

Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI<sup>1</sup>  
Dr. Yusuf YAZGAN<sup>2</sup>  
Dr. Zeki ÇANKIRI<sup>1</sup>  
Dr. Cihan TOP<sup>1</sup>  
Dr. Selim NALBANT<sup>1</sup>  
Dr. Eyüp BERDAN<sup>1</sup>  
Dr. Özcan KESKİN<sup>3</sup>  
Dr. Mehmet DANACI<sup>1</sup>

## GERİATRİK POPÜLASYONDA NON-STERÖİDAL ANTİ-İNFLAMATUAR İLAÇLARA BAĞLI OLAN VE OLMAYAN ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMALI OLGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

### COMPARISON OF THE NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUG INDUCED UPPER GASTROINTESTINAL TRACT BLEEDING VERSUS OTHER CAUSES IN ELDERLY PATIENTS

#### ÖZET

Geriatric hastalardaki nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan (NSAİİ +) ve kullanmayan (NSAİİ -) üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamalı hastalarda demografik özellikler, klinik ve laboratuvar prezentasyon, kan transfüzyonu ihtiyacı, kanamaya neden olan lezyon ve pragnoz bakımından fark olup olmadığını araştırmaktır. Ocak 2000-Ocak 2001 tarihleri arasında dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılan üst GİS kanamalı hastalardan (172 olgu) 65 yaşın üzerinde olan 92 hastanın dosyaları incelendi. Olgular NSAİİ (+) 50 olgu ve NSAİİ (-) 42 olgu olarak ikiye ayrıldı. Transfüzyon ihtiyacı hemoglobin düzeyi 10gr/dl üzerinde olacak şekilde belirlendi. İstatistik analiz için yüzde dağılım, Ki-kare ve T testi kullanıldı. Demografik, klinik ve laboratuvar parametreler NSAİİ (+) ve NSAİİ(-) gruplarında sırasıyla K/E: 0.72 ve 0.82, ortalama yaş: 76.9 ± 10.2, ve 76.8 ± 9.5, melena % 92, % 88, hematemez %24, %29, arteriyel kan basıncı 123±45 / 72±35 mmHg, 125±47 / 69±32 mmHg, nabız 88/dk, 90/ dk, Hb 9.8 gr /dl, 10.0 gr/dl, Hct %29, %30, üre 77 mg/dl, 66 mg/dl, transfüzyon ihtiyacı 2.5 ünite, 2.9 ünite, yattığı gün sayısı 5.8, 6.9, mortalite %8, %21, endoskopik olarak gastrik ülser/ gastrik erozyon 7/15 olgu, 5/12 olgu, duodenal ülser/duodenal erozyon 7/29, 8/ 7 olarak saptandı. Olguların %97'sine endoskopi yapılabilmıştır. Takip parametrelerinde gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Eşlik eden hastalıklar bakımından da ( hipertansiyon DM, KOAH, iskemik kalp hastalığı, malignite, konjestif kalp yetmezliği ) gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Yaşlı popülasyonda NSAİİ'a bağlı kanamalarda melena, daha düşük hemoglobin düzeyi, daha fazla transfüzyon ihtiyacı, daha fazla gastrik lezyon (ülser, erozyon) olmasına rağmen bu farklar NSAİİ (-) gruptan istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** GİS, Kanama, NSAİİ,

#### ABSTRACT

To compare the demographic characteristics, clinical and laboratory presentations, the need of blood transfusions, characteristics of endoscopic lesions and prognosis in NSAID induced upper gastrointestinal bleedings versus other causes of bleeding in the elderly. 92 of 172 patients records aged above 65 years and hospitalized between January 2000 to January 2001 in intensive care unit were enrolled to the study. Patients were grouped as NSAID (+) ( 50 patients, 54%) and NSAID(-) (42 patients, 46%). Levels below 10 gr/dl were determined as a criteria for blood transfusion. Statistical analysis were done by using Chi-square and T- test Demographic, clinical and laboratory parameters were F/M: 0.72 and 0.82, average age 76.9 ± 10.2, and 76.8 ± 9.5, melena 92 %, 88 %, he-matemesis 24%,29%,arterial blood pressure 123±45/72±35 mmHg, 125±47 / 69±32 mmHg, pulse 88 per minute, 90 per minute, Hb 9.8 gr /dl, 10.0 gr/dl, Hct 29%, 30%, urea 77 mg/dl, 66 mg/dl, requirement of blood transfusion 2.5 unite, 2.9 unite, length of hospital days 5.8, 6.9, mortality 8%, 21%, endoscopic diagnosis gastric ulcer / gastric erosions 7/15 case, 5/12 case, duodenal ulcer / duodenal erosions 7/29, 8 / 7 in NSAII (+) and NSAII (-) groups respectively. Endoscopic examination could be performed 97% of patients. There were no differences between two groups related to these parameters (P>0.05). Comorbid diseases such as hypertension, diabetes mellitus, ischemic heart disease, congestive heart failure and malignancies had similar distribution ranges each groups. Although between two groups by using the parameters such as low hemoglobin levels, more blood transfusion and more gastric lesion in NSAİİ (+) group than NSAİİ (-) group there were no significant differences.

Geliş: 11/03/2002

Kabul: 01/05/2002

<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İç Hastalıkları Servisi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Servisi, <sup>3</sup>Acil Servis

İletişim: Dr. Yaşar KÜÇÜKARDALI, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi 81327, Kadıköy İstanbul

Tel: 0 (216) 346 26 00/2863

e-mail: ykuc@turk.net

## GİRİŞ

NSAİİ osteoartrit ve romatoid artrit gibi kronik hastalıklar nedeniyle geriatrik grupta yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Dolayısıyla bu yaş grubundaki hastalarda ülserler ve gastrik erozyonların önemli bir kısmını da NSAİİ' lar oluşturmaktadır. Uzun dönem NSAİİ kullanan haftalardaki ülserler de genellikle hemoraji, perforasyon veya gastrik outlet obstrüksiyonu ile komplike olmaktadır (1,13,22). NSAİİ kullanan hastalar içinde GİS kanaması sık görülen bir komplikasyondur. Ancak NSAİİ kullanımına bağlı olan üst GİS kanamalarının diğer nedenlere bağlı kanamalara göre klinik seyir, laboratuvar prezentasyon, prognoz, transfüzyon ihtiyacı bakımından farklı özellikleri olup olmadığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Aspirinin yılda 2 litre kan kaybına sebep olabileceğinin gösterilmesi dikkat çekici bir gözlemdir ( 2). NSAİİ kullanan hastaların gastroenterolojiste ya da dahiliye uzmanına hangi sebeple başvurdukları merak konusu olmuş ve yapılan bir araştırmada NSAİİ kullanan hastaların daha sıklıkla anemi ile, NSAİİ kullanmayan hastaların ise 10 kat daha fazla ab-dominal ağrı ile başvurdukları gösterilmiştir (4).

Biz de bu çalışmamızda NSAİİ kullanan ve kullanmayan geriatrik hastalardaki GİS kanamalarında antesedan semptomlar, demografik özellikler, laboratuvar olarak prezentasyon, kan transfüzyonu, kanamaya neden olan lezyon ve prognoz bakımından fark olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Ocak 2000- Ocak 2001 tarihleri arasında dahiliye yoğun bakım ünitesine ve gastroenteroloji Servisi'ne yatırılan üst GİS kanamalı hastalardan (172 olgu) 65 yaşın üzerinde olan hastaların (92 olgu) dosyaları incelendi. İki günden fazla NSAİİ kullanımı öyküsü olan GİS kanamalı hastalar NSAİİ (+) (50 olgu), ve NSAİİ (-) üst GİS kanamalı olgular (42 olgu) olarak ikiye ayrıldı. Varise bağlı kanamalar çalışma dışı bırakılmıştır. Gruplar klinik, laboratuvar, tedavi , endoskopi incelemeleri ve prognoz bakımından karşılaştırıldı. Transfüzyon ihtiyacı hemoglobin düzeyi 10gr/dl üzerinde olacak şekilde belirlendi. İstatistik analiz için yüzde dağılım. Ki-kare ve T testi kullanıldı.

## BULGULAR

Demografik, klinik ve laboratuvar parametreler NSAİİ (+) ve NSAİİ(-) gruplarında sırasıyla K/E: 0.72 ve 0.82, ortalama yaş: 76.9 ± 10.2, ve 76.8 ± 9.5, melena % 92, % 88, hematemez %24, %29, arteriyel kan basıncı 123±45 / 72±35 mmHg, 125±47 / 69±32 mmHg, nabız 88/dk, 90/ dk, Hb 9.8 gr /di, 10.0 gr/dl, Hct %29, %30, üre 77 mg/dl, 66 mg/dl, transfüzyon ihtiyacı 2.5 ünite, 2.9 ünite, yattığı gün sayısı 5.8, 6.9 , mortalite %8, %21 , en-doskopik olarak gastrik ülser/gastrik erozyon 7/15 olgu, 5/12 olgu, duodenal ülser / duodenal erozyon 7/29, 8/ 7 olarak saptandı. Takip parametrelerinde gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Eş-

lik eden hastalıklar bakımından da (hipertansiyon DM, KOAH, iskemik kalp hastalığı, malignite, konjestif kalp yetmezliği) gruplar arasında fark yoktu (p>0.05).

## TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitemizde takip ettiğimiz GİS kanamalı olgularımızda (172 olgu) geriatrik popülasyonun (92 olgu, % 53) önemli bir yer tuttuğunu ,geriatrik grup içerisinde 50 olgunun aspirin ve/veya NSAİİ kullanmakta olduğu saptadık. Yaşlı popülasyonda analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı yaygın kullanım alanı olan NSAİİ 'ların gastrointestinal sistem toksisitesi ve özellikle hemoraji iyi bilinmektedir. NSAİİ 'lar araziidonik asitten prostoglandin oluşumunu sağlayan siklooksigenaz (COX) enzimini inhibe ederek etkili olurlar (18). COX'un iki formu tanımlanmıştır: COX-1 mide de ve hemen hemen bütün vücut organlarında, COX-2 normal fizyolojik durumlarda bulunmayıp, İnflamasyon alanında inflamatuvar hücrelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (8,15). COX-2'nin oluşturduğu prostog-landinler inflamasyona yol açarken, COX-1'in oluşturduğu pros-toglandinler gastrik homeostasisi ve mukozal bütünlüğü sağlamaktadır (24). NSAİİ'in zararlı etkilerinin COX-1 inhibisyonu ile olduğuna inanılmaktadır .

Tablo-1'de de gösterildiği gibi çalışmamızda hematemez, melena , kan basıncı , nabız, hemoglobin, hematokrit, üre, AST, ALT değerleri, transfüzyon ihtiyacı, ölüm oranları, gastrik ve duodenal ülser, erozyon oranları bakımından NSAİİ (+) ve (-) gruplarda anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Elde ettiğimiz sonuçlar başka bir çalışmada da gösterilmiş olduğu gibi NSAİİ kullanımı na bağlı kanamalı hastanın antesedan semptomlar, kan transfüzyonu ihtiyacı, cerrahi müdahale ihtiyacı bakımından diğer nedenli kanamalı hastalardan ayırt edilemeyeceği sonucu ile aynıdır (12). Bazı yazarlar bazı klinik ve laboratuvar özelliklerin NSAİİ'lara bağlı ülser ve hemorajiyi düşündürebileceğini ifade etmek te ve bunlar arasında H.pylori negatifliği (13), abdominal ağrıdan ziyade anemi (4), ilerlemiş yaş, gastrik antral lokalizasyon (2), NSAİİ kullanımı öyküsünü saymaktadırlar. NSAİİ 'ların neden olduğu ülserler daha ağrısızdır. Örneğin iki çalışmada NSAİİ kullanan hastalardaki ülserlerde %30,%38 olguda dispeptik yakınmalar varken, kullanmayanlarda %67, %69 oranında dispeptik yakınma saptanmıştır (21, 23). Bunun için değişik nedenler gösterilmiştir: NSAİİ 'ların analjezik olarak ülser ağrısını baskılama sı (3), ülser nedenine bakmaksızın yaşlı hastalarda ağrısız ülserlerin daha fazla görülmesi (7), ağrının ilk fark edildiğinde NSAİİ'in bırakılması (5) ve NSAİİ'ların antiplatelet aktiviteleri, belki daha önce asemptomatik olan ülserlerin kanamayla komplike olmasına ve erken tanıya neden olabilir.

NSAİİ kullanımından sonra endoskopik incelemede genellikle küçük gastrik erozyonlar ve fokal hemorajiler görülür. Duodenal ülserler de olabilmesine rağmen NSAİİ'ların genellikle gast-

Tablo-1 NSAİİ (+) ve NSAİİ (-) Üst GİS Kanamalı Olguların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (n:92)

Parametre	NSAİİ (+)	NSAİİ (-)	p
Hasta sayısı	50 (%54)	42 (%46)	
Kadın / Erkek	21/29 (0.72)	19/23 (0.82)	
Ortalama Yaş	76.93± 6.22	76.8±6.86	
Melana	46 (%92)	37 (%88)	
Hematemez	12 (%24)	12 (%29)	
Nabız vuru/dakika	88.04±14.16	90.87±16.45	0.3862
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	123.25±23.81	125.36±30.50	0.6529
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	72.5 ±11.50	69.39±16.81	0.3179
Hemoglobin (gr/dl)	9.84±2.50	10.08±2.77	0.6700
Hematokrit %	29.44±7.48	30.78±7.65	0.3985
Üre (mg/dl)	77.32±60.26	66.92±48.98	0.3641
AST (IU/L)	32.24±19.72	72.47±172.43	0.1400
ALT (IU/L)	28.66±22.69	42.66±32.34	0.078
Transfüzyon ihtiyacı (Ü)	2.53±1.10	2.92±1.69	0.3026
Yattığı Gün Sayısı	5.81±2.36	6.92±4.42	0.1590
Ölüm	4 (%8)	9 (%21)	0.065
Gastrik ülser / Gastrik Erozyon/Total	7/15/22 (%44)	5/12/17 (%40)	0.760
Duedonal Ülser /Duedonel Erozyon / Total	7/18 / 25 (%50)	8/7 /15 (% 35)	0.51
H2 Reseptör Blokeri	16 (%32) ,3 ölüm	20 (%48),8 ölüm	0.0547
Proton Pompası/ H2 Reseptör Blokeri	34 (%68) 1 ölüm	22 (%52 ) 1 ölüm	0.3256

rik antral ülserlere yol açtığı, düşük analjezik ve antipiretik dozda bile , klinik olarak önemli gastrik mukozal hasara yol açabileceği gösterilmiştir (2,6, 13, 11).

Bir çalışmada peptik ülser kanaması olan yaşlı hastaların %76'sının NSAİİ kullanmakta olduğu gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda 65 yaşın üzerinde GİS kanamalı 92 olgunun %54'ünde NSAİİ kullanım öyküsü olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde bu konu ile ilgili başka bir veriye ulaşamamıştır. Ancak Okçu'nun olgularında yaş ortalaması 47, aspirin bağlı kanama %23, NSAİİ'a bağlı kanama %10 olarak bildirilmiştir (16) . Yaş Ortalaması 50 olan Yıldız'ın çalışmasında ise NSAİİ'a bağlı kanama oranı % 15 olarak bildirilmiştir (25). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise yaş ortalaması 66 olan GİS kanamalı hastalarda, %66 oranında NSAİİ kullanımı öyküsü bildirilmiştir (17). Görüldüğü gibi yaş ortalaması arttıkça GİS kanamalarında NSAİİ 'lar daha fazla oranda sorumlu tutulmaktadır.

İster NSAİİ kullanımına bağlı , isterse diğer nedenlere bağlı GİS kanaması olsun hepsinin başlangıç değerlendirmesi aynıdır. Kanamanın şiddeti semptom, bulgular ve laboratuvar ile ortaya konur. Başdönmesi, senkop, göğüs ağrısı,melena, taşikardi ve pos-tural hipotansiyon önemli bulgulardandır. Nabız / sistolik kan basıncı oranından oluşan şok indeksinin 1 'in üzerinde olması hemoraji olgularında önemli bir parametredir. Bu oran NSAİİ (+) olgularımızda %5, (-) olgularda % 6.5 oranında 1'in üzerinde bulun-

muş, gruplar arasında fark bulunmamıştır. Bu bulguyla grupların hemodinamik prezentasyonlarının benzer olduğunu söyleyebiliriz. Üre ve kreatinin yüksekliği olması böbrek yetmezliği olduğunu gösterir. NSAİİ 'ların kendilerinin de nefrotoksik etkileri tabloyu ağırlaştırabilir (20). GİS kanaması olan bir hastada BUN / kreatinin > 20/1 ise büyük olasılıkla kanamaya bağlı retansiyon söz konusudur(19).

Aspirin ya da NSAİİ kullanan hastalarda endoskopik ya da cerrahi tedavi uygulanacaksa kanama riski artmış olur. Uzun dönem NSAİİ kullanan hastalarda ülserden kanama riski 4-7 kat artmıştır (10). Benzer şekilde gaitada gizli kan pozitifliğinin en sık rastlanan sebebi aspirin ve diğer NSAİİ kullanımındır (9).

Sadece inflamasyonun inhibe edilmesi ve gastrik toksisitenin azaltılması ihtiyacı selektif COX-2 inhibitörü NSAİİ'ların geliştirilmesine yol açmıştır (14). GİS kanamalı olgularımız içerisinde COX-2 inhibitörü NSAİİ 'kırba bağlı GİS kanamalı olguya rastlanmamıştır. Spesifik COX-2 inhibitörlerinin klinik etkinliklerine ve tolerabilitelerine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Artritte selekoksible uzun süreli güvenilirlik çalışmasında ( Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study; CLASS) altı aylık süreyle maksimum terapötik dozlarda seiekoksib kullanıldığında karşılaştırıldığı standart terapötik dozlardaki NSAİİ'lara (ibuprofen, diklofenak) göre düşük insidanda üst Gİ komplikasyona neden olduğu saptanmıştır(26).

Sonuç olarak yaşlı hastalarda NSAİİ'lerin yol açtığı GİS kanamaları ile diğer nedenlere bağlı kanamalar arasında klinik ve laboratuvar prezentasyon, demografik özellikler, kan transfüzyonu ihtiyacı, kanamaya neden olan lezyon ve prognoz bakımından anlamlı bir fark saptanmadı.

#### KAYNAKLAR

1. Brooks PM Day RO: Nonsteroidal antiinflammatory - differences and similarities. *N Eng J Med* 1991 ;324: 1716-1725
2. Butts JH , Barthel JS , Moore RA : Clinical spectrum of the upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Natural history, symptomatology, and significance. *Am J Med* 1991 ;324: 1716-1725.
3. Clich D, Banerjee AK, Ostick G: Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Aging* 1984;13: 120-123.
4. Collins AJ, Davies J, Dixon ASJ : Contrasting presentation and findings between patients with rheumatic complaints taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and a general population referred for endoscopy. *Br J Rheumatol* 1986;25:50-53.
5. Cryer B: Non-steroidal antiinflammatory drugs and gastrointestinal disease. In Feldman M, Sleisenger MH, Scarschmid BF (eds): *Sleisenger and Fortran's Gastrointestinal and liver diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management* cd 6. Philadelphia: WB Saunders.1998.pp 343-357.
6. Fries JF, Williams CA, Bloch DA: Non steroidal anti-inflammatory drug- associated gastropathy: Incidence and risk factor models. *AmJMed* 1991 ;91: 213-222.
7. Griffin MR: Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104: 23 -29.
8. Hayllar J, Bjarnason I : NSAIDs, Cox -2 Inhibitors , and the gut. *Lancet* 1995;346:521-522.
9. Hollender D: Gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994;96:274-281.
10. Isenberg JI, Mc Quaid KR: Acid- peptic disorders. In Yamada T (ed): *Textbook of Gastroenterology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1991,pp 1241-1339.
11. Lanza FL, Codisotti JR, Nelson EB: An endoscopic comparison of gastroduodenal injury with over the counter doses of ketoprofen and acetaminophen. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1051-1054.
12. László A, Kelly JP , Kaufman DE; Clinical aspects of upper gastrointestinal bleeding associated with the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs . *Am J Gastroenterol* 1998; 93:721-725.
13. Lichtenstein DR , Syngal S, Wolfe MM : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract: The double - edged sword . *Arthritis Rheum* 1995; 38:5-18.
14. Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K: Cyclooxygenase-2 inhibitors: A new class of anti- inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25 : 363-372.
15. Masferrer JL,Zwefiel BS, Manning PT: Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic . *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3228-3232.
16. Okçu N.Onuk MD, Akarsu E, Gündoğdu M, Tekin SB, Kiki I: Akut üst gastrointestinal sistem kanamalarında Endoskopi sonuçlarımız ve predispozan faktörler. *Gastroenteroloji* 1996;7:44.
17. Paspalis GA.Matrella H, Kapsoritakis. A.Leontithis C,Papanikolaou N, Chlouverakis GJ, Kouromalis E: An epidemiological study of acute upper gastrointestinal bleeding in Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (11): 1215-20.
18. Fennisi E: Building a better aspirin. *Science* 1998;280:1191-1192
19. Sanaka M, Kuyama Y. Nishinakagawa S: Age-specific diagnosis values of the blood urea nitrogen/ creatinine ratio in distinguishing upper from lower gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1998;26: 151-152.
20. Sandler DP: Non aspirin nonsteroidal antiinflammatory drug use and chronic renal disease risk. In Bach PH, Gregg NJ, Wilks MF (eds) *Nephrotoxicity: Mechanisms, Early Diagnosis, and Therapeutic management*. New York, Dekker,1991,pp 73-77.
21. Shallcross TM , Heatley RV: Effect of non -steroidal anti-inflammatory drugs on dyspeptic symptoms. *BMJ* 1990;300: 368-369.
22. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs: A randomized ,double - blind, placebo - controlled trial. *Ann intern Med* 1995;123:241-249.
23. Skander MP.Ryan FP: Non steroidal antiinflammatory drugs and pain free peptic ulceration in the elderly. *BMJ* 1988;297: 833-834
24. Smith WL: The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J* 1989;259 :315-324
25. Yıldız M, Sarıçam T, Balibaşa K, Baysal Çağlar, Erenoğlu G: Gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastaların Tanı ve tedavilerinin değerlendirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi* 1992; 14: 57-63.
26. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL: Osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and NSAIDs. *JAMA* 2000;284: 1247-1255.