

ปัจจัยเสี่ยงของการตกเลือดจากส่วนต้นของ ระบบทางเดินอาหาร

อุไร จันทรเมฆา* ภิรมย์ กมลรัตนกุล**
สุมาลี สิงหนิยม*** สัจพันธ์ อิศรเสนา****

Juntramaekar U, Kamolratanakul P, Singhaniyom S, Israsena S. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding. Chula Med J 1989 Apr; 33(4) : 251-257

To determine the association between aspirin use and upper gastrointestinal bleeding, a hospital-based case-control study was conducted between July and December 1984. The pattern of ingestion of analgesic drugs as well as exposure to other environmental factors in 100 patients, admitted at Chulalongkorn Hospital with major upper gastrointestinal hemorrhage, were compared with 100 hospitalised controls matched for age, sex and social grade. It was found that the ingestion of aspirin-containing drugs was associated with gastrointestinal bleeding, the odds ratio being 3.2(95% confidence interval 1.77 to 5.79). The risk of bleeding was increased substantially in the groups of patients with gastric ulcer and gastroduodenitis who took aspirin-containing drugs currently, regularly or before meal. There were insufficient data to evaluate the risk of bleeding by aspirin together with alcohol or other environmental factors.

Reprint request : Juntramaekar U, College of Nursing, The Thai Red Cross Society, Bangkok 10500, Thailand.

Received for publication. January 9, 1989.

-
- * วิทยาลัยพยาบาล สภากาชาดไทย
 - ** ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 - *** ภาควิชาชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
 - **** ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตกเลือดบริเวณส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร เป็นอาการแทรกซ้อนที่สำคัญและพบมากที่สุดในผู้ป่วยโรคแผลเปปติค หรือกระเพาะอาหารอักเสบเฉียบพลัน อาการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารนั้นอาจมีความรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ถ้าไม่ได้รับการรักษาทันที ดังมีรายงานอัตราส่วนผู้ตายต่อผู้ป่วยด้วยอาการดังกล่าวในประเทศไทยราวร้อยละ 6-10⁽¹⁻⁴⁾ เนื่องจากการตกเลือดจากแผลเปปติคหรือกระเพาะอาหารอักเสบอาจมีความสัมพันธ์กับสภาวะแวดล้อม เช่น การใช้ยาแก้ปวด แก้ไข การดื่มสุรา การสูบบุหรี่ การดื่มกาแฟ น้ำอัดลม และลักษณะการบริโภคอาหาร ทางหนึ่งในการป้องกันการตกเลือดจึงน่าจะได้จากการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยที่ตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากพยาธิสภาพที่พบ คือ โรคแผลเปปติคและกระเพาะอาหารอักเสบ กับปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น

จากรายงานการศึกษาในต่างประเทศ มีหลักฐานค่อนข้างแน่นอนว่ายาลดกรดที่มีส่วนในการทำให้เกิดการตกเลือดในทางเดินอาหาร แต่จะทำให้อัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเพียงใด ยังไม่สามารถบอกได้แน่นอน⁽⁵⁻⁹⁾ สำหรับยาแก้ปวดแก้ไ้ชนิดอื่น ยกเว้นพาราเซตามอล ก็อาจมีส่วนในการทำให้เกิดการตกเลือดในทางเดินอาหารได้เช่นกัน⁽¹⁰⁾ จากรายงานการศึกษาในประเทศไทยแม้จะมีการพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากได้รับยาแก้ปวดแก้ไ้ก่อนเกิดการตกเลือด แต่ก็มิได้มีการทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวกับการตกเลือดในระบบทางเดินอาหาร โดยวิธีการทางสถิติ^(1,2,11,12)

รายงานฉบับนี้จึงเป็นการเสนอผลการวิเคราะห์เบื้องต้นเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาแก้ปวดแก้ไ้ใช้รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ กับการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร

วัสดุและวิธีการ

วิธีการ เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดย้อนหลัง (analytic retrospective study) แบบ unmatched case control.

กลุ่มศึกษา ประกอบด้วยกลุ่มผู้ป่วยทั้งชายและหญิงที่เข้ารับการรักษาที่แผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร ตั้งแต่เดือนกรกฎาคมถึงเดือนธันวาคม 2527 ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป มาโรงพยาบาลด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดหรือถ่ายอุจจาระดำ ได้รับการ

วินิจฉัยด้วยการส่องตรวจด้วยกล้อง (gastroscopy) ทุกราย จากแพทย์หน่วยระบบทางเดินอาหาร พบพยาธิสภาพเป็นแผลกระเพาะอาหาร แผลลำไส้เล็ก กระเพาะอาหารอักเสบ และหลอดเลือดในหลอดอาหาร หรือกระเพาะอาหารแตก เข้ารับการรักษาได้ 3-5 วัน หลังแรกรับ จำนวน 100 ราย

กลุ่มควบคุม จำนวน 100 ราย เท่ากับกลุ่มศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในระยะเวลาใกล้เคียงกับกลุ่มศึกษา มีสภาพทางภูมิศาสตร์คล้ายคลึงกัน เพศเดียวกัน และมีอายุใกล้เคียงกับกลุ่มศึกษา (อายุเฉลี่ย ± 5 ปี) ไม่มีประวัติอาเจียนเป็นเลือดหรือถ่ายอุจจาระดำ และไม่ป่วยเป็นโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหารหรือรุกรมมาติก ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยระบบทางเดินหายใจ (ร้อยละ 23) ระบบหัวใจและหลอดเลือด (ร้อยละ 20) เบาหวาน (ร้อยละ 17) มะเร็ง (ร้อยละ 10) นอกนั้นเป็นโรคในระบบอื่น จากการเปรียบเทียบลักษณะทั่วไประหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มควบคุม พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มในแง่ อายุ เพศ เชื้อชาติ และเศรษฐกิจฐานะ ยกเว้นระดับการศึกษา (ตารางที่ 1)

ปัญหาที่ศึกษา ประกอบด้วยปัจจัยที่คาดว่าอาจมีความสัมพันธ์กับการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การใช้ยาแก้ปวดแก้ไ้ การสูบบุหรี่ จำแนกตามลักษณะการสูบเป็นบางครั้ง (1 มวนต่อวัน 3 วันต่อสัปดาห์ก่อนเลือดออก การสูบประจำ ≥ 3 มวนต่อวัน สม่่าเสมออย่างน้อย 1 ปี ก่อนเลือดออก) การดื่มสุรา การดื่มกาแฟ หรือเครื่องดื่ม น้ำอัดลมที่มีสารคาเฟอีนผสมอยู่ การบริโภคอาหารที่มีรสเผ็ด หรือรสจัดเป็นประจำแทบทุกวัน รวมทั้งประวัติการเจ็บป่วยที่เกี่ยวกับอาการของโรคระบบทางเดินอาหารหรือโรคประจำตัวอื่น ๆ

เครื่องมือที่ใช้ในการรวบรวมข้อมูล ใช้แบบสอบถามที่สร้างขึ้นเองประกอบด้วยคำถามเกี่ยวกับสถานภาพทั่วไปด้านประชากร เศรษฐกิจและสังคม กับพฤติกรรมการใช้ปัจจัยเสี่ยงที่ต้องการศึกษา

วิธีการเก็บข้อมูล ใช้การสัมภาษณ์โดยอาจารย์พยาบาลซึ่งเคยผ่านประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยทางอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยแบบสัมภาษณ์ชุดเดียวกัน เมื่อจบการสัมภาษณ์แล้วได้ตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูลทุกราย

Table 1. Characteristics of 100 Cases and 100 Controls According to Age, Sex, and Socioeconomic Status.

Characteristics	Cases (n = 100)	Control (n = 100)	P - value
Age (mean ± SD)	49.86 ± 15.08	50.43 ± 14.85	n.s
Sex (M/F)	80/20	80/20	n.s
Race (Thai/Chinese)	98/2	94/6	n.s
Religion (Buddhist/Islamic)	96/4	98/2	n.s
Mariatal Status (Married/Unmarried)	75/25	72/28	n.s
Education (primary/secondary and above)	90/10	73/27	0.018*
Occupation (Agriculture & labour/Others)	53/47	43/57	n.s
Income (Mean ± SD)	2805 ± 1384	3005 ± 1448	n.s

* Statistical significance, n.s = no significance

การวิเคราะห์ข้อมูล ลักษณะต่างๆ ของกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุมวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาค่าอัตราร้อยละและค่าเฉลี่ยทดสอบความแตกต่างระหว่างลักษณะต่าง ๆ ของทั้ง 2 กลุ่ม ด้วย Z-test หรือ Chi-square test

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ กับการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร คำนวณหาขนาดของความสัมพันธ์ด้วย Relative odds และทดสอบความมี

นัยสำคัญทางสถิติโดยใช้ Chi-square test และ 95% Confidence Interval ของ Relative odds⁽¹³⁾

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาที่นำมาวิเคราะห์เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยการส่องกล้องพบพยาธิสภาพต่าง ๆ ดังแสดงไว้ใน ตารางที่ 2 ในจำนวนนี้พบตำแหน่งเลือดออกจากพยาธิสภาพต่าง ๆ ร้อยละ 53

Table 2. Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding in 100 Cases.

Diagnostic Category	Percent	Site of Bleeding (N=53)	
		Number	%
Gastric ulcer	43.00	21	39.62
Duodenal ulcer	17.00	11	20.76
Gastroduodenitis	17.00	12	22.64
Combined lesions	15.00	3	5.66
Varices	8.00	6	11.32
Total	100.00	53	100

ในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างการตกเลือดกับปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยร้อยละ 59 ใช้ยาแก้ปวดแก๊ซซึ่งมีส่วนผสมแอสไพรินก่อนการตกเลือด ยาเหล่านี้ ได้แก่ ยาแอสไพริน ทัมใจ ดาก้า ฮีโร่ ไฮเป็กซ์ หัวสิงห์ ประสะระนอแรด หรือยาชุด ยาดังกล่าวมีการใช้ในกลุ่มควบคุม ร้อยละ

31 ซึ่งเมื่อนำมาคำนวณหาขนาดของความสัมพันธ์กับการตกเลือดทางส่วนต้นของทางเดินอาหาร จะพบว่ามี odds ratio เท่ากับ 3.2 โดยความสัมพันธ์มีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยเสี่ยงเรื่องการใช้ยาแก้ปวดแก๊ซนี้ จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่ามีความสัมพันธ์กับการตกเลือดทางส่วนต้นของทางเดิน

อาหารมากกว่าปัจจัยอื่น ๆ เช่น การรับประทานอาหารไม่เป็นเวลา การดื่มสุรา การรับประทานอาหารรสเผ็ด และการดื่มน้ำโคล่า และพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างการตกเลือด

ทางส่วนต้นของทางเดินอาหารกับการสูบบุหรี่ และดื่มกาแฟ ไม่นับนัยสำคัญทางสถิติ

Table 3. Frequency Distribution of Environmental Variables and Results of Logistic Regression Analysis (Odds Ratio and 95% Confidence Intervals).

Variables	Cases (N = 100)	Controls (N = 100)	Odds ratio	95% Confidence intervals
Aspirin-containing drugs	59	31	3.2	1.77-5.79*
Irregular meals	73	47	3.05	1.67-5.57*
Alcohol	55	29	2.99	1.64-5.46*
Spicy foods	75	54	2.56	1.38-4.76*
Non-alcoholic beverages	44	25	2.36	1.26-4.42*
Cigarette	61	53	1.39	0.63-2.65
Coffee	28	26	1.11	0.31-4.01

* Statistical significance

ผลการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะวิธีการใช้ยาแก้ปวดแก้ไ้ ระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 4) พบว่า การใช้ยาซึ่งมีส่วนผสมแอสไพรินในเวลาปัจจุบันในกลุ่มผู้ป่วยทำให้มีอัตราเสี่ยงต่อการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารเป็น 3.53 เท่า โดยเฉพาะถ้าเป็นการใช้ยาในระยะเวลา 3 วัน ก่อนตกเลือดอัตราเสี่ยงจะเป็น 7.30 เท่า การได้รับยาเป็นประจำและนานกว่าระยะเวลา 1 ปี จะทำให้อัตราเสี่ยงต่อการตกเลือดเป็น 2.60 เท่า และ 3.65 เท่าของผู้ที่ไม่ใช้ยา การใช้ยา 1-6 เม็ดต่อวันและเกิน 6 เม็ดต่อวัน มีอัตราเสี่ยงต่อการตกเลือดเป็น 2.64 เท่า และ 4.38 เท่าของผู้ที่ไม่ใช้ยาตามลำดับ และการรับประทานยาก่อนอาหารและรับประทานยาในเวลาที่ไม่แน่นอน ทำให้มีอัตราเสี่ยงต่อการตกเลือดเป็น 8.97 เท่า และ 4.04 เท่าของผู้ที่ไม่ใช้ยา โดยค่าเสี่ยงนี้มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาเกี่ยวกับอัตราเสี่ยงของการตกเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพต่าง ๆ (ตารางที่ 5) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยแผลกระเพาะอาหารทั้งกลุ่มรวม (43 ราย) และเฉพาะกลุ่มที่พบหลักฐานว่ามีเลือดออกแน่นอนจากการส่องตรวจด้วยกล้อง (17 ราย) จะมีอัตราเสี่ยงของการตกเลือดเป็น 2.56 เท่า และ 3.62 เท่าของกลุ่มควบคุมตามลำดับ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาแก้ปวดแก้ไ้เป็นประจำหรือกำลังได้รับอยู่และหรือรับประทานยาก่อนอาหาร จะทำให้มีอัตรา

เสี่ยงเป็น 6 ถึง 12 เท่า สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยกระเพาะอาหารและดูโอดีนัมอีกเสบทั้งกลุ่มรวม (17 ราย) และเฉพาะกลุ่มที่พบหลักฐานว่ามีเลือดออกแน่นอน (12 ราย) จะมีอัตราเสี่ยงเป็น 5.34 และ 3.12 เท่าของกลุ่มควบคุมตามลำดับ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาแก้ปวดแก้ไ้ หรือรับประทานยาก่อนอาหารซึ่งจะทำให้มีอัตราเสี่ยงเป็น 16 ถึง 20 เท่าของกลุ่มควบคุม โดยค่าการเสี่ยงนี้มีนัยสำคัญข้อมูลที่ได้รับจากกลุ่มผู้ป่วยแผลดูโอดีนัมนั้นไม่แสดงความสัมพันธ์ที่สำคัญ

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาแก้ปวดแก้ไ้ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่น เช่น การดื่มสุรา กาแฟ หรือการสูบบุหรี่ ไม่อาจนำมาพิจารณาได้จากการศึกษานี้เพราะมีข้อมูลจำกัด เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยที่พบปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ร่วมกันมีน้อย

อภิปราย

โดยทั่วไปเป็นที่ทราบกันว่า ผู้ป่วยที่เป็นแผลเปปติคที่กระเพาะอาหารและดูโอดีนัม รวมทั้งกระเพาะอาหารอีกเสบ มีโอกาสเกิดการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารได้บ่อย จากการศึกษาพบผู้ป่วยที่ใช้ยาแก้ปวดแก้ไ้ชนิดที่มีส่วนผสมแอสไพริน เช่น ยาแอสไพริน ทัมใจ ประสรรนอแรด ดาก้า หัวสิงห์ เป็นบางครั้งในระยะ

Table 4. Results of Logistic Regression Analysis of Aspirin Use in 100 Cases and 100 Controls.

	Number of cases	Number of controls	Odds ratio	Confidence interval
Current use	42	20	3.53	1.81-6.89*
- within 3 days	26	6	7.30	2.87-18.58*
- within 4-7 day	16	14	1.92	1.31-4.85*
Regular use	17	11	2.60	1.04-6.51*
- > 1 yr.	4	5	1.35	0.34-5.30
- ≤ 1 yr.	13	6	3.65	1.19-11.11*
Dosage				
- 1-6 tabs/day	33	21	2.64	1.31-5.31*
- < 6 tabs/day	26	10	4.38	1.89-10.17*
Time of use				
- before meal	32	6	8.97	3.65-22.05*
- after meal	15	20	1.26	0.39-4.01
- uncertain	12	5	4.04	1.25-13.07*

* Statistical Significance

Table 5. Results of Logistic Regression Analysis of Aspirin Use in Relation to Diagnostic Category : Gastric Ulcer (GU) and Gastroduodenitis (GD).

	Total group (GU = 43, GD = 17)				Bleeding subgroup (GU = 21, GD = 12)			
	Number of cases	Number of controls	Odds ratio	Confidence interval	Number of cases	Number of controls	Odds ratio	Confidence interval
Gastric ulcer	23	31	2.56	1.17-5.59*	13	31	3.62	1.28-10.26*
- Regular use	6	3	6.90	1.56-30.53*	3	3	8.63	1.19-62.20*
- Current use	10	5	6.90	2.08-22.85*	5	6	7.19	1.64-37.57*
- Taken before meal	12	31	5.34	1.68-16.96*	6	4	12.94	3.16-52.91*
Gastroduodenitis	12	31	5.34	1.68-16.96*	7	31	3.12	0.75-12.94
- Current use	10	6	23.00	6.77-78.13	7	6	16.1	4.24-61.11*
- Taken before meal	6	4	20.70	4.98-85.99*	6	4	20.7	4.93-85.99*

* Statistical Significance

เวลา 3 วันก่อนตกเลือด ใช้ประจำตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป หรือใช้ก่อนอาหาร มีอัตราเสี่ยงสูงต่อการตกเลือดจากส่วนต้นของระบบทางเดินอาหาร

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อยาสไพรินกับการตกเลือดในส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารนั้น กล่าวได้ว่าเป็นที่ยอมรับกันทั่วไป มีรายงานว่าในผู้ป่วยที่มีอาเจียนเป็น

เลือดหรือถ่ายอุจจาระดำ และพบพยาธิสภาพเป็นแผลกระเพาะอาหารหรือแผลลูดิน้ำหรือกระเพาะอาหารอักเสบ การใช้อยาสไพรินบางครั้ง 3 วันก่อนตกเลือดมีความสัมพันธ์กันกับการตกเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(14,15) รวมทั้งมีรายงานการทดลองใช้อยาสไพรินเป็นเวลา 2-5 วันก่อนผ่าตัด แล้วพบว่าเมื่อส่งตัวอย่างชิ้นเนื้อกระเพาะอาหาร

ไปตรวจจะพบรอยโรคซึ่งมีลักษณะเหมือน acute erosions ได้ด้วย^(16,17) แสดงว่าการใช้ยาแอสไพรินสามารถทำให้เกิดการอักเสบ แผล และการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารได้ เนื่องจากยาแก้ปวดที่อยู่ในกลุ่ม salicylate สามารถทำให้เกิดอันตรายต่อ mucosal barrier ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหารให้สามารถต้านทานต่อกรดน้ำย่อยและสารอันตรายอย่างอื่น เชื่อว่าแอสไพรินทำให้เกิด erosion ที่กระเพาะอาหารได้ เนื่องจากกลไกทางตรง คือ ทำให้เกิดการระคายเคือง (irritation) ต่อเยื่อ หรือโดยทางอ้อม คือ กดการสร้าง prostaglandin ทำให้เยื่อมีโอกาสเกิด erosion ได้ง่ายขึ้น^(5,9,18) การดื่มสุราและรับประทานยาแก้ปวดแก้ไข้ร่วมกันทำให้เกิดการตกเลือดได้บ่อยขึ้น อาจเป็นเพราะสุราหรือยาไปทำลายความต้านทานของเยื่อ เกิดกรดย้อนเข้าไปในชั้นใต้เยื่อ และกระตุ้นให้มีการหลั่งฮิสตามีน ทำให้เกิดการตั้งของเลือดและมีจุดเลือดออกเป็นแห่ง ๆ

จากรายงานการศึกษา เรื่องการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารในประเทศไทย บ่งว่าการใช้ยาที่มีแอสไพรินเป็นส่วนผสมน่าจะมีความสัมพันธ์กับการตกเลือด เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่มีอาการตกเลือดทางส่วนต้นของระบบทางเดินอาหารให้ประวัติว่ามีการรับประทานยาแก้ปวดแก้ไข้ในอัตราร้อยละ 27⁽¹²⁾, 48⁽¹⁾, และ 56⁽¹¹⁾ ตาม

ลำดับ แต่ความสัมพันธ์ดังกล่าวจะมีมาน้อยเพียงใดหรืออัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเท่าใด ไม่อาจบอกได้จากรายงานเหล่านี้ เพราะไม่มีข้อมูล การศึกษาในต่างประเทศแม้จะบอกได้ว่ามีความสัมพันธ์แน่นอน แต่ก็ยังบอกได้ไม่ชัดเจนว่ามาน้อยเพียงใด เนื่องจากมีวิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน เช่น มีรายงานจากการศึกษาเปรียบเทียบว่าการใช้แอสไพรินอย่างสม่ำเสมอทำให้อัตราเสี่ยงเพิ่มเป็น 2 เท่า⁽¹⁹⁾ และรายงานที่พบว่า การใช้แอสไพรินเป็นครั้งคราวทำให้อัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็นประมาณ 5 เท่า และการใช้วันเว้นวันทำให้อัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเป็น 15 เท่า⁽²⁰⁾

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเกี่ยวกับเวลาในการเก็บข้อมูล จึงทำให้ได้ขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่พบตำแหน่งแผลร่วมกับเลือดออกในกลุ่มผู้ป่วยแผลลำไส้เล็ก หรือกระเพาะอาหารอักเสบมีจำนวนน้อย รวมทั้งมีจำนวนผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกันน้อยด้วย ทำให้สรุปความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานยาแก้ปวดแก้ไข้ กับการตกเลือดในระบบทางเดินอาหารส่วนต้นในบางกรณีโดยเฉพาะไม่ได้ จึงควรได้มีการศึกษาต่อโดยการเพิ่มขนาดตัวอย่างให้มากพอที่จะเป็นตัวแทนของประชากรได้ อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการศึกษารั้งนี้พอจะเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาต่อไปข้างหน้าได้

อ้างอิง

1. Klunklin K, Sivasomboon B, Pornputhkul K. Nature of upper gastrointestinal hemorrhage in Chiang-mai University Hospital. J Med Assoc Thai 1975 May; 58(5):242-8
2. Juttijudata P, Attapaisal C, Chiemchaisri C, Chittinand S. The clinical study of upper gastrointestinal bleeding. J Med Assoc Thai 1977 Mar; 60(3):101-6
3. Meensook C. Upper gastrointestinal bleeding. J Med Assoc Thai 1980 Nov; 63(11):598-602
4. พินิจ กุลละวณิชย์, อุทัย แก้วเอียน, สัจพันธ์ อิศรเสนาฯ, สมหมาย วิไลรัตน์. การศึกษาผู้ป่วย 242 ราย ที่อาเจียนและหรือถ่ายเป็นเลือดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527 เมษายน; 28(4):385-96
5. Langman MJS. Epidemiological evidence for the association of aspirin and acute gastrointestinal bleeding. Gut 1970 Jul; 11(7):627-34
6. Shirley E. A review of papers purporting to show a cause-and-effect relationship between aspirin ingestion and massive gastrointestinal hemorrhage. Proc R Soc Med 1977; 70(1):4-10
7. Rees WD, Turnberg LA. Reappraisal of the effects of aspirin on the stomach. Lancet 1980 Aug 23; 2(8191):410-3
8. Kurata JH, Elashoff JD, Grossman MI. Inadequacy of the literature on the relationship between drugs, ulcers and gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 1982 Feb; 82(2):373-6
9. Ivey KJ. gastrointestinal effects of antipyretic analgesics. Am J Med 1983; 75(5A):53-64
10. Jolobe OMP, Montgomery RD. Changing patterns of gastric ulcer: Are anti-inflammatory drugs involved ? Disgestion 1981; 29:164-70
11. มานิตย์ ลิโทชวลิต, อุทัย ตูจันดา, ดุษฎี อุดมสิน. การตกเลือดในระบบทางเดินอาหารส่วนบน. วชิรเวชสาร 1523 มกราคม; 24(1):9-16

12. กิตติยา อุ่ณสุวรรณ, ชูชาติ สมานโสดติวงศ์, เต็มชัย ไชยนุวัติ, บุญ วนาสิน. เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน การศึกษาผู้ป่วยในห้องพักรักษา, ตึกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศิริราช. สารศิริราช 2521 ธันวาคม; 30(12):2103-17
13. Lilienfield AM. *Foundation of Epidemiology*. New York : oxford University Press, 1976. 181
14. Needham CD, Kyle J, Jonesd PF, Johnson SJ, Kerridge DF. Aspirin and alcohol in gastrointestinal hemorrhage. *Gut* 1971 Oct; 12(10):819-21
15. Coggon D, Langman MJS, Spiegelhalter D. Aspirin, paracetamol and hematemesis and melaena. *Gut* 1982 Apr; 23(4):340-4
16. Muir A, Cossar IA. Aspirin and ulcer. *Br Med J* 1955; 2(4930):7-12
17. Croft DN, Wood PHN. Gastric mucosa and susceptibility to occult gastrointestinal bleeding caused by aspirin. *Br Med J* 1967 Jan 21; 1(5533):137-41
18. Whittle BJ, Vane JR. A biochemical basis for the gastrointestinal toxicity of non-steroid antirheumatoid drugs. *Arch Toxicol* 1984; Suppl 7: 315-22
19. Levy M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic-ulcer disease: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *N Engl J Med* 1974 May 23; 290(21):1158-62
20. Levy M, Miller DR, Kaufman DW, Siskind V, Schwingdl P, Rosenberg L. Major upper gastrointestinal tract bleeding : relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. *Arch Intern Med* 1988; 148(2):281-5