

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Gastrointestinal Komplikasyonları

Dr. Ömer KURU, Dr. Levent ALTINTOP

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

- ✓ Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve trombosit fonksiyonlarını inhibe edici özellikleri olan ilaçlardır. Bu ilaçlar hücre içi siklooksijenaz enzim sistemini inhibe ederek prostaglandin bileşiklerinin sentezini bloke ederler. NSAİİ tedavisinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. NSAİİ alan hastalarda minör dispepsiden hayatı tehdit edici kanama ve perforasyonlara kadar uzanan bir dizi komplikasyon gelişebilir. Tedavide önce ilaç kesilir, daha sonra tutulan anatomic bölgeye göre spesifik tedavi uygulanır.

Anahtar Kelimeler: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, Gastrointestinal komplikasyonlar

Gastrointestinal Complications of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

- ✓ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are popular by virtue of their analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, and platelet inhibitory actions. These drugs inhibit the intracellular cyclooxygenase enzyme system, thus blocking the production of various prostaglandin compounds. The most common side effect of NSAID therapy relates to gastrointestinal damage. A wide variety of disorders may develop in patients taking NSAIDs, ranging from minor dyspepsia to life-threatening ulcer bleeding or perforation. Treatment involves stopping the drug if at all possible and then instituting more specific therapy depending on the anatomic area that has been injured.

Key words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, gastrointestinal complications

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) 30 yılı aşkın bir süredir artritlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. NSAİİ, analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik ve trombosit fonksiyonlarını inhibe edici özellikleri olan ilaçlardır. Bu ilaçlar normal inflamatuvar cevapla ilgili olan hücre içi siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzim sistemlerini bloke ederler ve prostaglandin bileşiklerinin sentezini önlerler (Tablo 1)^(1,2). Her NSAİİ'in kendine özgü farmakodinamiği vardır ve hastadan alınan yanıtlar kullanılan NSAİİ'a göre büyük değişiklikler gösterir. Kaynaklarda bu ilaçlara bağlı olarak gelişen ve çoğu gastrointestinal sisteme ait olan çok sayıda yan etki bildirilmiştir⁽¹⁾. Bu yazıda NSAİİ

tedavisinin gastrointestinal sistem üzerinde olan yan etkileri ve tedavileri gözden geçirildi (Tablo 2).

Tablo-I : Yaygın Kullanılan Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Diklofenak sodyum	Etodolak
İbuprofen	İndomethacine
Ketoprofen	Ketorolak
Naproxen	Piroksikam
Tenoxicam	Tolmetin sodyum
Asetil salisilik asit	Na salisilat

Tablo-II :NSAİİ Tedavisinin Gastrointestinal Komplikasyonları

Özofagus:
- Özofajit,
- Striktür,
Mide-duodenum:
- Erozyon ve ülser,
- Hemoraji,
- Perforasyon,
İnce barsaklar:
- İleal inflamasyon,
- Striktür,
- Hemoraji,
- Perforasyon,
- Protein kaybettirici enteropati,
Kolon:
- İnflamatuvar barsak hastalığında alevlenme,
- Hemoraji,

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Özofagus: Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların özofagus üzerine olan etkilerine ait az sayıda çalışma vardır. Heller⁽³⁾ ve Wilkins'in⁽⁴⁾ yaptıkları çalışmalarda NSAİİ kullanan hastalarda özofageal striktür insidensi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Her iki çalışmada da hastalar 65 ve üzeri yaş grubunda olup çoğunun öyküsünde uzun süreli reflü semptomlarının bulunması dikkati çekmektedir.

1991'de Arnold⁽⁵⁾ en az 1 yıldır indometacin almakta olan 50 hastada yaptığı endoskopik çalışmada 10 (%20) hastanın özofageal mukozasında eritem, erozyon ya da ülser saptamıştır.

Mide ve Duodenum: Günümüzde NSAİİ'lerin gastroduodenal mukozada erozyonlara, ülserlere, kanamalara ve hatta akut perforasyona kadar bir dizi komplikasyona yol açabileceği iyi bilinmektedir. Normal mide mukozası zarar verici etkenlere karşı mukus ve bikarbonat sekresyonu, mukozal kan akımı, lokal prostaglandin üretimi, hızlı hücresel tamir gibi çeşitli savunma mekanizmaları ile korunmaktadır

(6,7). NSAİİ'ler lokal prostaglandin üretimini azaltarak bu koruyucu mekanizmada kırılmaya yol açarlar. Hasara uğramış mukozal hücrelerin asit ve pepsine karşı permeabilitesi artar. Bunun sonucunda erozyon ve ülserler gelişir⁽⁷⁾.

NSAİİ kullanımı-ülser arasındaki ilişki günümüzde kesin olarak belirlenmiştir⁽⁸⁻¹⁶⁾. McCarthy⁽¹⁷⁾, uzun süreli NSAİİ tedavisi gören hastaların incelendiği 8 araştırmayı derlediği çalışmasında bu olgularda mide ülseri gelişmesi riskinin normal popülasyona göre 46 kez, duodenal ülser gelişme riskinin ise 8 kez daha fazla olduğunu saptamıştır. Kurata⁽⁷⁾ literatürdeki çapraz karşılaştırmalı, vaka kontrollü ve grup çalışmalarını incelemiş ve hepsinde NSAİİ kullanımına bağlı gastrik hasar riskinin arttığını bulmuştur. NSAİİ tedavisini takiben bir hastada mide ülseri gelişmesi olasılığının %10-20, duodenal ülser gelişme olasılığının ise %2-5 olduğu tahmin edilmektedir⁽¹⁴⁾. Pincus ve Griffin⁽¹⁸⁾ NSAİİ tedavisine bağlı gastrointestinal yan etki gelişme riskini 3:1 ve 5:1 olarak vermektedirler. NSAİİ kullananlarda hastaneye yatış oranları kullanmayanlara göre 4-5 misli fazla bulunmuştur^(15,19). Akut üst gastrointestinal kanama nedeniyle hospitalize edilen hastaların %29-40'ı NSAİİ kullanan hastalardır^(9,15,20).

NSAİİ kullanan birçok hastanın dispepsi ve karın ağrısından yakınması vardır. Bu yakınmalarla ülser hastalığının radyografik-endoskopik bulguları arasında çok net bir korrelasyon görülmeyebilir. Endoskopik inceleme mide mukozasındaki kanamaları, erozyonları ya da ülserasyonları %30-75, duodenal lezyonları ise %26 oranında saptamaktadır^(13,21). Mukozal hasar NSAİİ tedavisine başlanmasını izleyen birkaç ay içerisinde oluşur^(14,16,17). Ülser hastalığının kanama ve perforasyon gibi ağır komplikasyonları hiçbir uyarıcı bulgu vermeden oluşabilir^(10,12).

İnce Barsaklar: Bjarnason (22-24), radyofarmasötikal emilim testlerini kullanarak gerçekleştirdiği bir dizi deneysel çalışmada ince barsakların distalinde NSAİİ kullanımının yol açtığı hasarı

göstermiştir. NSAİİ alan artritli hastalara ve gönüllülere intestinal permeabiliteyi göstermek için chromium 51 ile işaretli etilen diamin tetra asetat; inflamasyon için indium 111 işaretli lökositler, kan kaybı için Technetium 99 m işaretli eritrositler, protein kaybı için Cr 51 işaretli proteinler ve safra tuzu absorpsiyonu için Se 75 ile işaretli taurohomocholic asid kullanarak sintigrafik inceleme yapmıştır⁽²⁵⁾. Sonuçta NSAİİ kullanımına bağlı olarak ince barsak permeabilitesinde artma, ileumda inflamasyon, kan kaybı, protein kaybettirici enteropati ve safra tuzu malabsorpsiyonu görülmüştür. NSAİİ kullanmayan hastalar aynı yöntemle incelenmiş ve ince barsaklarda inflamasyona ait hiç bir bulguya rastlanmamıştır. İnce barsak mukozasındaki hasarın NSAİİ kesildikten 16 ay sonrasına kadar devam ettiği, 18 ay sonra bulguların normale döndüğü gözlenmiştir⁽²⁴⁾.

Bjarnason⁽²⁵⁾ 1989 yılındaki çalışmasında NSAİİ'lerin lokal hücresel prostaglandin sentezini azaltarak mukozal permeabilitede artışa yol açtıklarını bildirmiştir. Bu da sonuçta lümendeki maddelerin ve bakterilerin mukozayı tahrip etmelerine yol açmakta ve sekonder yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

NSAİİ'lerin ince barsak hastalığına yol açtıkları klinik olarak gösterilmiştir. Shack⁽²⁶⁾ 1966 yılında ince barsaklarında ülserasyon saptanan 5 olgu yayınlamıştır. Bunlardan 2'si 3 aydan fazla bir süredir indomethacine kullanmaktaydı ve ileumda ülserler vardı. Neoptolemos ve Locke⁽²⁷⁾ 1983'te 3 yıldır fenilbutazon kullanan ve ince barsak tıkanması nedeniyle opere edilen bir hastada ileumda 6 adet ülser saptandığını bildirmektedirler. Madhok ve ark.⁽²⁸⁾ NSAİİ alan ve ileal ülserleri olan 3 hastayı opere etmişlerdir. İleal rezeksiyon uygulanan ve NSAİİ tedavisi kesilen bu hastalar 12-24 aylık izleme sürelerinde semptom vermemişlerdir. Mikroskopik incelemede yüzeysel ülserasyon ve nonspesifik inflamasyon saptanmıştır. Bu hastalarda vaskülit veya inflamatuvar barsak hastalığı bulgusuna rastlanmamıştır. Langman⁽²⁹⁾

ince veya kalın barsak perforasyonu nedeni ile tedavi gören 107 hastanın 28'inde (%26) NSAİİ kullanımının etyolojik faktör olduğunu saptamıştır. Bjarnason⁽³⁰⁾ 1988'de yayınladığı çalışmasında 1.5 ile 4 yıldır NSAİİ kullanmakta olan artritli 4 hastayı incelemiş ve hepsinde lümenal daralmaya yol açan konsatrik ince barsak striktürlerini saptamıştır. Son olarak Morris⁽³¹⁾ NSAİİ kullanan 15 artritli hastanın tümünde demir eksikliği anemisi olduğunu ancak radyolojik ve kolonoskopik bulgularının normal olduğunu göstermiştir. Mukozal lezyonlar saptanan 10 hastanın 7'sinde erozyon ya da ülserasyon saptanmıştır.

Kolon: Literatürde NSAİİ'lerin kolon mukozası üzerindeki muhtemel etkilerine ilişkin çeşitli çalışmalar yer almaktadır. Rampton⁽³²⁾ ülseratif kolitli 21 hastadan NSAİİ alan 16'sında (%76) alevlenme görüldüğünü bildirmektedir. Rampton⁽³³⁾ daha sonra NSAİİ alan ve ülseratif kolit gelişen ve ilaç kesildiğinde iyileşen olgular yayınlamıştır. Kaufman ve Taubin⁽³⁴⁾ NSAİİ tedavisi başladıktan sonra ülseratif kolit ve Crohn kolitinde aktivasyon görülen 4 olgu yayınlamışlardır. Aynı çalışmada daha önce inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmamasına karşın NSAİİ tedavisinden sonra akut kolit tablosu gelişen 20 olguya dikkat çekmişlerdir. Huber⁽³⁵⁾ ise NSAİİ (diklofenak) tedavisinden sonra kolonda striktür gelişen bir olgu yayınlamıştır. Bu olguda aynı zamanda çıkan kolonda ülserler ve anemi öyküsü de mevcuttu. Carson⁽³⁶⁾ kolondaki ülserasyona bağlı kanamaları olan, diklofenak tedavisi gören iki olgu bildirmiştir.

TEDAVİ

NSAİİ'a bağlı gastrointestinal komplikasyonların tedavisi belirli bir prosedürün uygulanmasından çok, her hastanın bireysel koşulları ve lezyonların lokalizasyonlarına göre değişiklik gösterir.

NSAİİ'a bağlı gastroduodenal patolojilerde hastanın 65 yaşın üzerinde olması, ülser öyküsü bulunması ve yüksek doz NSAİİ tedavisi risk faktörü olarak kabul

edilir^(14,15,19). Tedavi yöntemleri literatürde geniş bir şekilde araştırılmıştır (17,37,40). Gastroduodenal komplikasyonların tedavisinde aşağıdaki hususların gözönünde bulundurulması gerekir.

* Olası ise NSAİİ kesilmeli, yerine analjezi ve eklem inflamasyonu için ülserojenik olmayan ilaçlar kullanılmalıdır.

* Eğer bir NSAİİ kullanılması zorunlu ise diğer NSAİİ'ler^(15,19) ve kortikosteroidlerle⁽⁴¹⁾ kombinasyondan kaçınılmalıdır. Tedaviye olası en küçük doz ile başlanmalıdır. Kaynaklarda, üretici firmanın önerdiği dozlardan daha yüksek dozajda ilaç kullanımının gastrointestinal komplikasyon riskini arttırdığı vurgulanmaktadır (15,19).

* Gastroduodenal komplikasyon açısından risk taşıyan hastalarda hekim NSAİİ kullanırken çok dikkatli olmalı ve profilaktik ülser tedavisini düşünmelidir.

* NSAİİ'a bağlı ülserasyonların önlenmesi konusu tartışmalıdır^(17,38,39). Eğer hasta yaşlı ve risk faktörlerini taşıyorsa misoprostol gastrik ülserden korunmak için kullanılabilir. Kaynaklarda misoprostol'un duodenal ülser gelişimini de önleyebileceği bildirilmektedir. Ancak veriler henüz yeterli değildir. Öte yandan, NSAİİ tedavisi öncesi ülser bulunması durumunda misoprostol profilaksisi yeterli olmayabilir⁽¹⁷⁾. Ranitidin hidroklorid gibi H2 reseptör antagonistleri ülser aktivasyonu ve/veya oluşumunu önler.

* NSAİİ alan bir hastada peptik ülser anamnezi ve diğer risk faktörleri varsa ya da NSAİİ tedavisi sırasında ülser gelişirse antiasidler, H2 reseptör antagonistleri kullanılmalıdır^(17,40). Endoskopik muayenede ülserin çapı 5 mm'den büyükse bu tedaviye ülser tümüyle iyileştikten sonra da devam edilmelidir. Omeprazol NSAİİ'lara bağlı ülserlerin tedavisinde ranitidine üstünlük sağlamıştır. Yaratacağı hipoasidite nedeniyle ortaya çıkan rebaut reaksiyonu ve diğer ilaçlara göre kısa süre kullanım gerekliliği olumsuz faktörlerdir. Kısa süreli tedavi için iyi bir alternatif ilaç olarak kullanılabilir. 28-30 günlük kürlerden sonra tedaviye H2 reseptör antagonistleri

ile devam edilir⁽⁴²⁾.

* NSAİİ'lara bağlı ülser bir kez iyileştikten sonra nüksleri önlemek için izlenecek yol hakkında net bir görüş yoktur. İdame tedavisi için H2 reseptör antagonistleri ve hatta misoprostol kullanılabilir. Ancak bu konuda kesin bir tutum belirlenmiş değildir^(17,39).

* NSAİİ tedavisine bağlı olarak ince barsak ya da kolonda komplikasyon gelişen hastalarda ilaç mümkünse hemen kesilmelidir. Yakın zamanda NSAİİ enteropatisinde metronidazol ve sulfasalazin kullanımının inflamasyon bulgularını azalttığı gösterilmiştir^(43,44). Striktürlere ve derin kanamaya bağlı obstrüksiyonlarda cerrahi girişim gerekebilir.

SONUÇ

NSAİİ tedavisinin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar minör dispepsiden hayati tehdit edici kanamalara veya perforasyona kadar ilerleyebilir. NSAİİ'a bağlı gastrik değişiklikler en çok üzerinde durulan komplikasyon olmakla birlikte bu ilaçlar gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde de mukozal inflamasyon, hemoraji ve striktürlere bağlı olarak tıkanmaya sebep olabilirler. NSAİİ'lar inflamatuvar barsak hastalığında da ağır alevlenmelere yol açabilirler. Tedavi klinik duruma ve tutulan anatomik bölgeye göre değişir.

Geliş Tarihi: 26.11.1993

Yayına Kabul Tarihi: 22.02.1994

KAYNAKLAR

1. Brooks, PM, Day RO: Nonsteroidal antiinflammatory drugs—Differences and similarities. N Engl J Med 1991; 324: 1716-1725.
2. Wolf RE: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arch Intern Med 1984; 144: 1658-1660.
3. Heller SR, Fellows IW, Ogilvie AL, Atkinson M: Nonsteroidal and antiinflammatory drugs and benign oesoph-

- gal stricture *Br Med J* 1982; 285: 167-168.
4. Wilkins WE, Ridley MG, Pozniak AL: Benign stricture of the oesophagus: Role of nonsteroidal antiinflammatory drugs *Gut* 1984; 25: 478-480.
 5. Arnold JD, Swift GL, Williams GT et al: Prevalence of esophagitis in subjects on long term nonsteroidal antiinflammatory drugs (abstr). *Gut* 1991; 32: A1214.
 6. Schoen RT, Vender RJ: Mechanisms of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.
 7. Soll AH, Weinstein WM, Kurata J, Mc Carthy D: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 307-319.
 8. Pemberton RE, Strand LJ: A review of upper gastrointestinal effects of the newer nonsteroidal antiinflammatory agents. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 53-64.
 9. Langman MJS: Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug use *Gastroenterology* 1989; 96: 640-664.
 10. Collier DSJ, Pain JA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 1985; 26: 359-363.
 11. Roth SH, Bennett RE: Nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 2093-2100.
 12. Armstrong CP, Blower AL: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
 13. Jaszewski R: Frequency of chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10-13.
 14. Silverstain F: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Postgrad Med* 1991; 89: 33-38.
 15. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA: Nonsteroidal antiinflammatory drug associated gastropathy: Incidence and risk factor models. *Am J Med* 1991; 91: 213-222.
 16. Holvoet J, Terriere L, Van Hee W, et al: Relation of upper gastrointestinal bleeding to nonsteroidal antiinflammatory drugs and aspirin: A case-control study. *Gut* 1991; 32: 730-734.
 17. Mc Carthy DM: Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: Management by traditional therapies. *Gastroenterology* 1989; 96: 662-674.
 18. Pincus T, Griffin M: Gastrointestinal disease associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: New insights from observational studies and functional status questionnaires. *Am J Med* 1991; 91: 209-212.
 19. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am Intern Med* 1991; 114: 735-740.
 20. Laporte JR, Carne X, Vidal X et al: Catalan Countries Study on Upper Gastrointestinal Bleeding: Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 85-89.
 21. Caruso I, Porro GB: Gastroscopic evaluation of anti-inflammatory agents. *Br Med J* 1980; 280: 75-78.
 22. Bjarnason I, Williams P, So A, et al: Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984; 2: 1171-1174.
 23. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, et al: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. *Gut* 1986; 27: 1292-1297.
 24. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987; 93: 480-489.
 25. Bjarnason I, Peters TJ: Intestinal permeability, nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy and inflammatory bowel disease: An overview. *Gut* 1989; 30: 22-28.

26. Shack ME: Drug induced ulcerations and perforations of the small intestine. *Arizona Med* 1966; 23: 517-523.
27. Neoptolemos JP, Locke TJ: Recurrent small bowel obstruction associated with phenylbutazone *Br J Surg* 1983; 70: 244-245.
28. Madhok R, Mackenzie JF, Lee RD, et al: Small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1986; 58: 53-58.
29. Langman MJS, Morgan L, Worrall A: Use of anti-inflammatory drugs by patients admitted with small or large bowel perforations and haemorrhage. *Br Med J (Clin Res)* 1985; 290: 346-349.
30. Bjarnason I, Price AB, Zanelli G, et al: Clinicopathological features of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small intestinal strictures. *Gastroenterology* 1988; 94: 1070-1074.
31. Morris AJ, Madhok R, Sturrock RD, et al: Enteroscopic diagnosis of small bowel ulceration in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337: 520-523.
32. Rampton DS, Mc Neil NI, Sarner M: Analgesic ingestion and other factors preceding relapse in ulcerative colitis. *Gut* 1983; 24: 187-189.
33. Rampton DS: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the lower gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 1-4.
34. Kaufman HJ, Taubin NL: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 513-516.
35. Huber T, Ruchti C, Halter F: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced colonic strictures: A case report. *Gastroenterology* 1991; 100: 1119-1122.
36. Carson J, Notis WM, Orris ES: Colonic ulceration and bleeding during diclofenac therapy. *N Eng J Med* 1990; 323: 135-137.
37. Soll AH, Kurata J, Mc Guigan JE: Ulcers, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and related matters. *Gastroenterology* 1989; 96: 561-568.
38. Graham DY: Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Gastroenterology* 1989; 96: 675-681.
39. Graham DY: The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug and peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 171-182.
40. Mc Carthy DM: NSAID induced gastrointestinal damage. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12 (suppl): 513-520.
41. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-740.
42. Walan A, Baden JP, Classen M, et al: Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75.
43. Banerjee AK, Sherwood R, Rennie JA, Peters TJ: Sulfasalazine reduces indomethacine induced changes in small intestinal permeability in man (Abstr). *Gut* 1990; 31: A593.
44. Bjarnason I, Turner-Stokes L, Levi AJ, et al: The role of bacteria in the pathogenesis of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) induced enteropathy (Abstr) *Gut* 1990; 31: A593.