

HP and NSAID Negative Peptic Ulcer; How to Manage?

อวยพร แก้วสมบัติวัฒนา

สาขาวิชาโรกระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลศิริราช

บทนำ

แผลในกระเพาะอาหารและดูโอดินัมเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในประชากรทั่วไป และก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกจากแผล หรือกระเพาะอาหารทะลุ ที่มี morbidity และ mortality ตามมาได้ สาเหตุหลักของการเกิดแผลกระเพาะอาหารและดูโอดินัม มี 2 ประการ คือ การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* (HP) และการใช้ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกจำนวนหนึ่งที่มีแผล แต่ตรวจไม่พบสาเหตุชัดเจน (idiopathic ulcer) คือ ไม่พบการติดเชื้อ HP และไม่มีประวัติการรับประทานยา NSAIDs หรือ aspirin

ในช่วงศตวรรษที่ผ่านมา ความชุกของแผลกระเพาะอาหารและดูโอดินัมที่ไม่ได้สัมพันธ์กับ HP และ NSAIDs มีเพิ่มมากขึ้น แม้ในช่วงแรกจะพบความชุกในประเทศทางตะวันตกมากกว่า แต่ปัจจุบันพบว่าความชุกดังกล่าวเพิ่มสูงขึ้นในประเทศแถบเอเชียด้วย ดังรายงานของประเทศอินเดียเมื่อเร็วๆ นี้¹ ในผู้ป่วย 128 คน พบว่า HP -NSAIDs negative เป็นสาเหตุของ GU ร้อยละ 45.9 และ DU ร้อยละ 29.6

ส่วนรายงานจากการศึกษาในประเทศต่างๆ ทั่วโลก พบว่ามีแผลที่ตรวจไม่พบการติดเชื้อ HP ตั้งแต่ร้อยละ 5-50²⁻⁵ ซึ่งความแตกต่างกันมากดังกล่าวเกิดจากความชุกของการติดเชื้อ HP ในแต่ละประเทศที่ทำการศึกษาและความละเอียดถี่ถ้วนในการตรวจหาการติดเชื้อ HP ต่างกัน หากมีความชุกของ HP น้อย ก็จะมี



แผลในกระเพาะอาหารและดูโอดีนัมที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ HP มากขึ้น

ความสำคัญของแผลในกระเพาะอาหารและดูโอดีนัมที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* และการใช้ NSAIDs

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า แผลที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ HP และการใช้ NSAIDs มีแนวโน้มพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 72 ปี จากรายงานของฮอังกิง⁶ (เทียบกับอายุ 60 ปี ในผู้ป่วยที่มีแผลที่เกิดจาก HP) มีโรคอื่นร่วมที่รุนแรงกว่า (เกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย จัดอยู่ใน Class 3 ของ American Society Anesthesiologist's risk classification) แผลเกิดเป็นซ้ำได้บ่อยกว่าแผลที่เกิดจาก HP ที่ได้กำจัดไปแล้ว 5 เท่า (ร้อยละ 13.4 เทียบกับ ร้อยละ 2.5 ต่อปี)⁷⁻¹⁰ และมีอัตราการเกิดเลือดออกซ้ำและ อัตราตาย¹⁰ สูงกว่าแผลที่เกิดจากสองสาเหตุหลักดังกล่าว

บทความนี้จึงพยายามรวบรวมสาเหตุและแนวทางการปฏิบัติ สำหรับแผลที่ไม่พบเชื้อ HP และไม่สัมพันธ์กับการใช้ NSAIDs

สาเหตุของแผลในกระเพาะอาหารและดูโอดีนัม ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ *Helicobacter pylori* และการใช้ NSAIDs

แบ่งรายละเอียดเป็น 11 ข้อ ดังนี้

1. False negative HP test

เป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึง เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ทำให้ตรวจไม่พบ HP ทั้งๆ ที่มีการติดเชื้อจริง ปัจจัยเหล่านั้นได้แก่

- ยาที่รับประทานก่อนตรวจ เนื่องจากการตรวจหาการติดเชื้อ HP ส่วนใหญ่ใช้วิธี rapid urease test ซึ่งมียาหลายชนิดที่ทำให้การตรวจเกิดผลลบลงได้ ควรให้ผู้ป่วยหยุดยาก่อนมาตรวจ ได้แก่ Proton pump inhibitor (หยุด 14 วัน) H₂RA (หยุด 7 วัน) Antibiotics (หยุด 28 วัน) และ Bismuth-containing preparation (ไม่มีกำหนดไว้)

- ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร เนื่องจากเลือดที่ออกทำให้กระเพาะ

อาหารมีสภาพเป็นต่าง การตรวจ rapid urease test จึงให้ผลลบลงได้

- ความไวของเครื่องมือที่ใช้การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ HP แต่ละวิธี (ตารางที่ 1)

- การที่เชื้อ HP อยู่เฉพาะในดูโอดีนัม จากการศึกษผู้ป่วยมีแผลที่ดูโอดีนัมจำนวน 608 คน พบว่าในรายที่ตรวจไม่พบ HP ในกระเพาะอาหาร 42 คน (6.9%) จะพบเชื้อในดูโอดีนัมได้ถึง 18 คน (3%) ดังนั้นในผู้ป่วยที่เกิดแผลที่ดูโอดีนัมซ้ำหลังจากที่ไม่พบ HP ครั้งแรกจึงแนะนำให้ควรพิจารณาตรวจขึ้นเนื่องจากดูโอดีนัมเพื่อตรวจหา HP ด้วย

2. การใช้ยากลุ่ม NSAIDs หรือ aspirin ที่ผู้ใช้ไม่ได้ตระหนักถึง (surreptitious use)

ต้องอาศัยการซักประวัติที่ละเอียดถี่ถ้วน ทบทวนยาที่ผู้ป่วยใช้ทั้งหมดรวมทั้ง Cox-II inhibitor ด้วย

ตารางที่ 1 ความไวและความจำเพาะของการตรวจวินิจฉัย H. pylori ด้วยวิธีต่างๆ

Test	Sensitivity/Specificity	Comment
Noninvasive		
Serology	>80/>90	Not useful after treatment
Urea breath test	>90/>90	Identified active infection Less accurate if PPI use
Stool antigen	>90/>90	Identified active infection Monoclonal test
Invasive		
Rapid urease	80-95/95-100	Less accurate if PPI use
Histology	80-90/>95	Information of gastric mucosa
Culture	-/100%	Not widely available Provide ATB testing
PCR	Excellent	Not widely available Expensive



3. การใช้ยาอื่นๆที่ทำให้เกิดแผลในทางเดินอาหารได้

มีรายงานในยาดังต่อไปนี้⁸

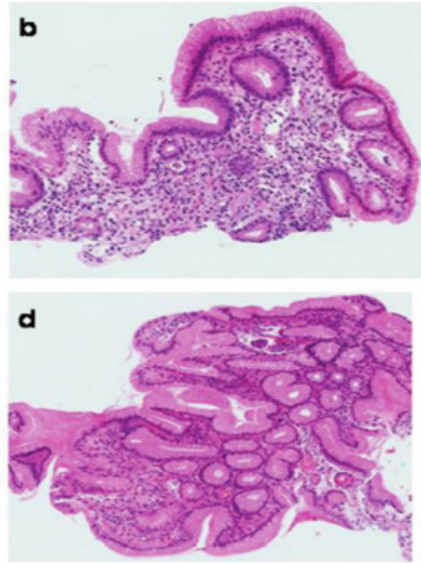
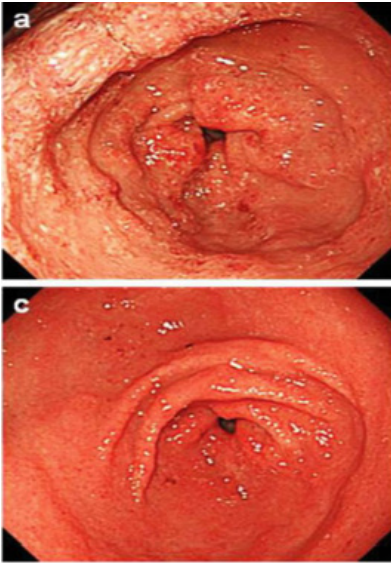
- Nonspecific gastritis: bisphosphonate, potassium chloride
- Crystal deposition: iron, kayexalate
- Mimic of dysplasia: colchicine, chemotherapy
- SSRI: fluoxetine
- Acetaminophen
- Corticosteroid
- Clopidogrel
- Sirolimus, mycophenolate mofetil
- Spironolactone

4. โรคของเยื่อบุกระเพาะอาหารและดูโอดีนัม

ได้แก่

- Gastroduodenal Crohn's disease โรคในภาวะ Crohn's disease ส่วนใหญ่จะอยู่ที่บริเวณทางเดินอาหารส่วนปลาย คือ ลำไส้ใหญ่และอวัยวะส่วนปลาย ส่วนรอยโรคเฉพาะที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัมนั้นพบน้อยมาก ข้อมูลในต่างประเทศพบมีความชุกเพียงร้อยละ 0.5-4 ส่วนที่พบได้บ่อยกว่าคือการมีรอยโรคที่บริเวณ ileocolonic แล้วมีรอยโรคที่ทางเดินอาหารส่วนต้นที่พบร่วมกัน โดยมีรายงานพบได้ร้อยละ 20⁷ จากการส่องกล้อง และร้อยละ 40¹¹ จากพยาธิวิทยา โดยลักษณะรอยโรคเป็น focally enhanced gastritis¹² (ภาพที่ 1)¹³ และตรวจไม่พบ HP หากมีการดำเนินโรคที่รุนแรงจะเกิด stricture และมีอาการของ gastric outlet obstruction ได้ การวินิจฉัยจึงสามารถทำได้โดยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และการตรวจหารอยโรคที่ทางเดินอาหารส่วนปลายร่วมด้วย

- Gastric lymphoma ส่วนใหญ่เป็น non-Hodgkin's lymphoma ชนิด diffuse large B cell lymphoma ขนาดของแผลจะค่อนข้างใหญ่กินอาณาบริเวณกว้าง มักเกิดบริเวณกระเพาะอาหารส่วนต้น อาจลุกลามไปถึงดูโอดีนัม และ



ภาพที่ 1 Endoscopic finding ที่ antrum และลักษณะทางพยาธิวิทยา ในผู้ป่วย Crohn's disease ที่กระเพาะอาหาร **a:** Redness, diffuse erosions, and granular changes ก่อนการรักษาด้วย prednisolone **b:** พยาธิวิทยาพบ moderate infiltration of inflammatory cells **c:** รอยโรคที่ antrum ดีขึ้นหลังได้รับการรักษาด้วย prednisolone **d:** พยาธิวิทยาดีขึ้น โดยมี inflammatory cell infiltration น้อยลง

ลักษณะแผลเป็น volcano crater บนรอยโรคแบบ polypoid การตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีความแม่นยำในการวินิจฉัยได้มากกว่าร้อยละ 95¹⁴ และการย้อม immunohistochemistry จะช่วยจำแนกชนิดของ lymphoma ได้ ดังนั้นการวินิจฉัยจึงสามารถทำได้ง่ายโดยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา

5. การติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียอื่นๆ

ได้แก่

- *Helicobacter heilmannii* เชื้อนี้ถูกค้นพบในปี 1991 โดย Heilmann KL เชื่อสามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพในกระเพาะอาหารได้เหมือน *Helicobacter pylori* แต่เนื่องจากมี urease activity น้อยกว่า จึงทำให้เกิดผลลบของ rapid

urease test ได้ การวินิจฉัยแยกแยะลักษณะทางพยาธิวิทยาและแยกกับ *Helicobacter pylori* ได้โดยที่มีขนาดใหญ่และยาวกว่า และมี flagella ได้ถึง 12 เส้น เชื้อชนิดนี้สามารถกำจัดได้ง่ายกว่าโดยใช้สูตรยาเดียวกันกับการกำจัด *Helicobacter pylori*

- CMV สามารถทำให้เกิดแผลเย็บได้ตลอดทางเดินอาหาร โดยพบบ่อยที่ลำไส้ใหญ่ กระเพาะอาหาร (พบมากที่บริเวณ antrum) หลอดอาหาร และยังพบได้ (แต่น้อย) ที่ลำไส้เล็ก โดยมักเกิดการติดเชื้อในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะและผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด แต่ก็มีรายงานพบการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาด้วยเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น อาจร่วมกับมีไข้และปวดท้อง ลักษณะรอยโรคมักเป็นแผลที่อาจมีหรือไม่มีอาการอักเสบของเย็บร่วมด้วยก็ได้ และส่วนใหญ่เป็นแผลเดี่ยวขนาดใหญ่ ร่องลงมาคือเป็นแผลขนาดเล็กหลายๆ แผล หรือมีแผลเล็กหลายแผลร่วมกับแผลขนาดใหญ่ด้วยก็ได้¹⁵ ซึ่งการวินิจฉัยต้องอาศัยการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเท่านั้น

6. Systemic mastocytosis

เป็นสาเหตุให้เกิดแผล เนื่องจาก histamine ที่หลั่งจาก mast cell กระตุ้นการหลั่งกรดมากขึ้น¹⁶ ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงอื่นที่เป็นผลจากการหลั่ง histamine เพิ่มขึ้นร่วมด้วย ได้แก่ pruritis, flushing, และ maculopapular rash ซึ่งทำให้คิดถึงภาวะนี้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ การวินิจฉัยยังได้จากการตรวจชิ้นเนื้อซึ่งจะพบ mast cells แทรกอยู่ในกระเพาะอาหารและดูโอดีนัมด้วย

7. Gastric hypersecretion: Zollinger-Ellison syndrome (ZES)

เป็นอีกภาวะหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อตรวจหาสาเหตุต่างๆ อย่างถี่ถ้วนแล้วไม่พบสาเหตุของการเกิดแผล

Zollinger Ellison syndrome เป็นภาวะที่เกิดจาก gastrin-secreting tumor ทำให้เกิด hypergastrinemia ซึ่งทำให้มีการหลั่งกรดเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้

แผลที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัมมีความรุนแรงและมีจำนวนหลายแผล เกิดแผลที่อยู่ไกลห่างจากดูโอดีนัมออกไป และเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น เลือดออกหรือทะลุได้ รวมทั้งเป็นสาเหตุของ reflux esophagitis ด้วย นอกจากนี้ ภาวะนี้ยังทำให้เกิดการถ่ายเหลว ซึ่งเป็นผลมาจากกรดปริมาณมากที่หลั่งเข้ามาในดูโอดีนัม ทำให้ duodenal และ pancreatic enzyme ทำงานไม่ได้ เกิด steatorrhea ตามมา

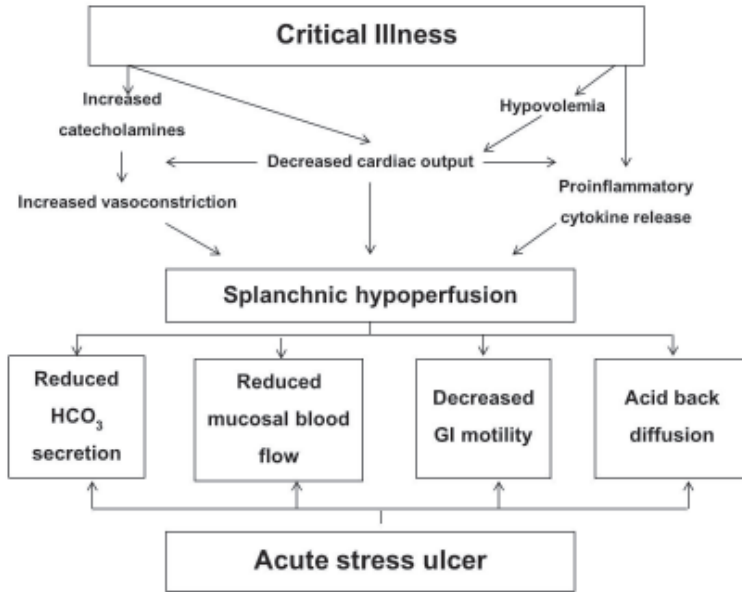
ZES เป็นส่วนหนึ่งของ multiple endocrine neoplasia syndrome ซึ่งอาจพบมีประวัติครอบครัวได้ ปัจจุบัน ภาวะนี้อาจมีอาการแสดงไม่ครบดังกล่าว เนื่องจากมีการใช้ proton pump inhibitor (ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการลดกรด) กันอย่างแพร่หลาย แผลที่พบจากการส่องกล้องจึงอาจไม่แตกต่างจากแผลที่เกิดขึ้นไป รวมทั้งการตรวจ gastrin ก็แปลผลลำบากเนื่องจาก การใช้ PPI ก็ทำให้ gastrin มีปริมาณสูงได้ ส่วนการตรวจ serum gastrin โดยให้ผู้ป่วยหยุด PPI ก่อน ก็อาจทำไม่ได้ในทางปฏิบัติเช่นกัน อาจต้องวินิจฉัยโดยการให้ secretin test

8. Concomitant disease: cirrhosis, CKD, COPD

ภาวะความเจ็บป่วยจากโรคต่างๆ โดยเฉพาะเจ็บป่วยวิกฤติ ทำให้การไหลเวียนเลือดไปยังทางเดินอาหารลดลง ส่งผลให้การหลั่งไปคาร์บอนเนตลดลง เลือดไปเลี้ยงเยื่อบุลดลง การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารลดลง และมีกรดกระจ่ายกลับเข้ามาในกระเพาะอาหารได้ ส่งผลให้เกิด stress ulcer ได้ (ภาพที่ 2)

9. Radiation

มีข้อมูลจากการศึกษาการฉายรังสี brachytherapy เพียงครั้งเดียวที่ตัด segment 2 และ 3 พบว่า เกิดแผลที่กระเพาะอาหารในผู้ป่วยร้อยละ 15¹⁷ ปริมาณรังสีที่ทำให้ผนังกระเพาะอาหาร 1 มิลลิเมตรเกิดแผล มีค่า 15.5 Gy ส่วนการฉายรังสีในบริเวณช่องอกมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าทำให้เกิดแผลที่ดูโอดีนัมได้¹⁸ โดยคิดว่าเป็นผลมาจากรังสีรบกวนกลไกการป้องกันที่ได้รับจากเส้นประสาท Vagus ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีประวัติการฉายรังสีบริเวณช่องท้องและช่องอกที่ชัดเจน จึงสามารถวินิจฉัยได้



ภาพที่ 2 การเกิด stress ulcer

10. Cameron's ulcer

เป็นแผลที่บริเวณส่วนบนของกระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่มี hiatal hernia ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการขาดเลือดหรือภัยอันตรายต่อเยื่อบุที่มีการเคลื่อนที่ผ่านช่องของกะบังลม โดย hiatal hernia ที่มีขนาดใหญ่เกิน 5 ซม. มีความเสี่ยงต่อการเกิดแผลถึงร้อยละ 10-20 และมักสัมพันธ์กับภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก การวินิจฉัยอาศัยการส่องกล้องทางเดินอาหารอย่างละเอียดรอบคอบ และตำแหน่งของแผลที่พบต่างไปจากแผลทั่วไป

11. True idiopathic ulcer

เมื่อได้ปฏิบัติตามการรักษาสาเหตุต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นแล้ว ในที่สุดจะเหลือผู้ป่วยอีกจำนวนน้อยมากๆ ที่เป็น true idiopathic ulcer ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุ ได้มีผู้ทำการศึกษา gastric function test ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่ามีการสร้างกรดเพิ่มขึ้น



มีระดับ gastrin สูงขึ้น และมี gastric emptying time เร็วขึ้น¹⁹ อย่างไรก็ตาม ความผิดปกติของ gastrin ที่สูงขึ้นอาจเกิดจากการใช้ PPI ก็เป็นไปได้ ดังนั้น จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า ความผิดปกติที่พบดังกล่าวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดแผล หรือเป็นผลของการรักษาด้วย PPI

สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่มีแผลกระเพาะอาหารและคูโอดินัมที่ไม่พบ HP และไม่มีประวัติการใช้ NSAIDs

- ซักประวัติอย่างละเอียด รอบคอบ ประวัติยา โรคร่วม การดื่มสุรา สูบบุหรี่
- ใช้เครื่องมือในการตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* มากกว่าหนึ่งวิธี
- ตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา โดยเก็บชิ้นเนื้อจากกระเพาะอาหาร จากแผลและเนื้อเยื่อรอบๆ ทั้งจาก body และ antrum รวมถึง อาจเก็บชิ้นเนื้อจากคูโอดินัมด้วย
- ตรวจหาเชื้อ *Helicobacter pylori* หลังจากหยุดยา PPIs และ antibiotics
- พยายามหลีกเลี่ยงการใช้ NSAID แบบช้อนวัน (บางรายงานแนะนำให้ตรวจเลือดหรือปัสสาวะ เพื่อหาระดับ salicylate)
- วัดระดับ serum gastrin

บทบาทของ proton pump inhibitor ในการรักษาแผลที่ไม่ได้เกิดจาก *Helicobacter pylori*

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ที่แสดงถึงผลของการรักษาแผลในทางเดินอาหารส่วนต้นที่ไม่ได้เกิดจาก *Helicobacter pylori* ด้วย proton pump inhibitor โดยส่วนใหญ่จะรักษาไม่ค่อยได้ผลเนื่องจากขาดเชื้อ HP ที่ช่วยกระตุ้นฤทธิ์ต้านการหลั่งกรดของยา ดังนั้นอาจจำเป็นต้องใช้ PPI ในขนาดสูงกว่าปกติและใช้เป็นระยะเวลาานโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่อายุมากและมีโรคร่วมมาก²⁰ ส่วนบทบาทของการผ่าตัดเพื่อลดการสร้างกรดในกระเพาะอาหารนั้นส่วนใหญ่มองยังไม่จำเป็น เนื่องจาก ส่วนใหญ่ยังตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา



บทสรุป

สาเหตุส่วนใหญ่ของการเกิดแผลที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัม ยังเป็นจากการติดเชื้อ HP และการใช้ NSAID เป็นหลัก แผลที่ตรวจไม่พบ HP และไม่มีประวัติการใช้ NSAIDs นั้นพบน้อย แต่ก็มีความสำคัญทางคลินิก การวินิจฉัยสามารถทำได้ จากการซักประวัติที่ละเอียดถี่ถ้วน การส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนต้น เพื่อตรวจชิ้นเนื้อ ทั้งเนื้อเยื่อกระเพาะอาหาร และดูโอดีนัม และการรักษาปัจจุบันยังใช้ PPI เป็นการรักษาหลัก

เอกสารอ้างอิง

1. Goenka MK, Majumder S, Sethy PK, Chakraborty M. Helicobacter pylori negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India. Indian J Gastroenterol. 2011;30:33-7.
2. Ciociola AA, McSorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. Helicobacter pylori infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. Am J Gastroenterol. 1999;94:1834-40.
3. Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol. 1998;93:574-8.
4. Aoyama N, Shinoda Y, Matsushima Y, Shirasaka D, Kinoshita Y, Kasuga M, et al. Helicobacter pylori-negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development, Helicobacter pylori, NSAIDs or stress? J Gastroenterol. 2000;35 Suppl 12:33-7.
5. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, Feu F, Arenas J, de la Vega J, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. Helicobacter. 2004;9:249-54.
6. Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, et al. Long-term outcome of Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospec-



- tive cohort study. *Gastroenterology*. 2005;128:1845-50.
7. Alcantara M, Rodriguez R, Potenciano JL, Carrobles JL, Munoz C, Gomez R. Endoscopic and bioptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Endoscopy*. 1993;25:282-6.
 8. Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. *Hum Pathol*. 2007;38:527-36.
 9. Pietroiusti A, Forlini A, Magrini A, Galante A, Bergamaschi A. Isolated H. pylori duodenal colonization and idiopathic duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:55-61.
 10. Wong GL, Wong VW, Chan Y, Ching JY, Au K, Hui AJ, et al. High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers. *Gastroenterology*. 2009;137:525-31.
 11. Oberhuber G, Hirsch M, Stolte M. High incidence of upper gastrointestinal tract involvement in Crohn's disease. *Virchows Arch*. 1998;432:49-52.
 12. Mottet C, Juillerat P, Pittet V, Gonvers JJ, Michetti P, Vader JP, et al. Upper gastrointestinal Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76:136-40.
 13. Umehara Y, Kudo M, Kawasaki M. Crohn's disease with gastroduodenal mucosa lesions that are similar to the lesions caused by ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:646-8.
 14. Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, Ohmann C, Greiner A, Yang Q, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. *Gastroenterology*. 2000;119:1191-202.
 15. Lin WR, Su MY, Hsu CM, Ho YP, Ngan KW, Chiu CT, et al. Clinical and endoscopic features for alimentary tract cytomegalovirus disease: report of 20 cases with gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Chang Gung Med J*. 2005;28:476-84.
 16. Cherner JA, Jensen RT, Dubois A, O'Dorisio TM, Gardner JD, Metcalfe DD. Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis. A prospective study. *Gastroenterology*. 1988;95:657-67.



17. Streitparth F, Pech M, Bohmig M, Ruehl R, Peters N, Wieners G, et al. In vivo assessment of the gastric mucosal tolerance dose after single fraction, small volume irradiation of liver malignancies by computed tomography-guided, high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1479-86.
18. Gompertz RH, Michalowski AS, Man WK, Spencer J, Baron JH. Duodenal ulcer: a model of impaired mucosal defence. *Gut.* 1992;33:1044-9.
19. Kamada T, Haruma K, Kusunoki H, Miyamoto M, Ito M, Kitadai Y, et al. Significance of an exaggerated meal-stimulated gastrin response in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Dig Dis Sci.* 2003;48:644-51.
20. Bytzer P, Teglbjaerg PS. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis-results from a randomized trial with 2-year follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1409-16.