

Kortikosteroid Tedavisi ve Peptik Ülser İlişkisi

CORTICOSTEROID THERAPY AND PEPTIC ULCER

Adnan GİRAL*, Cem KALAYCI**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi *İç Hastalıkları ABD, "Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

ÖZET

Kortikosteroid grubu ilaçların gastrointestinal sisteme olan yan etkilerinin varlığı çoğunluk tarafından kabul edilmesine rağmen, bu yan etkilerin sıklığı bilinmemektedir. Ayrıca kortikosteroidlerin, ülser profilaksisi yönünden hangi durumlarda ve ne tür antiülser ilaçlar ile birlikte kullanılması gerektiği de bilinmemektedir.

Ancak, çoğunluğun kabul ettiği yaklaşımlar; kortikosteroid kullanımına eşlik eden patolojilerin peptik ülser eğilim oluşturduğu durumlarda veya birlikte NSAID tedavisini verilmesi gerektiğinde anti-ülser tedavinin de verilmesi şeklindedir.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteroid, Peptik ülser

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995; 6:198-202

SUMMARY

The gastrointestinal side effects of corticosteroids are accepted by the majority of investigators, but the frequency of which they occur is yet unknown. Also, the most appropriate anti-ulcer medications to combine with corticosteroids for ulcer prophylaxis is not well established.

Nevertheless; most agree that in cases who have associated pathologies which may increase peptic ulcer tendency or additional NSAID therapy, anti-ulcer prophylaxis is recommended.

Key Words: Corticosteroids, Peptic ulcer

T Klin J Gastroenterohepatol 1995; 6:198-202

Modern tıpta kortikosteroid grubu ilaçların kullanım alanları gittikçe artmaktadır. Transplantasyon, kemoterapi, astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kollojen doku hastalıkları, inflamatuvar barsak hastalıkları, cilt hastalıkları, beyin ödemi ve daha bir çok alanda kullanımları çok yaygındır.

Uzun yıllar ve geniş çaplı çalışmalarla araştırılmış olmasına rağmen kortikosteroid ve peptik ülser ilişkisi hala tam olarak anlaşılammıştır.

Steroid hormonlarda, peptik ülser ilişkisine işaret eden ilk bulgular, 1940'lı yıllarda elde edilmeye başlandı. Susam yağı içinde hazırlanmış adrenokortikosteroid süspansiyonları sıçanların cilt altlarına sekonder Diabetes mellitus oluşturmak için verildiğinde, rastlantı sonucu olağan üstü sıklıkta peptik ülser perforasyonu geliştiği, anlaşıldı (1). Bu ilginç bulgudan sonra, aynı

şekilde hazırlanmış steroid süspansiyonlarının peptik ülser iyileşmesini engellediği öne sürüldü (2).

Yine 1940'lı yılların sonlarında strese maruz bırakılan laboratuvar hayvanlarında artan ACTH ve kortizolonun gastrik sekresyonları arttırdığı gösterildi (3,4).

Hidrokortizon, 1949'da izole edilmiş olmasına rağmen 1954'te klinik kullanıma girmiştir. Hidrokortizonun ve hemen ardından prednisonun klinik kullanıma girmesiyle, peptik ülser kanama ve perforasyonlarının bu ilaç kullanımına eşlik ettiğini öne süren vak'a sunumları literatüre girmeye başlandı (5-7). Yine kortikosteroid grubu ilaçların ilk kullanım sahası olan romatoid artritte, peptik ülser insidansının artmış olduğu kısa süre içinde anlaşıldı (8-11). Ancak günümüzde olduğu gibi, o zaman da artışın romatoid artrit doğası ile ilgili olduğunu savunan araştırmacılar vardı.

Kortikosteroidlerin gastrik sekresyonlar üzerine etkisi çok tartışmalı ve fikir birliğinin az olduğu bir konudur. Bir çok araştırmacı hayvanlara kortikosteroid verilmesinin gastrik asit ve pepsin sekresyonunda orta derecede artış yaptığını göstermesine rağmen, hemen aynı sayıda başkaları ise herhangi bir artış oluşturmadığını

Geliş Tarihi: 1.5.1995

Yazışma Adresi: Dr.Adnan GİRAL
Marmara Üniversitesi Hastanesi
İç Hastalıkları ABD,
Altunizade, İSTANBUL

öne sürmüşlerdir (12-22). Domschke ve ark sıçanlardaki gastrik asit sekresyonunun, adrenaletomiden sonra %60 azaldığını ve dekzametazon verilmesi ile sekresyon miktarının normale döndüğünü gösterdiler (23). Kortikosteroidlerin antral mukus sentezini azalttığı net bir şekilde gösterildi (24). Ancak çelişkili raporların mevcut olduğu bu ortamda Cooke, kortikosteroid verilmesi ile gastrik sekresyonlarda artış olsa bile bunun klinik öneminin çok az olduğu yorumunu yapmıştır (25). Yine bu ilaçların mukoza üzerine topikal etkisinin, hasara yol açmadığı ve gastrik kan akımı üzerine de etkisi olmadığını anlaşıldı (26).

Sonuç olarak bu dönemde, kortikosteroidlerin ülserojenik potansiyele sahip olmaları inancı, çok sağlam temellere oturmamış anekdotal raporlara dayanıyordu (27).

Bu çelişkilerle dolu ortama ilk güçlü etki 1976 yılında Conn ve Blitzer'den geldi (28). Bu araştırmacılar, herhangi bir amaçla kortikosteroid tedavisinin kullanıldığı 5331 hastayı içeren, 42'si randomize, 26'sı çift kör ve 16'sı çift kör olmayan 42 prospektif çalışmanın retrospektif analizini yaptılar. Total kortikosteroid dozu ve kullanım süresi ile peptik ülser gelişme insidansı arasında pozitif bir korelasyon saptamalarına rağmen, bu ilişki istatistiksel anlama sahip bulunmadı. Steroid kullanma süresi 30 günü ve total doz 1000 mg'ı geçmedikten sonra, steroid kullanımı ile peptik ülser gelişimi arasında bir ilişki olmadığı sonucuna vardılar.

Conn ve Blitzer'in oldukça yankı uyandıran sonuçları, 1976 öncesine kadar kortikosteroid kullananlara antasit profilaksisi verme alışkanlığının doğruluğunu şüphe altında bıraktı (29). Ancak bu çalışma özellikle örnek gruplarının uygunsuzluğu ve istatistiksel yaklaşımları açısından geliştirildi. İçerdiği çalışmalardan 9 tanesinde antasit kullanılması çalışmanın değerini gölgeledi, yine istatistik biliminde Tip II hata olarak adlandırılan ve kısaca, bir çalışmaya olumsuz bir hipotezle başlandığında, bunun aksini ispat edemeyince doğru olduğunu kabul etmenin yol açtığı yanlış bu çalışmada yapıldığı ve bu çalışmadaki uygun örnek grubunun büyüklüğünün, olumsuz hipotezi yok edecek istatistiksel güce sahip olmadığı öne sürüldü (27).

Küçük çaplı, ancak prospektif olması nedeniyle önem taşıyan 121 hastalı bir çalışmada (30), antasit profilaksisi ve yüksek doz kortikosteroid kullanan beyin cerrahisi hastalarında, sadece peptik ülser hikayesi olan bir tanesinde duodenal perforasyon ve ölüm, diğer bir tanesinde de transfüzyon gerektiren gastrik hemoraji geliştiği tespit edildi.

1983 yılında Messer ve ark.'ları, eğer yeterli hasta grubu ile çalışılırsa istatistiksel anlama ulaşamama sorununun aşılacağı fikrenden yola çıkarak, başka bir çalışma düzenlediler (27). Bu çalışmada, herhangi bir nedenle sistemik kortikosteroid veya ACTH tedavisi görmüş 5861 hastayı içine alan 71 çalışmanın sonuçları analiz edildi.

Değerlendirmeye sadece kontrollü ve randomize çalışmalar alındı. Antasit veya NSAİD kullanılanlar, randomizasyon öncesi kortikosteroid başlanmış olanlar ile, yeterli yan etki bilgisi olmayan çalışmalar değerlendirilmeye alınmadı. Kabul edilen çalışmalarda ülser lokalizasyonları nadiren belirtildiği için anatomik lokalizasyonlar araştırmaya dahil edilmedi. Bu nedenle gastrik, duodenal veya kısaca peptik ülser tanımlamaları "tanısı konmuş ülser" olarak sınıflandırıldı. Kaynağı bilinmeyen hematemez ve melena, şiddetli dispepsi, gastritis, duodenitis ile gastrik ve duodenal erezyonlar ise "ülser şüphesi" olarak sınıflandı. Eğer kanamalar gastrik, duodenal ülserlerden veya erozyonlardan köken alıyorsa "peptik", eğer kaynağı bilinmiyorsa "kaynağı bilinmeyen" kanamalar olarak sınıflandırıldı.

Şimdiye kadar bu konuda yapılmış olanların en kapsamlısı olan bu çalışmalardan şu sonuçlar çıkmıştır:

Kortikosteroid kullanımı peptik ülser insidansını artırır. Kortikosteroid alan hastalarda, tanısı konan ülser insidansı %1.8, kontrol grubunda ise %0.8 ($p<0.001$) bulundu. Tanısı konmuş ve şüpheli ülser birlikte değerlendirildiğinde, kortikosteroid alanlarda insidans %3.9, kontrol grubunda ise %1.8 ($p<0.001$) bulundu. Conn ve Blitzer'in sonuçlarından farklı olarak; tedavi süresi 1 aydan az ve total doz 1000 mg'dan düşük olsa dahi (günlük 30 mg dahi) peptik ülser gelişimi insidansı anlamlı olarak artmış bulundu.

Kortikosteroid kullanımı peptik kanama insidansını artırır. Peptik kanama insidansı bu çalışmada kortikosteroid alanlarda %0.8, kontrol grubunda %0.4 ($p=0.04$) bulundu. Peptik hemoraji ve kaynağı bilinmeyen hemorajiler birlikte değerlendirildiğinde kortikosteroid alanlarda %2.5, kontrol grubunda %1.6 ($p=0.03$) olarak bulundu.

Kortikosteroidlerin oral veya parenteral kullanımının ve peptik ülser öyküsü olmasının peptik ülser veya kanama insidanslarını etkilememesi de bu çalışmanın ilginç sonuçları oldu.

Bu çalışmanın hemen arkasından Blitzer ve Poynard, aynı çalışmalarını kullanarak ve içlerinden eleştiri konusu yaptıkları kör olmayanları çıkararak, tekrar istatistiksel anlamlılık değerlendirmesi yaptılar (31). Plasebo grubunda peptik ülser insidansını %0.3, kortikosteroid grubunda ise %0.4 bulundu. Herhangi bir test yöntemi kullanıldığında da bu fark anlamsız bulundu. Ayrıca kortikosteroidlerin yan etkileri arasında bulunan diabet gelişimi, hipertansiyon, psikoz ve kozmetik bozuklukların ortaya çıkması karşılaştırıldığında, kortikosteroid grubunda bunların oranının anlamlı yüksek olduğunu buldular ve bu sonucu yaklaşım yöntemlerinin doğruluğu yönünde delil olarak kullandılar.

Ancak sonuçları ne olursa olsun, her iki büyük çalışmada kritik önemi olan eksiklikleri mevcuttu (30):

1. Kortikosteroid verilmeden önce radyolojik veya endoskopik tetkik yapılmamıştır.

2. Belli bir zaman sonrasında bu tetkikler tekrarlanmamıştır.

3. Gastrik ve duodenal ülser ayrımı yapılmamıştır.

Steroid ve peptik ülser perforasyonu ilişkisi hakkında bilgi ise çok azdır. Retrospektif olan bir çalışmada (32), 151 peptik ülser perforasyonunun 25(%17)'inin kortikosteroid kullanımı ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Bu perforasyonların 15'i duodenal, 10'u gastrik ülselerden oluşmuştu. Hastaların 8 tanesi pulse kortikosteroid alırken perfore olmuştu, ancak bunların çoğunluğu pulse kortikosteroid tedavisi öncesinde de kortikosteroid kullanılmaktaydı. Ayrıca pulse kortikosteroid tedavisi başlangıcı ile perforasyon arasında geçen süre 13 gün (3 ile 28 gün arasında) olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda, peptik ülser perforasyonu ile kortikosteroid kullanımının yakın ilgisi olduğu, bu komplikasyona bağlı mortalitenin 50 yaşının üzerindeki hastalarda, daha genç olanlara göre çok yüksek olduğu ve bu yaş grubundaki hastalarda antasit profilaksisi uygulanmasının akıllıca bir davranış olacağı, pulse kortikosteroid tedavisinin, klasik tedaviye göre peptik ülser perforasyonuna daha çok eğilim yarattığı öne sürüldü.

NSAID veya aspirinin, perforasyon nedeniyle gelişen mortaliteyi arttırmadığı fakat kortikosteroid tedavisinin arttırdığı ve bununda en önemli sebebinin sepsis gelişimi olduğu öne sürüldü (33).

Ancak, birbiriyle çelişkili sonuçları olan çalışmalar literatüre girmeye devam etmektedir. Oral kortikosteroid kullananlarla yapılan ve 1415 kişilik 65 yaşının üzerindeki popülasyonu içeren çalışmada (Tennessee Medicaid) kortikosteroid kullanımının ancak birlikte NSAID kullanıldığında peptik ülser insidansını arttırdığı öne sürüldü (34). Yine oldukça geniş kapsamlı ve yeni bir çalışmada, dermatit veya astma nedeniyle ayaktan kortikosteroid tedavisi gören 19.880 hastanın 60 günlük takibi sonucunda hastaneye yatmayı gerektiren üst GIS kanaması oluşması olasılığının çok düşük (10.000'de 2.8) olduğu, hatta daha önceden üst GIS kanaması öyküsü veya antikoagülan tedavisi altında olma risk faktörlerine sahip olanlarda dahi bu riskin %1'in altında olduğu, profilaktik antasit veya H₂ reseptör blokleri tedavisinin sadece bu grup hastalara verilmesi gerektiği öne sürülmüştür (35).

Kortikosteroidlerle ilgili, literatürdeki tek (!) endoskopik çalışma Okada ve ark. çalışmasıdır (36). Bu kontrolsüz, prospektif çalışmada, 25 primer patolojisi farklı ve kortikosteroid tedavisi planlanan hastaya tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 4. haftalarında endoskopi yapıldı. Sonuç olarak, %4 vakada gastrik ülser, %24'ünde gastrik erozyon, %8'inde gastroduodenal erozyon ve %8 hastada duodenal erozyon tespit edildi. Geri kalan %54 vaka, başlangıçtaki normal endoskopik görünümünü korudu. İlginç bir sonuç olarak da, hastanın semptomları ile endoskopik bulguların bir ilişkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır. Endoskopik olarak lezyon gösterilenie-

rin %82'sinde semptom yoktu ve endoskopik olarak lezyon gösterilmediği halde %21 vakanın semptomu vardı. Ayrıca lezyon gelişimi ile kortikosteroid dozu arasında bir ilişki bulunmadı. Ancak bu çalışmanın en önemli eksikliği ise primer patolojilerin farklılığı ve bunlara bağlı olabilecek ülserojenlik etkinin göz ardı edilmiş olmasıdır.

Görüldüğü gibi peptik ülser ve kortikosteroid tedavisi ilişkisini ideal olarak gösterebilmiş bir çalışma mevcut değildir.

Şimdi, kortikosteroid ve peptik ülser ilişkisini ortaya koyacak bir çalışmanın ne gibi özelliklere sahip olması gerektiği üzerinde duralım.

1. Kontrol grubu kalitesi en önemli faktörlerden biridir. Primer patoloji, yaş ve cinsiyet bakımından uygun kontrol grubu mutlaka gereklidir.

2. Tedaviye bağlı geliştiği düşünülen ülser vakaları ile popülasyonun doğal olarak ülser gelişimi insidansına bağlıların ayrımı gereklidir. Bunun yapılmasının tek yolunda, çalışma popülasyonunda peptik ülser gelişimi insidansı ve prevalansı değerlerinin önceden tespit edilmesidir. Farklı çalışmalara göre değişmekle birlikte, peptik ülser prevalansı Amerika Birleşik Devletleri toplumu geneli için %5-10 (32) arasında, insidans da %0.2 (37) olarak tespit edilmiştir. Eğer kortikosteroid kullanımı peptik ülser insidansını (mesela) 5 kat arttıracak olursa, kontrol grubunda 1 yıl sonra prevalans %5.2, tedavi grubunda ise %6 olacaktır. Aradaki %0.8 gibi küçük bir farkı anlamlı bulabilmek için büyük bir çalışma grubuna gerek vardır (38).

3. Gastrik ve duodenal ülser ayrımı yapılmalıdır. İnsidans hızı gastrik ülser için sadece %0.03 iken, duodenal ülser için %0.2 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi arada 10 kat kadar farklılık vardır ve kullanılan kortikosteroid gastrik ülser oluşumuna (mesela) yol açtığı halde duodenumu etkilemiyorsa, artan gastrik ülser insidansı, anatomik lokalizasyon yapılmaz ise gösterilemeyebilir. Ayrıca, eğer yapılacak çalışma gastrik ülser insidansındaki artışı tespit etmeye yönelik ise, çalışma grubunu, rakamın küçüklüğü nedeniyle büyük tutmak gerekecektir. Gastrik ülselerde 10 katlık bir artışı göstermek için 3700 deneklik çalışma grubu gereklidir (37).

4. Konvansiyonel kortikosteroid tedavisinden farklı özellikler taşıyan "Pulse" kortikosteroid tedavisinin de çok yaygın kullanım alanları ortaya çıkmıştır. Oldukça farklı etki ve belkide yan etki profiline sahip bu tedavi tekniğinin de ülser oluşturabilme özelliği yönünden ayrıca ele alınması gerekmektedir. Literatürde bu yönde bir çalışma mevcut değildir ve yapılmasına büyük gereksinim vardır.

Literatürde bu sıraladığımız özelliklerin tamamına sahip bir çalışma mevcut değildir. Ancak günümüz tıp dünyasında büyük çoğunluk kortikosteroid dozu arttırıldıkça peptik ülser insidansının arttığını kabul etmektedir (32).

Ayrıca son zamanlarda ülser etiopatogenezinin en popüler konularından biri olan Helikobakter pılori etkisi de göz önünde tutulmalıdır. Bu mikroorganizmanın kortikosteroid ve ülser ilişkisi üzerindeki etkisi hemen hiç araştırılmamıştır. Literatürde rastlayabildiğimiz tek çalışmada, kortikosteroid kullanımının H. pılori kolonizasyonunu arttırdığı ve bunun da kortikosteroide bağlı peptik ülser patogenezinde rolü olabileceği öne sürülmektedir (39).

Literatürden elde edilen bu bilgileri toparlayıp kesin bir sonuca ulaşmak mümkün olmasa da şu sonuçlar çıkarılabilir:

1. Kortikosteroid tedavisi planlandığında, hastanın primer patolojisi kesinlikle göz önünde bulunmalıdır. Mesela romatoid artritli, sirozlu, alkolik hepatitii, stroke ve şiddetli enfeksiyon vakalarında peptik ülser gelişim eğilimi vardır. Ancak ülseratif kolit ve deri hastalıklarında böyle bir eğilim gösterilmemiştir. Yani, bu son iki klinik tabloda kortikosteroid kullanılırken ülser profilaksisine gerek olmadığı düşünülmektedir (30).

2. Diğer bir durum da NSAİD ile kortikosteroidlerin birlikte kullanılmasıdır. Bu kombinasyonun peptik ülser insidansını arttırdığı bilinmektedir (34).

3. Farklı bir bakış açısı ile olaya yaklaşıldığında da değişik bir durum ortaya çıkmaktadır. Peptik ülser prevalansı, kortikosteroid kullanıldığında yaklaşık olarak %1'den %2'ye çıkmaktadır (27). %2 oldukça küçük bir orandır ve az sayıda hastayı korumak için gereksiz yere kalan %98'e proflaksi vermek ne kadar anlamlıdır, tartışılabilir. Ayrıca kortikosteroid tedavisi altında iken uygulanacak ülser profilaksisinin tipi ve etkinliği konusunda görüş birliği yoktur.

4. Son olarak kortikosteroid tedavisi altında iken hastada peptik ülser gelişir ise yaklaşım tarzı ne olacaktır? Bu durumda önerilen birlikte anti-ülser tedavisi vermektir. Eğer kanama veya perforasyon gelişirse yapılması gereken, hayatı tehdit etmemek koşulu ile kortikosteroid tedavisini kesmektir. Anektodal bir takım raporlarda ve en azından bir tane retrospektif çalışmada (40) ülser iyileşmesinin, kortikosteroid kesildikten sonra, kortikosteroid almayanlardan farksız bir şekilde gerçekleştiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- Ingle DJ, Sheppard R, Evans JS et al. A comparison of adrenal steroid diabetes and diabetes in the rat. *Endocrinology* 1945; 37:341-56.
- Turner FP. Peptic ulcer and pituitary adrenal system. *J Maine Med Assoc* 1951;42:170-3.
- Spiro HM, Reifenshtein RW, Gray SJ. The effect of adrenocorticotrophic hormone upon uropepsin excretion. *J Lab Clin Med* 1950; 35:899-910.
- Gray SJ, Benson JA, Reifenshtein RW, Spiro HM. Chronic stress and peptic ulcer. I. Effect of corticotropin (ACTH) and cortisone on gastric secretion. *JAMA* 1951; 147:1529-37.
- Higgins GA, Rider RD. Bleeding gastric ulcer requiring partial gastrectomy in a patient receiving cortisone. *Am Surg* 1953; 19:275-8.
- Evans KT. Peptic ulceration associated with prednisolone therapy. *Br J Radiol* 1958; 31:307-10.
- Brush BE, Block MA, Goeghagen T et al. The steroid-induced ulcer. *Arch Surg* 1957; 74:675-6.
- Kern F, Clark GM, Lukens JG. Peptic ulceration occurring during therapy for rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 1957;33:25-33.
- Kammerer WH, Freiberg RH, Rivelis AL. Peptic ulcer in rheumatoid patients on corticosteroid therapy; Clinical, experimental and radiologic study. *Arthritis Rheum* 1958; 1:122-14.
- Freiberg RH, Kammerer WH, Rivelis AL. Peptic ulcers in rheumatoid patients receiving corticosteroid therapy. *Radiology* 1958; 1:542-7.
- Spiro HM, Milles SS. Clinical and physiologic implications of the steroid induced peptic ulcer. *N Engl J Med* 1960; 263:286-94.
- Aubrey AD, Burns GP. Intravenous prednisolone and acetic acid on the antral phase of gastric secretion. *Arch Surg* 1972; 105:467-72.
- Heisler S, Kovacs EM. The possible role of histamine in the cortisone induced gastric acid hypersecretion of the guinea pig. *Br J Pharmacol* 1969; 35:4998-5009.
- Chaikof L, Janke WE, Peasars PC et al. Effects of prednisone and corticotropin on gastric secretion. *Arch Surg* 1961; 83:32-41.
- McGee LS, Blackburn J, Lance EM et al. The secretory response of the denervated gastric pouch to prolonged massive cortisone administration. *Surg Forum* 1958; 9:440-1.
- Plainos TC, Nikitopulu GK, Vukydis PK. The effect of triamcinolone and dexamethasone on gastric secretion and the excretion of uropepsin tested in dogs. *Gastroenterology* 1962;43:448-53.
- Villarea! R, Ganong WF, Gray SJ. Effect of adrenocorticotrophic hormone upon the gastric secretion of hydrochloric acid, pepsin, and electrolytes in the dog. *Am J Physiol* 1955; 183:485-90.
- Beck IT, Fletcher HW, McKenna RD et al. Effect of small and massive doses of prednisone on gastric secretory activity. *Gastroenterology* 1960; 38:740-9.
- Brodie DA, Marshall RW, Moreno OM. The effect of ulcerogenic drugs on gastric acidity in the rat with chronic fistula. *Gastroenterology* 1962; 43:675-9.
- Dragstedt LR, Ragins H, Dragstedt LR Jr et al. Stress and duodenal ulcer. *Ann Surg* 1956; 144:450-63.
- Wiederanders RE, Classen KL, Gobbel WG. The effect of cortisone and diet on the acid secretion of the Heidenhain pouch. *Surg Forum* 1958; 9:434-6.
- Welbourn RB, Code CF. Effect of cortisone and of adrenalectomy on secretion of gastric acid and on occurrence of gastric ulceration in the pylorus-ligated rat. *Gastroenterology* 1953; 23:356-62.

23. Domschke W, Domschke S, Classen M et al. Glucocorticoids and gastric secretion: The role cyclic adenosine-3, 5-monophosphate. *Gastroenterology* 1972; 63:252-6.
24. Menguy R, Masters YF. Effect of cortisone on mucoprotein secretion by gastric antrum of dogs: Pathogenesis of steroid ulcer. *Surgery* 1963; 54:19-27.
25. Cooke AR. Corticosteroids and peptic ulcer: Is there a relationship? *Am J Dig Dis* 1967; 12:534-9.
26. Cushman P. Glucocorticoids and the gastrointestinal tract: Current status. *Gut* 1970; 11:534-9.
27. Messer J, Reithman D, Sacks HS et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309:21-4.
28. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976; 294:473-9.
29. Marshall IF, King J, Langfitt TW. The complication of high-dose corticosteroid therapy in neurosurgical patients: a prospective study. *Ann Neurol* 1977; 1:201-3.
30. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983; 309:45-7.
31. Conn HO, Poynard T. Adrenocorticosteroid administration and peptic ulcer: a critical analysis. *J Chron Dis* 1985; 38:457-68.
32. Dayton MT, Kleckner SC, Brown DK. Peptic ulcer perforation associated with steroid use. *Arch Surg* 1987; 122:376-80.
33. Henry DA, Johnston A, Dobson A, Duggan J. Fatal peptic ulcer complications and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and, corticosteroids. *British Med J* 1987; 295:1227-29.
34. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: Role of non-steroid anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 1991; 114:735-40.
35. Carson JL, Schinnar R, Ellen S. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroid. *Am J Med* 1991; 91:223-8.
36. Okada M, Fuchkjami T, Uda M, Omae T et al. Adrenocorticosteroid therapy and gastrointestinal lesions. *Gastrointestinal Endoscopy* 1985; 31:188-90.
37. Grossman MI. Peptic ulcer definition and epidemiology. In: Rotter JL, Samloff IM, Rimoin DL eds. *Genetics and heterogeneity of common gastrointestinal disorders*. New York: Academic Press 1980; 21:9.
38. Kurata JH, Elashoff JD, Grossman MI. Inadequacy, of the literature on the relationship between drugs, ulcers, and gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1982; 82:373-82.
39. Pazzi P, La Corte R, Trevisani L, Sigh'molfi D, Scagliarini, Gamberini S, Gullini S. Does corticosteroid therapy facilitate *H pylori* (HP) gastric colonization in arthritic patients? *Gastroenterology Vol 102, No: 4, Part 2A144 A GA Abstracts*.
40. Gelber LH, Rooney PJ, McCarty DM. Healing of peptic ulcers during continuing anti-inflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. *J Clin Gastroenterology* 1981; 3:7-11.