

LOÉT DẠ DÀY – LOÉT TÁ TRÀNG

BS. Võ Thị Mỹ Dung

Mục tiêu

1. Trình bày nguyên nhân của bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng
2. Trình bày triệu chứng lâm sàng của bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng
3. Trình bày các cận lâm sàng để chẩn đoán nhiễm *H.pylori* ở bệnh nhân Loét dạ dày/Loét tá tràng
4. Trình bày các biến chứng của Loét dạ dày/Loét tá tràng

Dàn bài

- I. Đại cương
- II. Bệnh sinh
- III. Nguyên nhân
- IV. Biểu hiện lâm sàng
- V. Cận lâm sàng
- VI. Biến chứng
- VII. Phòng ngừa

ĐẠI CƯƠNG

Loét dạ dày hoặc/và loét tá tràng là những vết loét ở niêm mạc dạ dày hoặc tá tràng, sâu xuống lớp cơ niêm. Cả hai bệnh loét dạ dày và loét tá tràng đều có liên quan đến tác động phá hủy niêm mạc của pepsin và a-xít hydrochloric ở đường tiêu hóa trên. Các ổ loét thường có đường kính từ 3 mm đến vài xen-ti-mét.

Trong trường hợp bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng không có biến chứng, có rất ít dấu hiệu lâm sàng và không đặc hiệu. Đau thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất trong loét dạ dày và trong loét tá tràng.

Các thử nghiệm cận lâm sàng thường qui thường không có ích đối với phần lớn bệnh nhân bị Loét dạ dày/Loét tá tràng không có biến chứng. Nội soi đường tiêu hóa trên là thử nghiệm chẩn đoán được chọn.

Dịch tễ học

Ở Mỹ, hàng năm, Loét dạ dày/Loét tá tràng ảnh hưởng đến khoảng 4,5 triệu người. Khoảng 10% dân số Mỹ có bằng chứng loét tá tràng tại một thời điểm bất kỳ. Nhìn chung, tỉ lệ mới bị loét tá tràng giảm trong 3-4 thập niên qua. Mặc dù, tỉ lệ loét dạ dày không có biến chứng giảm, nhưng tỉ lệ loét dạ dày có biến chứng và nhập viện vẫn không thay đổi. Tỉ lệ nhập viện vì Loét dạ dày/Loét tá tràng khoảng 30 bệnh nhân trong 100.000 ca bệnh. Tỉ lệ bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng thay đổi từ chiếm ưu thế ở nam thành tỉ lệ tương tự giữa nam và nữ. Tỉ lệ mắc bệnh trong suốt cuộc đời khoảng 11-14% ở nam và 8-11% ở nữ. Các xu thế tuổi bị loét giảm ở nữ trẻ, nhất là đối với loét tá tràng và tăng ở nữ lớn tuổi. Xu thế này phản ánh những thay đổi phức tạp về yếu tố nguy cơ của Loét dạ dày/Loét tá tràng, gồm đoàn hệ tuổi với nhiễm *H.pylori* và sử dụng NSAIDs trong dân số người lớn tuổi. Ở những người nhiễm *H.pylori*, tỉ lệ bị bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng trong suốt cuộc đời khoảng 20%. Chỉ khoảng 10% người trẻ bị nhiễm *H.pylori*; tỉ lệ nhiễm trùng ngày càng tăng theo tuổi.

Tần suất Loét dạ dày/Loét tá tràng ở các nước khác thay đổi.

Giải phẫu

Xem lại trong sách giải phẫu học

BỆNH SINH

Trước đây người ta cho rằng “No gastric acid, no peptic ulcer”. Tuy nhiên, tiết a-xít dạ dày quá nhiều chỉ là một yếu tố trong bệnh sinh của bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Khả năng bảo vệ niêm mạc chống lại tác động phá hủy của a-xít dạ dày bị giảm cũng là căn nguyên gây loét. Tính toàn vẹn của đường tiêu hóa trên phụ thuộc vào tình trạng cân bằng giữa các yếu tố “phá hủy” như a-xít của dạ dày, *H.pylori*, NSAIDs và pepsin và các yếu tố “bảo vệ” như prostaglandins, chất nhầy, bicarbonate và lưu lượng máu đến niêm mạc ảnh hưởng đến niêm mạc dạ dày ruột.

Bình thường, tế bào biểu mô của dạ dày hoặc tá tràng tiết chất nhầy chống lại những kích thích ở lớp biểu mô và kích thích cholinergic. Bề mặt niêm mạc dạ dày và tá tràng được phủ một lớp gel, lớp này không thấm a-xít và pepsin. Những tế bào nhầy của dạ dày và tá tràng tiết bicarbonate, bicarbonate giúp đệm lớp a-xít nằm kề cận niêm mạc. Prostaglandins E (PGE) có vai trò quan trọng trong bảo vệ niêm mạc dạ dày, vì PGE làm tăng sản xuất bicarbonate và chất nhầy.

Trong trường hợp a-xít và pepsin đi vào tế bào biểu mô, có những cơ chế hỗ trợ để giảm bớt tổn thương. Bơm ion trong màng của các tế bào biểu mô giúp điều hòa pH trong tế bào bằng cách loại bỏ các ion hydrogen. Do tiến trình phục hồi, những tế bào lành sẽ di chuyển đến vị trí tổn thương. Dòng máu ở niêm mạc loại bỏ a-xít khuếch tán vào niêm mạc bị tổn thương và cung cấp bicarbonate cho tế bào biểu mô bề mặt. Trong điều kiện bình thường, cân bằng sinh lý giữa tiết a-xít dạ dày và bảo vệ niêm mạc dạ dày tá tràng.

Tổn thương niêm mạc dạ dày và tá tràng xảy ra khi tác động có hại của a-xít dạ dày lấn át tính chất bảo vệ niêm mạc. Ức chế tổng hợp prostaglandin nội sinh làm giảm tiết bicarbonate, nhầy của tế bào biểu mô, giảm lưu lượng máu đến niêm mạc, giảm tăng sinh tế bào biểu mô và sức đề kháng của niêm mạc với chấn thương. Sức đề kháng của niêm mạc giảm khiến niêm mạc dễ bị tổn thương bởi những yếu tố nội sinh như a-xít, pepsin và a-xít mật và những yếu tố ngoại sinh như NSAIDs, rượu và các chất độc hại khác.

Như vậy, tổn thương niêm mạc và Loét dạ dày/Loét tá tràng xảy ra khi tình trạng cân bằng giữa các yếu tố phá hủy và cơ chế bảo vệ bị phá vỡ. Những yếu tố phá hủy như NSAIDs, nhiễm *H.pylori*, rượu bia, muối mật, a-xít và pepsin có thể làm thay đổi khả năng bảo vệ niêm mạc cho phép các ion hydrogen khuếch tán ngược và làm tổn thương tế bào biểu mô. Những cơ chế bảo vệ gồm tình trạng liên kết chặt chẽ giữa các bào, chất nhầy, dòng máu của niêm mạc, quá trình phục hồi tế bào và tình trạng tái sinh biểu mô.

NGUYÊN NHÂN

A-xít dạ dày

1/3 bệnh nhân bị loét tá tràng tăng cung lượng a-xít cơ bản (BAO) và cung lượng a-xít tối đa (MAO). Trong một nghiên cứu, BAO tăng đi kèm với tỉ số chênh 3,5 và MAO tăng đi kèm với tỉ số chênh 7 đối với sự phát triển loét tá tràng. Những người đặc biệt có nguy cơ cao là những người có BAO lớn hơn 15 mEq/giờ.

H.pylori

Mối liên hệ giữa xoắn khuẩn *H.pylori* gram âm với viêm dạ dày được đề cập lần đầu tiên vào năm 1983. Từ đó, các nghiên cứu phát hiện *H.pylori* là một phần quan trọng trong bộ ba bao gồm a-xít và pepsin, góp phần khởi đầu gây bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Vi khuẩn gây viêm niêm mạc và ở một số người, vi khuẩn làm bệnh loét dạ dày trầm trọng hơn. *H.pylori* có những đặc điểm vi sinh độc đáo, như sản xuất urease làm kiềm hóa môi trường xung quanh vi khuẩn và tồn tại trong nhiều năm trong môi trường a-xít không thân thiện của dạ dày và sản xuất những yếu tố độc lực khác như catalase, cytotoxin tạo không bào và lipopolysaccharide.

H.pylori định cư ở niêm mạc dạ dày, thường gây viêm niêm mạc. Mối liên hệ nhân quả giữa viêm dạ dày do *H.pylori* và loét tá tràng hiện nay đã được chứng minh rõ trong y văn trên người. Ở những bệnh nhân bị nhiễm *H.pylori*, nồng độ gastrin và pepsinogen cao, nồng độ somatostatin bị giảm và tá tràng tăng tiếp xúc với a-xít. Ngoài ra, ở bệnh nhân bị loét tá tràng, thường làm trông dạ dày nhanh; một lượng lớn a-xít tổng thoát vào đoạn đầu tá tràng, do đó loét hành tá tràng chiếm 95% loét tá tràng. Hầu hết ở bệnh nhân loét tá tràng, bài tiết bicarbonate của tá tràng bị hư hỏng, điều này đã được chứng minh là do *H.pylori* vì tiệt trừ *H.pylori* làm thay đổi hoàn toàn khiếm khuyết này. Tăng tiết a-xít dạ dày và giảm tiết bicarbonate tá tràng càng làm giảm thấp pH ở tá tràng. Toan hóa tá tràng khiến chuyển sản dạ dày - thay thế các tế bào có lông của tá tràng bằng những tế bào có đặc điểm về hình dạng và bài tiết của biểu mô dạ dày - tạo môi trường thích hợp cho *H.pylori* định cư. Nhiễm *H.pylori* trong những vùng chuyển sản dạ dày gây viêm tá tràng và khiến niêm mạc dễ nhạy cảm với tổn thương do a-xít, tạo điều kiện thuận lợi gây loét tá tràng.

Nhiễm trùng *H.pylori* ở dạ dày giải thích cho đa số các trường hợp Loét dạ dày/Loét tá tràng. Vi khuẩn này cũng có vai trò trong sự hình thành lymphoma dạng MALT và ung thư biểu mô tuyến dạ dày. Nhiễm trùng *H.pylori* thực sự có liên quan với viêm dạ dày hoạt động, nhưng chỉ khoảng 10-15% người bị nhiễm trùng phát triển thành Loét dạ dày/Loét tá tràng thực sự. Tác động của *H.pylori* trên đường tiêu hóa (Viêm dạ dày, Loét dạ dày/Loét tá tràng, Lymphoma dạng MALT, Ung thư dạ dày) là hậu quả của tác động tương hỗ phức tạp giữa ký chủ và vi khuẩn.

Yếu tố vi khuẩn

H.pylori có thể tự tạo điều kiện thuận lợi để cư trú ở dạ dày, gây tổn thương niêm mạc dạ dày và thoát khỏi hệ thống bảo vệ của ký chủ. Các chủng *H.pylori* khác nhau sản xuất yếu tố độc tính khác nhau. Vùng đặc hiệu của bộ gen của vi khuẩn, còn được gọi là đảo gây bệnh, mã hóa các yếu tố độc tính Cag A và pic

B. Mặc dù không được mã hóa trong đảo gây bệnh, nhưng Vac A cũng góp phần sinh bệnh. Những yếu tố độc lực này, cùng với những yếu tố cấu thành của vi khuẩn, có thể gây tổn thương niêm mạc. Urease cho phép vi khuẩn cư trú trong dạ dày có tính a-xít. Urease sinh ra NH_3 có thể làm tổn thương tế bào biểu mô. Vi khuẩn sản xuất những yếu tố bề mặt có tác động như các hóa chất góp phần gây tổn thương tế bào biểu mô. *H.pylori* sản xuất protease và phospholipases, phân hủy phức hợp glycoprotein lipid của chất nhầy ở niêm mạc, do vậy làm giảm hiệu quả của lớp bảo vệ niêm mạc đầu tiên này. Adhesins của *H.pylori* tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết dính của vi khuẩn vào tế bào biểu mô của dạ dày. Lipopolysaccharide của *H.pylori* có hoạt tính miễn dịch thấp so với lipopolysaccharide của các vi khuẩn khác, có thể thúc đẩy tiến trình viêm mạn điển hình.

Yếu tố ký chủ

Đáp ứng viêm với *H.pylori* gồm huy động bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào (T và B), đại thực bào và tương bào. Tác nhân gây bệnh khiến tổn thương tại chỗ do gắn kết với các phân tử MHC lớp II được biểu hiện trên các tế bào biểu mô của dạ dày, gây chết tế bào. Ngoài ra, chủng vi khuẩn mã hóa cag-PAI có thể đưa Cag A vào tế bào ký chủ, gây tổn thương tế bào thêm và hoạt hóa con đường tế bào, tham gia vào tiến trình sản xuất cytokine. Trong biểu mô dạ dày của người bị nhiễm *H.pylori*, nồng độ nhiều loại cytokine tăng cao gồm interleukin(IL) $1\alpha/\beta$, IL-2, IL-6, IL-8, yếu tố hoại tử ruột- α và interferon (IFN- γ). Nhiễm *H.pylori* cũng gây đáp ứng niêm mạc và đáp ứng thể dịch toàn thân; tuy nhiên, đáp ứng này không diệt trừ vi khuẩn mà còn làm tế bào biểu mô bị tổn thương nặng thêm. Ngoài ra, *H.pylori* có thể gây tổn thương tế bào biểu mô theo các cơ chế bổ sung khác như (1) sản xuất các gốc nitơ hoặc oxygen phản ứng qua trung gian bạch cầu đa nhân trung tính đã được hoạt hóa và tốc độ hoạt động của tế bào biểu mô tăng nhanh và (2) tế bào chết theo lập trình do tương tác với tế bào T (tế bào giúp đỡ T 1 hoặc T_H1) và IFN- γ .

Kháng viêm nonsteroids

Sử dụng NSAID là nguyên nhân thường gặp gây Loét dạ dày/Loét tá tràng. Những thuốc này phá vỡ hàng rào thấm của niêm mạc, làm niêm mạc dễ tổn thương. Khoảng 30% người lớn sử dụng NSAIDs có tác dụng phụ trên dạ dày ruột. Những yếu tố đi kèm làm tăng nguy cơ loét dạ dày-tá tràng trong bệnh cảnh sử dụng NSAID gồm tiền sử bị Loét dạ dày/Loét tá tràng, tuổi cao (>65 tuổi), nữ, liều cao hoặc phối hợp nhiều NSAIDs, sử dụng NSAID lâu dài, sử dụng đồng thời với corticosteroid và các thuốc kháng đông, bệnh nặng xảy ra đồng thời.

Đầu tiên NSAIDs làm tổn thương tại chỗ do bản chất a-xít của thuốc. NSAIDs làm giảm tính kỵ nước của dịch nhầy và giảm sản xuất chất nhầy trong dạ dày, nên pepsin và a-xít nội sinh của dạ dày dễ làm tổn thương biểu mô bề mặt. Tác động toàn thân của NSAIDs chủ yếu do tổng hợp prostaglandins ở niêm mạc bị giảm. A-xít arachidonic, tiền thân của prostaglandins, được xúc tác bởi hai isoenzyme cyclo-oxygenase, cyclo-oxygenase-1 và cyclo-oxygenase-2. Gen cyclo-oxygenase-1, enzyme nội dịch, duy trì cân bằng nội môi của các cơ quan.

Cyclo-oxygenase-2, enzyme gây viêm, dễ cảm ứng. Mặc dù NSAIDs ức chế cả hai isoenzyme cyclo-oxygenase, nhưng chỉ gen cyclo-oxygenase-2 chứa thành phần kìm hãm đáp ứng với corticosteroid. Đặc tính kháng viêm của NSAIDs qua trung gian ức chế cyclo-oxygenase-2; còn những tác dụng phụ, như loét dạ dày và tá tràng, xảy ra là hậu quả chủ yếu của những tác động trên cyclo-oxygenase-1. NSAIDs gây loét dạ dày nhiều hơn loét tá tràng.

Hiện nay hầu hết bằng chứng ủng hộ xác nhận rằng *H.pylori* và NSAIDs có tác động hiệp lực gây bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Nhiễm *H.pylori* thường gặp ở bệnh nhân dùng NSAIDs chiếm tỉ lệ 22-63%.

Bướu tiết gastrin (hội chứng Zollinger-Ellison)

Hội chứng Zollinger-Ellison gồm Loét dạ dày/Loét tá tràng (thường nhiều ổ loét), tăng tiết a-xít dạ dày lượng lớn và bướu tế bào sản xuất gastrin. Bướu tiết gastrin ở tụy chiếm tỉ lệ khoảng 50% bệnh nhân bị bướu tiết gastrin. 20% bệnh nhân có bướu gastrin ở tá tràng hoặc ở những nơi khác như dạ dày, hạch bạch huyết quanh tụy, gan, buồng trứng hoặc mạc treo ruột non.

Hội chứng Zollinger-Ellison chỉ chiếm 0,1% trong Loét dạ dày/Loét tá tràng. ¼ bệnh nhân có hội chứng này là hội chứng đa tân sinh typ I (MEN I).

Lâm sàng nghĩ đến hội chứng này khi bệnh nhân bị loét nặng, khó chữa; nội soi hoặc chụp X quang thấy phì đại các nếp dạ dày; bệnh nhân bị tiêu chảy (tiêu chảy nước hoặc tiêu chảy mỡ do a-xít bất hoạt lipase) và trào ngược dạ dày thực quản. Khoảng 75% bệnh nhân có các triệu chứng xảy ra từng đợt. Bệnh nhân thường có nồng độ gastrin huyết thanh lúc đói lớn hơn 200 pg/mL (Nên ngừng điều trị với các thuốc ức chế bơm proton ít nhất 2 tuần trước khi đo nồng độ gastrin) và cung lượng a-xít cơ bản lớn hơn 15 mEq/giờ.

Tăng calci máu

Tăng calci máu có liên quan trực tiếp đến tăng tiết a-xít dạ dày ở bệnh nhân bị hội chứng Zollinger-Ellison và MEN I. Ở những người tình nguyện không bị bệnh, truyền calci tĩnh mạch làm tăng tiết acid dạ dày. Ngoài ra, in vivo và in vitro đã chứng minh calci kích thích trực tiếp phóng thích gastrin từ bướu gastrin. Giải quyết tình trạng tăng calci máu (bằng cách cắt tuyến cận giáp) làm giảm cung lượng a-xít cơ bản và nồng độ gastrin huyết thanh ở bệnh nhân bị bướu gastrin lúc đói và những bệnh nhân bị MEN I.

Gen

Các yếu tố gen đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Tỉ lệ mắc bệnh trong suốt cuộc đời đối với Loét dạ dày/Loét tá tràng trong những người thân hàng thứ nhất khoảng ba lần nhiều hơn so với dân số chung. Hơn 20% bệnh nhân loét tá tràng có tiền sử gia đình bị bệnh; loét dạ dày cũng có những nhóm thành viên trong gia đình bị ảnh hưởng như vậy.

Ngoài ra, có mối liên hệ không chắc chắn giữa loét tá tràng và nhóm máu O. Những bệnh nhân không tiết kháng nguyên ABO trong nước bọt và dịch vị có nguy cơ cao hơn. Lý do của những mối liên hệ về gen này chưa rõ.

Mối liên hệ về gen hiếm giữa tăng pepsinogen máu gia đình type I (kiểu hình về gen gây tăng tiết pepsin) và loét tá tràng. Tuy nhiên, *H.pylori* có thể làm tăng tiết pepsin và một phân tích hồi cứu huyết thanh của một gia đình được nghiên cứu trước khi khám phá *H.pylori* phát hiện nồng độ pepsin của họ cao chắc chắn có liên quan với nhiễm *H.pylori*.

Hút thuốc

Y vẫn cho thấy mối tương quan mạnh giữa hút thuốc lá và tỉ lệ mới bị Loét dạ dày/Loét tá tràng, tử vong, biến chứng, tái phát và chậm lành bệnh. Những người hút thuốc có khả năng bị Loét dạ dày/Loét tá tràng nhiều hơn người không hút thuốc 2 lần. Hút thuốc làm niêm mạc tăng nhạy cảm, giảm những yếu tố bảo vệ niêm mạc hoặc tạo môi trường thuận lợi hơn đối với nhiễm *H.pylori*, sự xâm nhập ở niêm mạc hang vị của *H.pylori* dày đặc hơn. Hút thuốc và *H.pylori* là những đồng yếu tố hình thành Loét dạ dày/Loét tá tràng. Hút thuốc trong bệnh cảnh nhiễm *H.pylori* làm tăng nguy cơ tái phát Loét dạ dày/Loét tá tràng.

Chấn động tâm lý

Nhiều nghiên cứu phát hiện những kết luận trái ngược nhau về vai trò của các yếu tố tâm lý trong bệnh sinh và diễn tiến tự nhiên của bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Những chấn động cấp làm tăng nhịp tim, huyết áp, lo lắng, nhưng chỉ ở những bệnh nhân bị loét tá tràng chấn động cấp thực sự gây tăng tiết a-xít cơ bản đáng kể. Không có chứng minh rõ ràng về nhân cách 'loét'. Những bệnh nhân bị loét điển hình có biểu hiện tâm lý tương tự dân số chung, nhưng hình như họ cảm nhận mức độ chấn động nhiều hơn. Ngoài ra, không có bằng chứng rằng các yếu tố nghề nghiệp khác biệt ảnh hưởng tỉ lệ mới bị bệnh loét.

Những tình huống gây chấn động nặng có thể gây Loét dạ dày/Loét tá tràng như phỏng, chấn thương thần kinh trung ương, phẫu thuật và bệnh nội khoa trầm trọng. Bệnh toàn thân nặng, nhiễm trùng, hạ huyết áp, suy hô hấp và đa chấn thương làm tăng nguy cơ loét (do chấn thương) thứ phát.

Loét Cushing là loét dạ dày cấp đi kèm với chấn thương não hoặc bầm não gây tăng áp lực nội sọ, kích thích nhân thần kinh phế vị → kích thích acetylcholine → kích thích thụ thể M3 ở tế bào thành của dạ dày → tăng tiết a-xít dạ dày. Diễn hình là ổ loét sâu, đơn độc dễ thủng. Ngoài dạ dày, có thể loét ở thực quản đoạn thấp, hoặc phần đầu tá tràng.

Loét Curling là loét tá tràng cấp thường gặp ở bệnh nhân bị phỏng nặng gây giảm thể tích huyết tương, chiếm tỉ lệ 10%, nhất là ở trẻ em.

Rượu và chế độ ăn

Mặc dù rượu gây tổn thương niêm mạc dạ dày trên súc vật thử nghiệm, nhưng có vẻ như do sử dụng ethenol tuyệt đối. Rượu tinh khiết là lipid hòa tan và gây tổn thương niêm mạc cấp. Vì hầu hết mọi người không uống rượu tuyệt đối, nên chắc chắn không tổn thương niêm mạc ở nồng độ rượu dưới 10%. Rượu nồng độ thấp (5%) có thể kích thích tiết a-xít dạ dày vừa phải; nồng độ cao làm giảm tiết a-xít.

Một số loại thức ăn và đồ uống gây chứng khó tiêu. Không có bằng chứng cho thấy chế độ ăn đặc biệt nào gây bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng. Các nghiên cứu dịch tễ không phát hiện mối liên quan giữa các thức uống có cà-phê, không có cà-phê hoặc cola, bia hoặc sữa với nguy cơ bệnh loét táng. Thay đổi chế độ ăn không cần thiết ở bệnh nhân bị loét, trừ trường hợp cần tránh những thức ăn gây đau.

Những yếu tố căn nguyên bổ sung

Những tình trạng sau đây có thể đi kèm với Loét dạ dày/Loét tá tràng:

- Xơ gan
- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
- Viêm dạ dày dị ứng và viêm dạ dày tăng bạch cầu ái toan
- Nhiễm Cytomegalovirus
- Bệnh mảnh ghép tấn công ký chủ
- Bệnh dạ dày do tăng ure máu
- Viêm dạ dày Henoch-Schönlein
- Bệnh dạ dày do chất ăn mòn
- Bệnh Celiac
- Bệnh dạ dày do mật
- Bệnh tự miễn
- Bệnh Crohn
- Các bệnh viêm dạ dày dạng hạt khác (sarcoidosis, histiocytosis X, lao)
- Các bệnh nhiễm khác, nhiễm Epstein-Barr virus, HIV, *Helicobacter heilmannii*, herpes simplex, cúm, giang mai, *Candida albicans*, histoplasmosis, mucormycosis và nhiễm giun tròn
- Hóa trị, như 5-fluorouracil, methotrexate và cyclophosphamide
- Tia xạ tại chỗ gây tổn thương niêm mạc, có thể gây loét tá tràng
- Sử dụng cocaine cứng, gây co mạch cục bộ, làm giảm lưu lượng máu và có thể gây tổn thương niêm mạc

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Tiền sử

Điều tra tiền sử Loét dạ dày/Loét tá tràng, nhiễm *H.pylori*, uống NSAIDs hoặc hút thuốc là cần thiết để có chẩn đoán đúng.

Bệnh sử

Loét dạ dày thường không thể phân biệt với loét tá tràng nếu chỉ đơn thuần dựa vào bệnh sử, mặc dù một số triệu chứng có thể gợi ý.

Đau thượng vị là triệu chứng thường gặp nhất trong loét dạ dày và trong loét tá tràng. Đau thượng vị có đặc trưng là cảm giác cồn cào khi đói hoặc nóng rát xảy ra sau bữa ăn – kinh điển, cảm giác này xảy ra ngay sau khi ăn trong loét dạ dày và 2-3 giờ sau bữa ăn trong loét tá tràng. Thức ăn hoặc antacide làm giảm đau do loét tá tràng, đối với loét dạ dày thuốc chỉ làm giảm đau rất ít.

Loét tá tràng thường khiến bệnh nhân thức giấc vào ban đêm. Khoảng 30-80% bệnh nhân loét tá tràng bị đau ban đêm, ngược lại chỉ 30-40% bệnh nhân loét dạ dày và 20-40% bệnh nhân bị chứng khó tiêu không loét bị đau ban đêm. Diễn hình đau xuất hiện theo kiểu đau liên tục suốt ngày, tăng sau khi ăn no trong loét dạ dày hoặc tăng khi đói trong loét tá tràng. Đau lan ra sau lưng gợi ý loét dạ dày thủng vào tụy gây viêm tụy cấp.

Đau bụng ở bệnh nhân loét được giải thích bằng nhiều giả thuyết gồm tác động của a-xít trên thụ thể hóa học trong tá tràng, tăng độ nhạy của tá tràng với a-xít mật và pepsin hoặc vận động dạ dày tá tràng bị thay đổi.

Những biểu hiện khác có thể gặp gồm:

- Khó tiêu, gồm ợ hơi, chướng hơi, căng bụng và khó dung nạp thức ăn béo
- Tiết nước bọt nhiều
- Ợ nóng
- Khó chịu vùng ngực
- Buồn nôn, nôn thường sau khi nôn bệnh nhân thấy dễ chịu hơn
- Ói ra máu hoặc tiêu phân đen gặp do chảy máu ổ loét. Tiêu phân đen có thể từng đợt trong nhiều ngày hoặc nhiều lần trong một ngày duy nhất
- Hiếm gặp, loét chảy máu lượng nhiều gây tiêu máu đỏ
- Những triệu chứng đi kèm với thiếu máu (mệt mỏi, khó thở)
- Đợt triệu chứng xảy ra đột ngột báo hiệu thủng

Loét dạ dày do NSAID có thể không triệu chứng, nhất là ở những người lớn tuổi.

Những ‘dấu hiệu báo động’ khiến bệnh nhân phải đến khám tiêu hóa gồm:

- thiếu máu
- tiêu phân đen do chảy máu đường tiêu hóa
- mau no
- sụt cân
- nuốt đau hoặc khó nuốt tăng dần
- nôn tái đi tái lại
- tiền sử gia đình bị ung thư đường tiêu hóa

Khám thực thể

Loét dạ dày/Loét tá tràng không biến chứng, ít dấu hiệu lâm sàng và không đặc hiệu, gồm những dấu hiệu sau:

- Đau thượng vị (thường nhẹ)
- Đau ¼ trên phải gợi ý căn nguyên đường mật hoặc hiếm hơn là Loét dạ dày/Loét tá tràng
- Tiếng óc ách do biến chứng hẹp môn vị một phần hoặc hoàn toàn

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Nghi ngờ Loét dạ dày/Loét tá tràng ở bệnh nhân có khó chịu và đau thượng vị; tuy nhiên, những triệu chứng này không đặc hiệu. Không đáp ứng với điều trị Loét dạ dày/Loét tá tràng thông thường nên nghĩ đến những chẩn đoán khác chứ không phải là Loét dạ dày/Loét tá tràng lành tính và phải nội soi hoặc chụp X quang bụng.

- **Chứng khó tiêu không loét hoặc khó tiêu chức năng**

Chứng khó tiêu chức năng là chẩn đoán loại trừ ở bệnh nhân bị đau thượng vị mạn và không có bệnh thực thể. Bệnh nhân chủ yếu đau thượng vị được qui cho là chứng khó tiêu kiểu loét hoặc có triệu chứng đầy bụng sau bữa ăn được qui cho chứng khó tiêu vận động.

- **Bệnh Crohn**

Bệnh Crohn có thể ảnh hưởng bất cứ nơi nào của đường tiêu hóa từ niêm mạc miệng đến trực tràng. Mặc dù Crohn có thể khu trú ở tá tràng và hồi tràng, nhưng hiếm gặp Crohn khu trú ở dạ dày.

- **Hội chứng vành cấp**
- **Phình động mạch chủ bụng**
- **Viêm đường mật**
- **Viêm túi mật**
- **Sỏi mật**
- **Viêm thực quản**
- **Viêm dạ dày cấp**
- **Viêm dạ dày mạn**
- **Viêm dạ dày ruột**
- **Bệnh trào ngược dạ dày thực quản**
- **Viêm gan virus**

CẬN LÂM SÀNG

Hầu hết ở bệnh nhân Loét dạ dày/Loét tá tràng không biến chứng, những thử nghiệm thường qui thường không có ích trong chẩn đoán bệnh. Nếu nghi ngờ chẩn đoán, các thử nghiệm công thức máu, chức năng gan, amylase và lipase có thể hữu ích để phân biệt chẩn đoán. Công thức máu và sắt huyết thanh giúp phát

hiện thiếu máu, thiếu máu là dấu hiệu báo động chỉ định nội soi sớm để loại bỏ những căn nguyên khác gây mất máu đường tiêu hóa mạn.

Những bệnh nhân đáp ứng với điều trị Loét dạ dày/Loét tá tràng tối ưu không cần thử nghiệm đặc biệt. Tuy nhiên, những bệnh nhân khó chữa (không lành sau 8 tuần điều trị) hoặc tái phát nên định lượng nồng độ gastrin máu và calci máu để tầm soát bướu gastrin và đa tân sinh nội tiết (MEN). Nên khảo sát a-xít dạ dày của những bệnh nhân này để xác định xem có phải loét là do tăng tiết a-xít dạ dày (cung lượng a-xít cơ bản vượt quá 10 mEq/giờ) hoặc do giảm khả năng bảo vệ. Những bệnh nhân bị Loét dạ dày/Loét tá tràng khó chữa hoặc tái phát cần thử nghiệm *H.pylori*.

X quang dạ dày tá tràng cản quang

X quang dạ dày tá tràng cản quang là phương pháp chẩn đoán loét dạ dày và loét tá tràng phổ biến và được chấp nhận.

Mặc dù là thử nghiệm ít xâm lấn so với nội soi, nhưng chụp X quang dạ dày tá tràng cản quang bị hạn chế vì độ chính xác và độ nhạy kém để xác định tổn thương ở niêm mạc hoặc phân biệt loét lành tính với ác tính. Ở những bệnh nhân có biến dạng giải phẫu do phẫu thuật dạ dày trước đó hoặc sẹo do viêm mạn, có thể khó đọc phim chụp dạ dày tá tràng cản quang. X quang dạ dày tá tràng có tỉ lệ âm giả 30% và dương giả 10%.

Nội soi chẩn đoán Loét dạ dày/Loét tá tràng

Nội soi thực quản dạ dày tá tràng là phương pháp trực tiếp và chính xác nhất để chẩn đoán Loét dạ dày/Loét tá tràng. Ngoài việc nhận biết ổ loét, vị trí và kích thước ổ loét, chuyên gia nội soi còn có cơ hội phát hiện những sang thương khó thấy ở niêm mạc và sinh thiết tổn thương để khảo sát mô học. Sinh thiết qua nội soi được chỉ định đối với tất cả các trường hợp loét dạ dày được phát hiện tại thời điểm chẩn đoán. Hầu hết loét tá tràng lành tính, nên không cần phải sinh thiết để chẩn đoán trong những trường hợp thông thường.

Nội soi chẩn đoán *H.pylori*

Thử nghiệm *H.pylori* qua nội soi là những thử nghiệm xâm lấn gồm thử nghiệm urease nhanh, mô học và nuôi cấy thường sử dụng để chẩn đoán nhiễm *H.pylori*, nhưng thử nghiệm này có thể âm giả ở những bệnh nhân điều trị thuốc ức chế bơm proton.

Thử nghiệm urease nhanh

Thử nghiệm urease nhanh được xem là thử nghiệm chẩn đoán qua nội soi được chọn. Sự hiện diện của *H.pylori* trong mẫu niêm mạc dạ dày được phát hiện dựa vào urease của vi khuẩn. Mẫu sinh thiết được đặt vào dung dịch hoặc gel có chứa urea và đỏ phenol. Nếu trong mẫu sinh thiết có urease của *H.pylori*, urea bị thủy phân phóng thích ammonia, pH môi trường tăng và đổi sang màu hồng. Tại thời điểm 3 giờ, độ nhạy của thử nghiệm là 90%. Độ đặc hiệu 95%. Sử dụng kỹ thuật này, cho chẩn đoán nhanh hơn khảo sát mô học.

Khảo sát mô học mẫu sinh thiết nhuộm eosin và hematoxylin chuẩn

Khảo sát mô học các mảnh sinh thiết ở hang vị trong khi nội soi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán *H.pylori*.

Nuôi cấy

Nội soi lấy mẫu để nuôi cấy *H.pylori*. Tuy nhiên, nuôi cấy thường quy *H.pylori* thường không thực hiện vì vi khuẩn khó mọc.

Định type *H.pylori*

Việc phát hiện và phân type *H.pylori* có thể được thực hiện bằng nhiều phương pháp như giải trình tự, PCR và lai phân tử với mẫu dò đặc hiệu. Phương pháp PCR đã được sử dụng thành công để phát hiện và phân type *cagA* và *vacA* trực tiếp từ mẫu sinh thiết dạ dày. Thử nghiệm có độ nhạy 64% và độ đặc hiệu 80%.

Các thử nghiệm *H.pylori* khác

Thử nghiệm *H.pylori* chủ yếu cho tất cả bệnh nhân bị Loét dạ dày/Loét tá tràng.

Huyết thanh chẩn đoán *H.pylori*

Thử nghiệm máu tìm kháng thể kháng *H.pylori* là thử nghiệm dễ thực hiện, nhanh và rẻ. Có độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 79% để chẩn đoán nhiễm trùng *H.pylori*. Tuy nhiên, thử nghiệm này không phân biệt được nhiễm *H.pylori* đã xảy ra trong quá khứ và đang nhiễm *H.pylori*. Kháng thể vẫn còn có thể được phát hiện trong huyết thanh nhiều tháng sau điều trị diệt trừ thành công. Do đó, không sử dụng thử nghiệm này để chứng minh hiệu quả của việc diệt trừ vi khuẩn.

Tìm kháng nguyên trong phân

Thử nghiệm kháng nguyên trong phân là thử nghiệm không xâm lấn, xác định nhiễm trùng *H.pylori* hoạt động nhờ phát hiện kháng nguyên *H.pylori* trong phân. Thử nghiệm này chính xác hơn thử nghiệm kháng thể và ít tốn kém hơn so với thử nghiệm thở urea. Thử nghiệm tìm kháng nguyên *H.pylori* trong phân có độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 93% để chẩn đoán nhiễm trùng *H.pylori*. Thử nghiệm này được sử dụng để chẩn đoán nhiễm *H.pylori* và để xác nhận hiệu quả của việc diệt trừ *H.pylori* nếu được thực hiện ít nhất 4 tuần sau khi điều trị.

Thở Urea

Thử nghiệm thở urea phát hiện nhiễm *H.pylori* đang hoạt động dựa vào hoạt tính enzyme urease của vi khuẩn. Nhờ sự hiện diện của urease (do *H.pylori* sản xuất) carbon đồng vị được đánh dấu (C^{13} hoặc C^{14}) được sản sinh ra trong dạ dày, được hấp thu vào máu, khuếch tán vào phổi và thở ra. Thử nghiệm này không xâm lấn, cho kết quả nhanh trong vòng 20 phút, chính xác nhất để chẩn đoán nhiễm *H.pylori*, có độ nhạy và độ đặc hiệu 95%; thường được sử dụng để chứng minh hiệu quả của việc diệt trừ vi khuẩn. Tuy nhiên, thử nghiệm này khá đắt tiền.

Thử nghiệm kích thích Secretin

Thử nghiệm kích thích tiết secretin có thể cần thiết nếu không thể chẩn đoán hội chứng Zollinger-Ellison dựa vào nồng độ gastrin máu đơn thuần. Thử nghiệm này có thể giúp chẩn đoán phân biệt hội chứng Zollinger-Ellison với các tình

trạng bệnh khác đi kèm với nồng độ gastrin máu cao, như điều trị kháng tiết bằng các thuốc ức chế bơm proton, suy thận hoặc hẹp môn vị.

BIẾN CHỨNG

Xuất huyết, thủng/xuyên thấu và hẹp môn vị vẫn còn là những biến chứng chính đi kèm với Loét dạ dày/Loét tá tràng mặc dù khả năng có được của thuốc trị loét có hiệu quả. Ở Mỹ, tỉ lệ biến chứng mỗi năm từ 2-5%.

Ung thư dạ dày

Bệnh nhân bị loét dạ dày có nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày. Nguy cơ này khoảng 2% trong 3 năm đầu. Một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng là nhiễm *H.pylori*. *H.pylori* đi kèm với viêm teo dạ dày, viêm teo dạ dày tạo điều kiện thúc đẩy thành ung thư dạ dày. Nhiễm *H.pylori* đi kèm với lymphoma dạ dày hoặc lymphoma dạng MALT. Niêm mạc dạ dày bình thường không có mô dạng lympho. Nhiễm *H.pylori* khiến tiếp nhận thâm nhập tế bào dạng lympho và hình thành các đám hoặc nang dạng lympho từ đó bứt rứt lymphoma dạng MALT phát triển. Tiệt trừ *H.pylori* rất quan trọng trong nhóm bệnh nhân này vì tiệt trừ *H.pylori* cho thấy giảm lymphoma dạng MALT. Cần nghi ngờ bệnh ác tính nếu loét dạ dày kéo dài không lành.

Xuất huyết tiêu hóa

(Bài đọc thêm ‘Chẩn đoán Xuất huyết tiêu hóa’, sách Bệnh học Nội)

Xuất huyết tiêu hóa ảnh hưởng đến 5-20% (thường là loét tá tràng) và là biến chứng thường gặp nhất trong Loét dạ dày/Loét tá tràng. Xuất huyết thường xảy ra ở nam nhiều hơn nữ. khoảng 75-80% trường hợp xuất huyết tự ngừng.

Biểu hiện lâm sàng thường gặp là tiêu phân đen đơn thuần hoặc tiêu phân đen kèm nôn ra máu; hiếm khi tiêu máu đỏ.

Chẩn đoán mức độ xuất huyết có thể dựa vào các dấu hiệu lâm sàng sau:

	nhẹ	trung bình	nặng
Lượng máu mất	<1 L	1–2 L	≥2 L
Huyết áp tâm thu	bình thường > 90 mmHg	giới hạn dưới bình thường 80 - < 90 mmHg	hạ áp < 80 mmHg
Hạ áp tư thế	Không	có thể	chắc chắn
Mạch nhanh	Không 90 - < 100 lần/ ph	vừa phải ≥ 100 - 120 l / ph	nhiều (>120 lần/phút)
Da	ấm, tươi máu tốt	đỏ mờ hôi	mát – lạnh, ẩm ướt
Nhịp thở	bình thường	bình thường – giảm nhẹ	bất thường
Nước tiểu	bình thường	giảm	vô niệu

Tri giác	tỉnh/lo âu	lo âu	lẫn lộn/ngủ gà
----------	------------	-------	----------------

Nguồn: Initial Management of Acute Upper Gastrointestinal Bleeding: From Initial Evaluation up to Gastrointestinal Endoscopy – Cappell MS Friedel D - Med Clin N Am 92 (2008) 491–509.

Cần lưu ý:

- tốc độ mất máu và lượng máu mất là quan trọng
- ở người trẻ khỏe
 - mất 500ml máu trong 15 phút: có thể không có triệu chứng
 - mất 1000ml máu / 15 phút: nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, mệt mỏi
 - mất 2000ml máu trong 15 phút: sốc nặng, tử vong

Tiên lượng Xuất huyết tiêu hóa trên do Loét dạ dày/Loét tá tràng theo tiêu chuẩn Rochall để đánh giá nguy cơ tử vong:

Yếu tố đánh giá	Điểm 0	Điểm 1	Điểm 2	Điểm 3	Điểm tối đa cho yếu tố này
Tuổi (năm)	< 60	$\geq 60 \text{ \& } \leq 79$	≥ 80		Tối đa 2
Tình trạng choáng	Không (Mạch <100 HATT ≥ 100)	Nhịp tim nhanh (Mạch ≥ 100 HATT ≥ 100)	Hạ huyết áp HATT < 100 mmHg		Tối đa 2
Bệnh kèm theo	Không		Suy tim Thiếu máu cơ tim Bệnh ác tính chưa di căn	Suy thận Suy gan Bệnh ác tính di căn	Tối đa 3
Chẩn đoán bệnh dựa nội soi	Hội chứng Mallory Weiss Không tổn thương	Loét dạ dày/Loét tá tràng Viêm loét Viêm thực quản	Bệnh ác tính của đường tiêu hóa		Tối đa 2
Dấu hiệu mới xuất huyết khi nội soi	Không cục máu đông Chấm đen phẳng		Máu trong đường tiêu hóa Đang chảy máu Cục máu đông Lộ mạch		Tối đa 2

Thủng

Thủng thường gặp ở người lớn tuổi điều trị NSAID kinh niên và thường gặp trong loét dạ dày nhiều hơn so với loét tá tràng. Tỷ lệ thủng ở nam cao hơn nữ. Khoảng 15% bệnh nhân tử vong do thủng ổ loét. Bệnh cảnh lâm sàng nặng và cấp. Bệnh sử và khám thực thể gợi ý chẩn đoán thủng. Dấu hiệu hơi tự do trong bụng chiếm tỷ lệ khoảng 70% trường hợp.

Khoảng 5-10% bệnh nhân Loét dạ dày/Loét tá tràng bị thủng vào xoang bụng. Thủng tự do xảy ra khi các chất chứa trong lòng dạ dày hoặc tá tràng đổ vào xoang bụng. Đây là một tình trạng bụng cấp, dễ chẩn đoán.

5-10% ổ loét xói mòn toàn bộ thành dạ dày hoặc tá tràng vào cơ quan kề cận như tụy (thường gặp nhất), ống mật, gan, ruột non hoặc ruột già. Đợt khởi phát của các biến chứng đi kèm như viêm tụy cấp, viêm đường mật hoặc tiêu ra thức ăn chưa tiêu hóa gợi ý chẩn đoán bệnh. Chẩn đoán thủng vào các cơ quan khó hơn thủng tự do.

Hẹp môn vị

Ít hơn 5% bệnh nhân bị hẹp môn vị. Loét tá tràng thường gây hẹp môn vị nhiều hơn loét dạ dày. Loét dạ dày/Loét tá tràng có thể gây hẹp môn vị với nhiều mức độ hẹp khác nhau do viêm sung phồng ống môn vị hoặc do sẹo xơ hóa mạn tính. Bệnh nhân bị hẹp môn vị thường có bệnh sử buồn nôn, nôn và đau thượng vị hoặc đầy bụng. Cận lâm sàng có thể thấy thiếu máu, albumin huyết thanh thấp và kiềm hóa tăng kali máu. Khảo sát quang tuyến thường giúp chẩn đoán, bóng dạ dày to kèm mức nước hơi. Nội soi là phương pháp tốt nhất để đánh giá hẹp môn vị sau khi giải áp dạ dày 12-24 giờ.

TIỀN LƯỢNG

Khi giải quyết được nguyên nhân cơ bản, tiên lượng tốt. Hầu hết bệnh nhân được điều trị tiết trừ nhiễm *H.pylori* thành công, tránh sử dụng NSAIDs và điều trị kháng tiết thích hợp. Tiết trừ nhiễm *H.pylori* làm thay đổi diễn tiến tự nhiên của bệnh, giảm tỉ lệ loét tái phát từ 60-90% còn khoảng 10-20%. Tuy nhiên, hiện nay tỉ lệ loét tái phát cao hơn báo cáo trước đây, gợi ý số ca bệnh loét không do nhiễm *H.pylori* gia tăng.

Đối với loét do NSAID, tỉ lệ mới bị thủng khoảng 0,3% mỗi bệnh nhân mỗi năm và tỉ lệ mới bị hẹp môn vị khoảng 0,1% mỗi bệnh nhân mỗi năm. Vừa loét dạ dày vừa loét tá tràng, tỉ lệ bị biến chứng trong tất cả các nhóm tuổi là khoảng 1-2% mỗi vết loét mỗi năm.

Tỉ lệ tử vong do Loét dạ dày/Loét tá tràng khoảng 1/100.000 ca. Nếu xem xét tất cả những bệnh nhân loét tá tràng, tỉ lệ tử vong do xuất huyết do loét tá tràng khoảng 5%. Trong 20 năm qua, tỉ lệ tử vong do xuất huyết tiêu hóa do loét không thay đổi đáng kể mặc dù sự xuất hiện của các thuốc kháng thụ thể histamine-2 và các thuốc ức chế bơm proton. Tuy nhiên, chứng cứ từ các phân tích gộp và những nghiên cứu khác cho thấy tỉ lệ tử vong do Loét dạ dày/Loét tá tràng xuất huyết giảm khi sử dụng thuốc ức chế bơm proton sau khi điều trị cầm máu qua nội soi thành công.

PHÒNG NGỪA

Béo phì có liên quan với bệnh Loét dạ dày/Loét tá tràng, nên tư vấn về hiệu quả của việc giảm cân. Tư vấn giảm chấn động tâm lý có thể có lợi trong những trường hợp riêng lẻ nhưng không cần thiết thường qui.

Phòng ngừa cấp một loét do NSAID gồm:

- Tránh sử dụng NSAIDs khi không cần thiết
- Sử dụng acetaminophen hoặc salicylates nonacetylated nếu được

- Sử dụng liều hiệu quả thấp nhất NSAID và chuyển sang NSAIDs ít độc hơn, như NSAIDs thế hệ mới hơn hoặc các thuốc ức chế cyclooxygenase-2 (COX-2), ở bệnh nhân có nguy cơ cao mà không có bệnh tim mạch

Cần nhắc điều trị phòng ngừa đối với những bệnh nhân:

- Bệnh nhân bị loét do NSAID, cần điều trị NSAID lâu dài mỗi ngày
- Bệnh nhân trên 60 tuổi
- Bệnh nhân có tiền sử Loét dạ dày/Loét tá tràng hoặc biến chứng như xuất huyết tiêu hóa
- Bệnh nhân sử dụng steroids hoặc kháng đông đồng thời hoặc bệnh nhân có bệnh nội khoa nặng đồng thời

Phác đồ làm giảm đáng kể nguy cơ Loét dạ dày/Loét tá tràng do NSAID gồm sử dụng thuốc đồng phân prostaglandin hoặc thuốc ức chế bơm proton.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greenwald AD, Brandt JL (2010). The Upper Gastrointestinal Tract. In: Fillit MH, Rockwood K, Woodhouse K. Brocklehurst's Textbook of Geriatric medicine and Gerontology, 7th ed., 614-615. Saunders, Philadelphia.
2. Gyawali CP, Manasra A (2010). Gastrointestinal Diseases. In: Foster C, Mistry FN, Peddi FP, Sharma S. The Washington Manual of Medical Therapeutics, 33rd ed., 596-599. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins, United States.
3. Gyawali CP (2012). Upper Gastrointestinal Bleeding. In: Kollef M, Isakow W. The Washington Manual of Critical Care. 2nd 397-407. Wolters Kluwer | Lippincott Williams & Wilkins, USA.
4. Malfertheiner P, Chan LKF, McColl LEK (2009). Peptic ulcer disease. Lancet, 374: 1449-1461.
5. Valle DJ (2010). Peptic Ulcer Diseases and Related Disorders. In: Longo LD, Fauci SA. Harrison's Gastroenterology and Hepatology, 125-144. The McGraw-Hill Companies, China.