۷۶

سن (سال)	۰-۱۰	۱۱-۲۰	۲۱-۳۰	۳۱-۴۰	۴۱-۵۰	۵۱-۶۰	۶۱-۷۰	۷۱-۸۰	۸۱-۹۰	۹۱-۱۰۰	جمع
مرد	۳	۳	۷	۷	۱۰	۱۲	۱۴	۱۵	۵	۱	۷۷
	(۳/۹)	(۳/۹)	(۹/۹)	(۹/۹)	(۱۲/۹)	(۱۵/۹)	(۱۸/۹)	(۱۹/۹)	(۶/۹)	(۱/۹)	(۱۰۰)
زن	۰	۴	۲	۲	۵	۳	۹	۸	۳	۰	۳۷
	(۰)	(۱۰/۸)	(۵/۴)	(۸/۹)	(۱۳/۵)	(۸/۹)	(۲۴/۹)	(۲۱/۹)	(۸/۹)	(۰)	(۱۰۰)
جمع	۳	۷	۹	۱۰	۱۵	۱۵	۲۳	۲۳	۸	۱	۱۱۴
	(۲/۹)	(۶/۹)	(۷/۹)	(۸/۹)	(۱۳/۹)	(۱۳/۹)	(۲۰/۹)	(۲۰/۹)	(۷/۹)	(۰/۹)	(۱۰۰)

شایع‌ترین علت خونریزی، زخم پپتیک (معده و

اثنی عشر) با ۴۶/۵ درصد سایر علل به ترتیب شیوع: گاستریت اروزیو با ۳۳/۳ درصد، دئودنیت ۶/۱ درصد، گاستروئودنیت ۳/۵ درصد، واریس مری ۳/۵ درصد و بقیه علل نادر شامل ازوفازیت و اولسرمری بود (جدول ۲).

علایم بالینی به ترتیب شیوع عبارتند از: هماتمز

۶۵/۸ درصد، ملنا ۶۴/۹ درصد و هماتوجزی ۶/۱ درصد، درد اپی‌گاستر در ۵۲/۹ درصد، سرگیجه ۴۰/۴ درصد و تاکی‌کاردی در ۲۱/۱ (جدول ۲).

جدول ۲ - توزیع فراوانی مبتلایان به خونریزی دستگاه فوقانی گوارش بر حسب علایم و شکایات و علل خونریزی در بیماران

مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سالهای ۱۳۷۶-۷۸

علت خونریزی	علایم و نشانه‌ها	هماتمز	ملنا	درد سردل	سرگیجه	تاکی‌کاردی	هماتوجزی
طبیعی (n=5)	5 (100)	1 (20)	3	1	0	0	0
گاستریت اروزیو (n=38)	30 (78/9)	23 (60/5)	16 (42/1)	14 (36/8)	9 (23/7)	3	0
دئودنیت (n=7)	3 (42/9)	4 (57/1)	4	5 (71/4)	2	1	0
گاستروئودنیت (n=4)	2 (50)	3 (75)	3	1	0	1	0
واریس مری (n=4)	3 (75)	3	2	1	1	1	0
اولسرمری (n=1)	1	0	1	0	0	0	0
ازوفازیت (n=2)	1	1	1	1	0	0	0
زخم	زخم معده (n=17)	11 (64/7)	11	9 (52/9)	4 (23/5)	5 (29/4)	0
	دئودنوم (n=24)	19 (55/9)	26 (76/5)	21 (61/8)	19 (55/9)	7 (20/6)	1
	زخم معده و دئودنوم (n=2)	0	2 (100)	0	0	0	0
جمع (n=53)	30 (56/6)	39 (73/6)	30 (56/6)	23 (43/4)	12 (22/6)	1	1
جمع کل (N=114)	75 (65/8)	74 (64/9)	60 (52/6)	46 (40/4)	24 (21/1)	7 (6/1)	0

پنج مورد اندوسکوپی طبیعی داشته‌اند که در ۴ نفر از آنها مصرف NSAIDs وجود داشت.

از مجموع ۱۱۴ مورد ۵۲ نفر (۴۵/۶ درصد)

مصرف NSAIDs داشته‌اند که از این تعداد ۴۰/۴ درصد گاستریت اروزیو، دئودنیت، گاستروئودنیت، واریس مری، زخم معده و بولب به صورت توأم بودند (جدول ۳).

جدول ۳- فراوانی افراد با مصرف NSAIDs و سابقه فامیلی خونریزی ناحیه فوقانی دستگاه گوارش بر حسب یافته‌های آندوسکوپی در مراجعین به بیمارستان شهید بهشتی کاشان طی سالهای ۷۸-۱۳۷۶

یافته‌های آندوسکوپی	آندوسکوپی طبیعی	گاستریت اروزو	گاستریت دئودنیت	گاستریت دئودنیت	واریس مری	اولسر مری	اروفازیت	زخم معده	دئودنوم	زخم معده و دئودنوم	جمع
سنگاری	۰	۶	۰	۰	۱	۰	۰	۳	۹	۰	۱۹ (۱۶/۷)
NSAIDs	۴	۲۱	۲	۲	۲	۰	۰	۹	۱۱	۱	۵۲ (۴۵/۶)
درصد ستونی	(۸۰)	(۵۵/۳)	(۲۸/۶)	(۵۰)	(۵۰)	(۰)	(۰)	(۵۲/۹)	(۳۲/۴)	(۵۰)	
درصد سطری	(۷/۷)	(۴۰/۴)	(۳/۸)	(۳/۸)	(۳/۸)	(۰)	(۰)	(۱۷/۳)	(۲۱/۲)	(۱/۹)	
سابقه خانوادگی	۰	۲	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۳	۱	۱۰ (۸/۸)
		(۵/۳)	(۱۴/۳)	(۲۵)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۵/۹)	(۸/۸)	(۵۰)	
جمع	۵	۳۸	۷	۴	۴	۱	۲	۱۷	۳۴	۲	۱۱۴ (۱/۸)
	(۴/۴)	(۳۳/۳)	(۶/۶)	(۳/۵)	(۳/۵)	(۰/۹)	(۱/۸)	(۱۴/۹)	(۲۹/۸)	(۱/۸)	

جدول ۴- توزیع فراوانی مبتلایان به خونریزی دستگاه فوقانی گوارش بر حسب میزان هماتوکریت و یافته‌های آندوسکوپی فوقانی مراجعه کننده به بیمارستان شهید بهشتی کاشان ۷۸-۱۳۷۶

میزان HCT	میزان HCT		جمع
	کمتر از ۳۵ درصد	بیشتر از ۳۵ درصد	
علت خونریزی			
آندوسکوپی طبیعی	۰	۵	۵ (۱۰۰)
گاستریت اروزو	۱۶	۲۲	۳۸ (۱۰۰)
دئودنیت	۳	۴	۷ (۱۰۰)
واریس مری	۳	۱	۴ (۱۰۰)
اولسر مری	۰	۱	۱ (۱۰۰)
اروفازیت	۱	۱	۲ (۵۰)
گاسترودئودنیت	۰	۴	۴ (۱۰۰)
زخم	زخم معده	۱۱	۱۷ (۱۰۰)
	زخم دئودنوم	۱۷	۳۴ (۱۰۰)
	زخم معده و دئودنوم	۱	۲ (۱۰۰)
پپتیک	۲۹	۲۴	۵۳ (۱۰۰)
جمع	۵۲	۶۲	۱۱۴ (۱۰۰)

بیشترین مصرف NSAIDs در ۶۰-۷۰ سالگی ۲۵ درصد و نیز در ۷۰-۸۰، ۲۵ درصد مشاهده شد. ۵۴/۴ درصد هماتوکریت بالاتر از ۳۵ درصد و ۴۵/۶ درصد هماتوکریت کمتر از ۳۵ درصد داشته‌اند (جدول ۴).

۶۴/۹ در هموگلوبین در بدو ورود پایین و در ۳۵ درصد هماتوکریت طبیعی بیان شده است (جدول ۵).

جدول ۵- توزیع فراوانی هموگلوبین طبیعی و کمتر از طبیعی بر حسب جنس و یافته‌های اندوسکوپی فوقانی در بیماران با خونریزی فوقانی دستگاه گوارش در بیمارستان شهید بهشتی کاشان ۱۳۷۶-۷۸

جنس	هموگلوبین طبیعی	آندوسکوپی طبیعی	گاستریت آروزیو	گاستریت دئودنیت	واریس مری	اولسر مری	ازوقزیت معده	زخم معده	زخم دئودنوم	زخم معده دئودنوم	جمع	جمع کل
مرد	پایین	-	۱۷ (۶۸)	۲ (۵)	۲ (۲)	-	-	۱۲ (۵۲/۳)	۲۲ (۹۱/۷)	۱ (۴)	۳۵ (۹۲/۱)	۵۸ (۷۵/۳)
	طبیعی	۱ (۱)	۸ (۱۰)	۲ (۵)	-	۱ (۱)	۱ (۱)	۱ (۱)	۲ (۲)	-	۳ (۳)	۱۹ (۱۹)
	جمع	۱ (۱)	۲۵ (۱۰۰)	۴ (۱۰)	۲ (۵)	۲ (۲)	۱ (۱)	۱۳ (۱۰۰)	۲۴ (۱۰۰)	۱ (۱)	۳۸ (۱۰۰)	۷۷ (۱۰۰)
زن	پایین	۱ (۱)	۱۵ (۱۰)	۲ (۱)	۲ (۱)	۱ (۱)	۱ (۱)	۲ (۱)	۳ (۱)	-	۷ (۷)	۱۶ (۳۳/۲)
	طبیعی	۳ (۳)	۹ (۲)	-	۱ (۱)	-	-	-	۷ (۷)	۱ (۱)	۸ (۸)	۲۱ (۳۳/۲)
	جمع	۴ (۴)	۲۴ (۱۰)	-	۳ (۳)	۲ (۲)	۱ (۱)	۲ (۲)	۱۰ (۱۰)	۴ (۴)	۱۵ (۱۵)	۳۷ (۱۰۰)
کلی	پایین	۱ (۱)	۲۱ (۱۵)	۲ (۱)	۳ (۲)	۲ (۱)	۱ (۱)	۱۴ (۱۰)	۲۵ (۱۷)	۱ (۱)	۴۱ (۲۹)	۷۲ (۶۴/۹)
	طبیعی	۴ (۳)	۱۷ (۴۴/۷)	-	۳ (۱۵)	-	۱ (۱)	۱ (۱)	۹ (۹)	۱ (۱)	۱۶ (۱۶)	۲۰ (۲۰)
	جمع	۵ (۴)	۳۸ (۱۵)	-	۶ (۳)	۲ (۲)	۲ (۲)	۱۷ (۱۰)	۳۴ (۲۶)	۲ (۲)	۵۳ (۵۳)	۹۲ (۱۰۰)

بحث

و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی تبریز (۴)، قناعی و رضایی در دانشگاه علوم پزشکی گیلان (۵)، تویدل و مظاهری در سال ۱۳۷۵ در تبریز (۶)،

شایع‌ترین علت خونریزی در این مطالعه زخم پپتیک با ۴۶/۵ درصد بود. یافته‌های فوق با مطالعه فتاحی

نام Cyclooxygenase 2 inhibitors (مهارکننده‌های COX-2) که کمتر مضر هستند با احتیاط مصرف شود (۱۲).
شایع‌ترین علایم بالینی: هماتمز در ۶۵/۸ درصد و بعد ملنا در ۶۴/۹ درصد مشاهده شد.

در مطالعه اسحاق حسینی، ملنا در ۶۳ درصد و هماتمز در ۵۸ درصد به ترتیب شیوع وجود داشت (۹).
۶۴/۹ درصد هموگلوبین در بدو ورود پایین بود. هماتوکریت بالاتر از ۳۵ درصد نیز در ۵۴/۴ درصد بیماران، در بدو ورود مشاهده شد که می‌تواند به علت کاهش حجم پلاسما و خون در ابتدای مراجعه بیماران باشد (۱،۲).

با توجه به این که شایع‌ترین علت خونریزی‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش زخم پپتیک است و نقش مصرف NSAIDs نیز قابل ملاحظه می‌باشد، چنانچه اقدامات تشخیصی و درمانی مؤثر به خصوص ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری قبل از خونریزی انجام گیرد و آموزش‌های لازم در مورد مصرف صحیح و بجای NSAIDs هم داده شود و در صورت نیاز از NSAIDs جدید (COX-2 Inhibitors) استفاده شود، اقدام مهمی در کاهش شیوع خونریزی و نیز عوارض آن برداشته خواهد شد.

تشکر و قدردانی

در پایان از زحمات آقای دکتر کامران زهروی که در تهیه این مقاله کمک شایانی نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

اسحاق حسینی و تفنگچی‌ها در سال ۷۲-۱۳۷۱ در کاشان (۹) و نیز با مطالعه Sugawa و همکاران (۱۰) و Langman (۱۱) دارد و در صورت درمان و ریشه‌کنی هلیکوباکتر می‌توان شیوع خونریزی‌های قسمت فوقانی دستگاه گوارش را کاهش داد.

در تحقیقی که توسط صادقی و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی بندرعباس انجام گرفت شایع‌ترین علت خونریزی فوقانی دستگاه گوارش که در مورد ۱۰۲ بیمار واریس مری به میزان ۴۷ درصد گزارش شده بود که شاید به علت شیوع سیروز در منطقه مذکور است و توجیه‌کننده تناقض‌های موجود می‌باشد (۸).

در مطالعه ما مصرف NSAIDs در ۴۵/۶ درصد گزارش شده بود که در آنها شایع‌ترین عارضه به ترتیب گاستریت اروزویو ۴۰/۴ درصد و زخم اثنی عشر ۲۱/۱ درصد بود.

در مطالعه فتاحی و همکاران ۲۲ درصد مصرف NSAIDs مشاهده شد که شایع‌ترین یافته در آندوسکوپی این بیماران زخم معده بود (۴). مصرف NSAIDs در مطالعه ما نسبت به مطالعه مذکور بیشتر است که شاید به علت مصرف بی‌رویه این داروها در کاشان باشد. علت ضایعه‌های خونریزی دهنده ناشی از NSAIDs در دستگاه فوقانی گوارش، کاهش سنتز پروستاگلاندین‌ها است. در صورت امکان در بیمارانی که زخم فعال داشته و یا سابقه خونریزی قسمت فوقانی دستگاه گوارش دارند، مصرف NSAIDs باید قطع شود و یا انواعی از NSAIDs جدید که به

References:

1. Loreniaine A. Acute and chronic gastrointestinal bleeding, in, Gastrointestinal and Liver Disease, Sleizenger & Fordtr. 1996; 14: 198-205.

2. Epstein A. Kurt J. Isselbacher, Gastrointestinal bleeding, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 1998; 1: 246-248.
3. Lawrence S. Friedman WL. Peterson; Peptic ulcer and related disorders, in Harrison's Principles of Internal Medicine. 1998; 2: 1596-1616.
- ۴- فتاحی ا. بهروان ن. خیری تبار م. سلطانی ح. بررسی اتیولوژیک خونریزیهای قسمت فوقانی لوله گوارش و شاخص های بالینی و آزمایشگاهی آنها. نهمین کنگره سراسری و بازآموزی بیماریهای داخلی ؛ ۱۳۷۷ : ۲۲۰.
- ۵- قناعی ف. رضایی ا. بررسی اپیدمیولوژیک و بالینی بیماران مبتلا به خونریزی حاد دستگاه گوارش فوقانی در بیمارستانی پورسینا و رازی رشت، دهمین کنگره سالانه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران ؛ ۱۳۷۸ : ۲۲۳.
- ۶- قویدل ع. انظاری م. بررسی ارتباط علل خونریزی دستگاه گوارش فوقانی با شدت خونریزی ناشی از آن در بیماران ؛ ۱۳۷۸ : ۲۲۳.
- ۷- سیاری ع. علل خونریزی گوارشی فوقانی در کودکان مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان، فصلنامه علمی پژوهشی کاشان تابستان ۷۷ شماره ۲ (پیاپی ۶) : ۲۳.
- ۸- صادقی ح. رضوی زاده م. موسوی زاده علی. بررسی یافته های آندوسکوپی بیماران بستری شده با خونریزی دستگاه گوارش فوقانی در بیمارستان شهید محمدی بندرعباس از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۷۷. دهمین کنگره سالانه جامعه پزشکان متخصص داخلی ایران؛ ۱۳۷۸ : ۲۱۳.
- ۹- اسحاق حسینی م. تفنگچی ها ش. تعیین فراوانی علل خونریزی های گوارشی فوقانی بر اساس یافته های آندوسکوپی در بیمارستان شهید بهشتی کاشان از اسفند ماه ۱۳۷۱ تا آبان ماه ۱۳۷۲.
10. Sugawa C. Upper GI bleeding in an urban hospital. Etiology, recurrence, and prognosis. Ann Surg. 1990; 212: 521-526.
11. Langmam MJS. Wainwright P. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1994; 343: 1075.
12. Isember J. Cecill Textbook of Medicine. 21th ed. Vol 1; 2000 .