

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURUMLARI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

COX-2 SPESİFİK İNHİBİTÖRLERİN
MİDE GEÇİRGENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİ:
PLASEBO VE İBUPROFEN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

T 91809

Uzmanlık Tezi
DR. MELTEM EKENEL

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. EROL AVŞAR

İSTANBUL-2000

TEŐEKKÜR

Bu alıŐma Mayıs-Aralık 2000 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında ve Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır. Tez seçiminde bana yön veren Doç. Dr. Erol Avşar'a, çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Nurdan Tözün'e ve Doç. Dr. NeŐe İmeryüz'e, spektrofotometrik ölçümlerde bana büyük yardımları olan Doç. Dr. Gonca Haklar ve Dr. Meral Yüksel'e, ayrıca bu çalışmanın gerçekleŐmesinde katkıları olan tüm uzman, asistan, intörn ve stajyer arkadaşlarıma teŐekkür ederim.

Eğitimim süresince, hastalara olan insancıl yaklaŐımları, her koşulda bizimle paylaŐtıkları deneyimleri ve hoŐgörüleri ile yetiŐmemde büyük katkıları olan ve bana emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki bütün hocalarıma teŐekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

NSAİ.....	Nonsteroidal Antienflamatuar İlaç
COX.....	Cyclooxygenase
PG.....	Prostaglandin
GI SCORE.....	Gastrointestinal Standardized Calculator of Risks for Events
MUCOSA.....	Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assesment
EGF.....	Epidermal Growth Factor
HETE.....	5-Hydroperoxyeicosatetraenoic acid
LPS.....	Lipopolysaccaride
IL.....	Interleukin
IC50.....	Enzim aktivesinin %50 sini inhibe eden konsantrasyon
TXB2.....	ThromboxaneB2
FDA.....	Food and Drug Administration
PEG.....	Polyethylene glycol
EDTA.....	Ethylenediaminetetraasetik asit
DTPA.....	Diethylenetriaminopentaasetat
HPLC.....	High-pressure Liquid Chromatography
ÜSYE.....	Üst solunum Yolu Enfeksiyonu
Kb.....	kilobase

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
SONUÇLAR.....	29
TARTIŞMA.....	33
ÖZET.....	38
SUMMARY.....	39
KAYNAKLAR.....	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAİ'lar), enflamatuar eklem hastalıklarında ve kas-iskelet sistemi yaralanmalarında sıkça kullanılan ajanlardır. Dünyada, günde 30 milyondan fazla insanın NSAİ kullandığı tahmin edilmektedir (1,2). Bu ilaçların yaygın kullanımına bağlı olarak, gastrointestinal toksisiteleri de gün geçtikçe artmaktadır. Gastrointestinal kanama ve perforasyonlar NSAİ tedavisine bağlı gelişen ciddi komplikasyonlardır. Amerika Birleşik Devletlerinde, NSAİ'lara bağlı ölümlerin her yıl 10.000-20.000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının çok daha fazlasının ise gelişen komplikasyonlardan dolayı interne edildiği bilinmektedir (3). Bu nedenlerle NSAİ'lar önemli bir sağlık ve sosyo-ekonomik problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

NSAİ'ların neden olduğu bu yan etkileri azaltmak amacıyla, sükralfat, histamin₂ reseptör antagonistleri, prostaglandin analogları, proton pompa inhibitörleri gibi bir çok ajanın tedavide birlikte kullanılması denenmiştir. Bu tedavilerle birlikte duodenal ülser insidansı düşmüş fakat, gastrik ülser insidansı sadece prostaglandin analogu olan misoprostolün tedavide beraber kullanılmasıyla önemli ölçüde azalmıştır. Ancak misoprostolün, ishal, karın ağrısı gibi istenmeyen yan etkileri ve tedaviye getirdiği ek masraflar, bu ilacın kullanımını kısıtlamıştır. Diğer yandan NSAİ'ların güvenilirliklerini arttırmak için, enterik kaplı, rektal, topikal formüller ve kombine ajanlar (Athrotec, Naprotec) gibi değişik formüller geliştirilmiştir. Fakat bu girişimlerin hiç biri de gastrointestinal toksisiteyi tam olarak gidermemiştir (4).

İki farklı cox izoenziminin keşfiyle birlikte, daha güvenilir NSAİ geliştirme çalışmaları başlatılmıştır. Cox-1, mide mukozası, böbrekler, trombositler gibi bir çok dokuda fizyolojik fonksiyonları sağlayan 'koruyucu' enzim olarak görev yapmaktadır. Buna karşın cox-2'nin ise enflamasyonda, mitogeneze ve sinyal iletiminde rol oynadığı düşünülmektedir. NSAİ'ların antienflamatuar etkilerinin cox-2 inhibisyonu ile, gastrik ülserasyon gibi diğer yan etkilerinin ise cox-1 inhibisyonu ile ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (5).

Cox-2 inhibitörleriyle yapılan faz II ve faz III çalışmalarda, endoskopik olarak plasebo ile benzer oranlarda mukozal erozyon yaptıkları gösterilmiştir (6-15).

Endoskopi, NSAİ'lara bağlı gelişen gastrik hasarı göstermede basit ve yararlı bir araç olmakla birlikte geniş kitleleri taramada pratik değildir. Sindirim sisteminde mukoza hasarını gösteren ve endoskopiye ihtiyaç göstermeden yapılan diğer bir inceleme yöntemi de geçirgenlik testleridir. Sukroz geçirgenlik testi de sadece mide mukoza geçirgenliğini derecelendirebilen bir testtir. Yapılan çalışmalarda NSAİ'ların, insanlarda sukroz geçirgenliğini, mide mukoza hasarıyla doğru orantılı olarak arttırdığı gösterilmiştir (16-21).

Bu çalışmanın amacı da, cox-2 inhibitörü kullanan sağlıklı gönüllülerde, mide mukoza hasarını sukroz geçirgenlik testiyle ölçmek, elde edilen verileri bir NSAİ olan ibuprofen ve plasebo ile karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

NSAİ kullanımı sonucu gelişen gastrointestinal hasar:

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı ve neden oldukları gastrointestinal hasar, sırasıyla üç büyük kategoride sınıflandırılabilir.

- 1- Yanma, hazımsızlık, karın ağrısı gibi semptomlar
- 2- Endoskopik veya radyolojik çalışmalarda görülen mukozal erozyonlar, ülserler
- 3- Kanama veya perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar (2).

Gastrointestinal yan etkilerden bahsederken, endoskopik ülserler ile kanama ve perforasyon gibi ciddi komplikasyonları birbirinden ayırmak gerekir. Endoskopik ülserler, NSAİ kullananlarda çok sıktır ve tanımlandıkları şekillere göre ülser görülme sıklığı %80 lere kadar çıkabilir. Bu ülserler genelde semptomsuzdur ve kendiliğinden iyileşebilir. Tedaviye devam edenlerde ise yeniden gelişebilir. Bu nedenle endoskopik olarak kanıtlanmış mukozal hasar, semptomsuz da olabilir veya semptomu olan hastalarda herhangi bir lezyon görülmeyebilir. Aynı şekilde, kanama gibi ciddi komplikasyonlar önceden herhangi bir semptom veya mukozal hasar görülmeksizin de gelişebilir (2).

Endoskopik olarak tespit edilen ülserlerin klinik önemi açık değildir. Çünkü klinik çalışmalarda endoskopik ülser insidansında azalma, gastrointestinal komplikasyonlarda azalmaya eşlik etmemiştir (2). Ancak uzun dönem NSAİ tedavisi alan hastalarda, peptik ülser prevalansı %25 civarındadır. Gastrik ülser riski, duodenal ülser riskinden biraz daha fazladır. Gastrik ülser, hastaların %15 in de görülürken duodenal ülser hastaların % 10 nun da görülmüştür (3).

Yapılan bir meta-analizde 1990-1999 yılları arasında NSAİ kullanımı ve ciddi gastrointestinal komplikasyonlarla ilgili epidemiolojik çalışmalar taranmıştır. Bu çalışmada NSAİ kullanımına bağlı üst gastrointestinal sistem kanamalarının relatif riski 3.8 olarak bulunmuştur. İlerlemiş yaş, peptik ülser hikayesi ve erkek olmak gibi faktörlerin bu riski artırdığı gösterilmiştir

(22). Kanama gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlara zamanla adaptasyon geliştiği söylenebilir, bu çalışmada kanama riski, tedavi boyunca devam etmiş ve tedavi kesildikten sonra eski düzeyine dönmüştür. Farklı NSAİ kullanımına göre bu risk değişmekle birlikte, kullanılan günlük doz olarak karşılaştırıldığında bu farkın azaldığı gözlenmiştir.

NSAİ tedavisinde en sık rastlanan gastrointestinal yan etki dispepsidir. Görülme sıklığı hasta grubuna, ilaca ve çalışma düzenine göre %50 lere kadar çıkabilir. Ancak dispepsi sıklığı ve şiddeti endoskopik lezyonlarla veya kanama ile korelasyon göstermez (1,2).

Gastrointestinal yan etkilerin önceden uyarıcı güvenilir işaretleri olmadığı için, ciddi komplikasyonların gelişebileceği hastalarda, risk faktörleri belirlenmiştir. Bunlar; ileri yaş, yüksek NSAİ dozu, peptik ülser ve kanama öyküsünün bulunması, beraberinde antikoagülan veya kortikosteroid kullanımıdır (2,5,23).

GI SCORE (Gastrointestinal, Standardized Calculator of Risks for Events), puanlama sistemine dayanan yeni bir risk belirleyici sistemdir. Bu sistemde hastaların 6 farklı soruya (yaş, sağlık değerlendirilmesi, romatoid artrit veya osteoartrit tanısı, prednizon alma zamanı, önceden geçirilmiş GI kanama veya NSAİ kullanımına bağlı yan etkiler) verdiği cevaplar numaralandırılarak toplanır. Böylece hastanın risk profili oluşturulur. Bu basit yöntem, doktorlara NSAİ tedavisinde daha doğru stratejiler belirlemede yol gösterici olur (2).

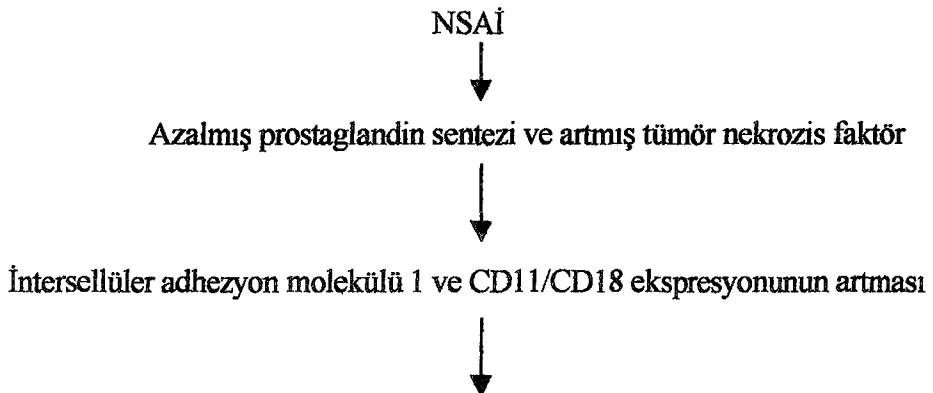
NSAİ kullanımı sonucu oluşan mukozal hasarın patofizyolojisi:

NSAİ'lara bağlı gastroduodenal hasar patogeneğinde topikal hasardan ve bu ilaçların sistemik etkilerinden bahsedilebilir. Mukozal hasar öncelikli olarak bu ilaçların topikal etkileriyle başlatılır. NSAİ'ların büyük çoğunluğu ayrışma sabiti pK_a 3-5 arasında değişen zayıf organik asitlerdir. Mide sıvısının güçlü asidik ortamında ($pH < 2.5$) non-iyonize halde bulunurlar. Böylece gastrik lümeninden hücre zarını geçerek, hücre içindeki yüksek pH nedeniyle iyonize hale dönüştükleri yüzeysel epitel hücrelerin içine yerleşirler. İyonize hale dönüştükten sonra hücre içinde

kalır ve daha fazla hidrojen iyonu tutulmasına neden olurlar. Hücre içinde yüksek konsantrasyona ulaşan ilaç, hücre hasarını başlatır. NSAİ'lar gastrik mukusun hidrofobitesini de azaltarak endojen gastrik asidin ve pepsinin yüzey epitel hasarını arttırlar. Bunlara ek olarak, topikal hasar indirek mekanizmalarla da oluşmaktadır. Örneğin, sulindak, asidik olmayan bir ön ilaçtır. Bu ilaç alındıktan sonra aktif metaboliti olan sulindak sülfata dönüşerek safraya salgılanır. Daha sonra aktif NSAİ metaboliti, duodeno-gastrik reflü sonucu midedeki mukozal hasarı başlatır (23,5).

Topikal hasarın, mukozal erozyonu başlattığı düşünülse de, klinik olarak önemli gastrik ve duodenal ülserlerin ortaya çıkmasında prostaglandin sentezinin azalmasının rol oynadığı bilinmektedir. Topikal mukoza hasarını önleyebilmek için geliştirilen enterik kaplı aspirin preparatlarının parenteral veya rektal yoldan verilmesi de ülser gelişimini önleyememiştir. Hatta 30mg kadar az bir aspirin dozunun bile gastrik mukozada prostaglandin sentezini baskıladığı gösterilmiştir (5).

NSAİ'lar prostaglandin sentezini azalttığı için, münin ve bikarbonat salgısını azaltarak mukozal bariyer fonksiyonunu bozar ve mukozal proliferasyonunu azaltırlar. Prostaglandin aynı zamanda fizyolojik olarak asit sekresyonunu düzenleyen en önemli lokal faktördür. Prostaglandin sentezinin azalmasıyla birlikte, NSAİ'lar hem mukozal bariyeri bozmuş olur, hem de asit sekresyonunu arttırlar. Mukozal kan akımı da büyük ölçüde prostaglandinler tarafından ayarlandığı için, NSAİ kullananlarda mukozal kan akımının azalması sürpriz değildir. Mukozal kan akımında azalma, nötrofillerin ve trombositlerin mikrodamarları tıkanmasıyla ortaya çıkmaktadır (23,24).



Artmış nötrofil- endotel yapışıklığı



Azalmış mukozal kan akımı ve oksijen radikallerinin ve proteazların ortama salınımı

NSAİ kullanımı sonucu gelişen gastroduodenal ülserlerin tedavisi:

NSAİ kullanımı bırakıldıktan sonra gelişen akut ülserin tedavisi için, sukralfat veya diğer asit sekresyonunu önleyici ilaçların kullanılabileceği düşünülmüştür. Sukrozun bir alüminyum tuzu olan sukralfat, NSAİ kullanımı ile ilgili veya ilgisiz oluşan duodenal ülserlerin tedavisinde H₂ reseptör blokerleri kadar etkili olduğu görülmüştür. Fakat NSAİ kullanımına bağlı gelişen gastrik ülserlerin tedavisinde ve önlenmesinde etkinliği kanıtlanmamıştır (5,25).

Prostaglandinler de NSAİ'lara bağlı gastroduodenal hasarı önlemede etkilidir. Fakat tedavideki yerleri henüz çok net değildir. Hawkey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, misoprostol (200mgx4) ve omeprazolün (20mgx1 ve 40mgx1), NSAİ tedavisi almaya devam eden hastalarda gastroduodenal ülserleri iyileştirme oranları karşılaştırılmıştır. Sekiz haftalık bir tedaviden sonra, duodenal ülser oranı, omeprazol alan her iki grupta %89 ve misoprostol grubunda %77 oranında azalmıştır. Gastrik ülseri olan hastalarda ise iyileşme oranı 40mg omeprazol alan grupta %80, 20mg omeprazol alan grupta %87 ve misoprostol alan grupta ise %73 olarak gerçekleşmiştir. Görüldüğü gibi hem duodenal hem de gastrik ülserlerde omeprazol ile elde edilen başarı oranları daha yüksektir (5,25).

H₂ reseptör blokerlerinin tedavideki yerini belirlemek için değişik çalışmalar yapılmıştır. NSAİ tedavisi bittikten sonra, H₂ blokerlerinin 6-12 hafta süreyle kullanımları sonucunda gastrik ülserin iyileşme oranı ortalama olarak %75, duodenal ülserin iyileşme oranı ise %87 olarak bulunmuştur. O' Laughlin ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği başka bir çalışmada NSAİ kullanımına devam edildiği durumlarda, ülser iyileşmesinin daha çok ülser boyutu ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Wallen'in yaptığı ve omeprazol ile ranitidinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise, gastroduodenal ülserlerin iyileşme oranı omeprazol ile daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmalar

NSAİ kullanımını bırakan hastalarda proton pompa inhibitörlerinin, gastroduodenal ülserleri iyileştirmede H₂ reseptör blokerlerine göre daha etkili olduğunu göstermiştir (5,25).

NSAİ kullanımına devam eden hastalarda proton pompa inhibitörleri gibi misoprostolün de etkili olduğu bulunmuştur. Yeni yapılan MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complication Outcomes Safety Assessment) adlı çalışmada misoprostol (200mgx4) plasebo ile karşılaştırılmış ve misoprostol alan grupta NSAİ kullanımı ile gelişen ülserlerin tüm komplikasyonlarında %40 oranında bir azalma gösterilmiştir. Bu nedenle misoprostol, gastroduodenal ülserlerin önlenmesinde FDA (Federal Drug Administration) tarafından onaylanmış tek ilaçtır (5,25).

Prostaglandin metabolizması ve biyolojik önemi:

Siklooksijenaz (COX) veya prostaglandin H₂ sentaz (PGHS), araşidonik asitten prostaglandin biyosentezinin ilk iki basamağını katalize eden anahtar enzimdir. İlk olarak 1976 yılında saflaştırılmış ve 1988 yılında klonlanmıştır (26). Cox enziminin siklooksijenaz ve peroksidaz olmak üzere iki farklı katalitik bölgesi vardır (27,28). Araşidonik asit önce cox bölümünde prostaglandin G₂ (PGG₂)'ye oksitlenir, daha sonra da peroksidaz bölümünde prostaglandin H₂ (PGH₂)'ye indirgenir. Bundan sonra hücre içinde biyolojik önemi olan PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂, TXA₂ gibi prostanoidlere dönüşür (4,26-30). Prostaglandinler normalde dokularda serbest halde bulunmazlar fakat, uygun uyarılara cevap olarak sentezlenir ve ortama salınırlar (30).

Sağlıklı insanlarda prostaglandinlerin çok geniş fizyolojik fonksiyonları vardır. Bunların arasında gastrointestinal sistemi koruma (PGE₂ ve PGI₂), renal kan akımını ayarlama (PGE₂ ve PGI₂), vasküler kan akımını ayarlama (PGI₂ ve TXA₂), rahim fonksiyonları, embriyo implantasyonu ve doğum (PGF₂), uyku ve uyanıklık döngüsü (PGD₂) ve son olarak da vücut ısısının (PGE₂) ayarlanması sayılabilir (27,4). PGE₂ enflamatuvar cevapta ve ateşin oluşmasında rol oynayan en önemli prostaglandindir (27,29). Yine cox-2 tarafından üretilen PGE₂ kronik

enflamasyonlarda, lenfosit ve sitotoksik T hücre proliferasyonu, lenfosit göçü gibi bir takım hücresel fonksiyonları baskılayarak, antiinflamatuar rol oynar (30).

COX-1 tarafından üretilen prostaglandinlerin gastrik mukozadaki biyolojik etkileri şunlardır:

- Bazal hücrelerin gastrik asit üretimini inhibe etmek
- Bazal hücrelerin bikarbonat sekresyonunu arttırmak
- Bazal hücrelerin gastrik mukus üretimini arttırmak
- Asit üretimi sırasında gastrik kan akımını arttırmak
- Bazal hücrelerdeki RNA ve protein sentezini arttırarak bu hücrelerin lümenine doğru göçünü ve hasarlı epitelin onarımını hızlandırmak (30).

Cox-2 inhibitörleri:

1990 yılına kadar prostanoit biyosentezinde hız ayarlayıcı basamağın, öncü substrat olan araşidonik asidin ortamda bulunan konsantrasyonu ile ilgili olduğu düşünülüyordu (28). Fakat Dr. Philip Needleman ve arkadaşları, laboratuvarlarında yaptıkları deneylerde, farelerdeki cox proteinin bakteriyel endotoxinlere maruz kaldığında artış gösterdiğini, buna karşılık glukokortikoidlerle işlem gördüğünde ise cox protein düzeylerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (28,31,32). Yine başka bir çalışmada, makrofajlardaki cox aktivitesi, glukokortikoid ve deksametazon ile inhibe edilmiştir. Ancak bu ilaçların, bazal şartlarda üretilen prostaglandin düzeylerine etkisinin olmadığı görülmüştür (27). Daha sonraları bu gözlemlerden yola çıkarak, farklı genler tarafından üretilen değişik cox kaynaklarının olabileceği ileri sürülmüştür (27,28,31). Bu hipotezin doğruluğu, 1991 yılında bir çok laboratuvar tarafından cox aktivitesi olan ikinci bir genin tanımlanmasıyla kanıtlanmıştır (4,26,27,31). Cox-1 geni ile benzer dizilişler gösteren bu yeni ürün, cox-2 olarak adlandırılmıştır.

Cox enziminin cox-1 ve cox-2 olmak üzere iki farklı izoenziminin olduğu fark edildikten sonra, NSAİ'lerin antiinflamatuar ve gastro-toksik etkilerinin ayrılabilmesi ümidi doğmuştur

(33). Şu anda elimizde bulunan bir çok NSAİ, hem cox-1'i hem de cox-2'yi bloke etmektedir. Yeni çıkan bileşimlerin özellikle cox-2'yi inhibe ederek NSAİ'ların antienflamatuar etkisini korurken, daha az gastrointestinal yan etkiye neden olacağı tahmin edilmektedir (4,27).

Her ne kadar prostaglandin regülasyonu akut olarak araşidonik asit salınımı ve fosfolipaz aktivasyonu ile regüle olsada, esas net prostanoid üretimi cox ekspresyonu ile sağlanmaktadır. Sitokinler, büyüme faktörleri gibi araşidonik asit salınımını stimüle eden bir çok ajan, aynı zamanda cox-2 transkripsiyonunu da stimüle etmekte ve cox-2 indüklendikten hemen sonra, hücre en yüksek prostanoid üretim kapasitesine ulaşmaktadır (28).

COX-1 ve COX-2'nin moleküler biyolojisi:

Cox-1 ve cox-2 genleri sırasıyla kromozom 9 ve kromozom 1 üzerinde bulunmaktadır (34). Cox-1 ve cox-2'nin arasındaki farklılıklar gen dizilişlerinde açıkça görülmektedir. İki izoformun gen yapıları, cox-2'nin indüklenebilir erken bir gen, cox-1'in ise sürekli eksprese edilen bir gen olduğunu göstermiştir. Cox-2 geni 8.3kb küçük ve erken bir gen iken, cox-1 22kb daha büyük bir gendir. İki izoformun gen dizilişlerindeki farklılıklar şunlardır:

- 1- Translasyon başlama yeri ve sinyal peptidi cox-1'de 1 ve 2 nolu exonlarda bulunurken , cox-2 de tek bir exona sıkıştırılmıştır.
- 2- Cox-2'deki intronlar, cox-1'deki intronlardan daha küçüktür.
- 3- Cox-2'de TATA kutucuğu ve birtakım transkripsiyonel birimler bulunmaktadır. Bu bölgeler proenflamatuar mediatörler tarafından aktive olabilir (27).

Cox-2'de birçok instabil diziliş bulunmaktadır. Bu da cox-2'nin çok çabuk yıkıldığını ve yarı ömrünün kısa olduğunu göstermektedir (27,28,34). Bu iki izoenzimin gen ürünleri de farklılıklar göstermektedir. Cox-2 (indüklenebilir enzim) RNA'sı 4.5kb, cox-1 enzim RNA'sı ise 2.8kb büyüklüğündedir (26).

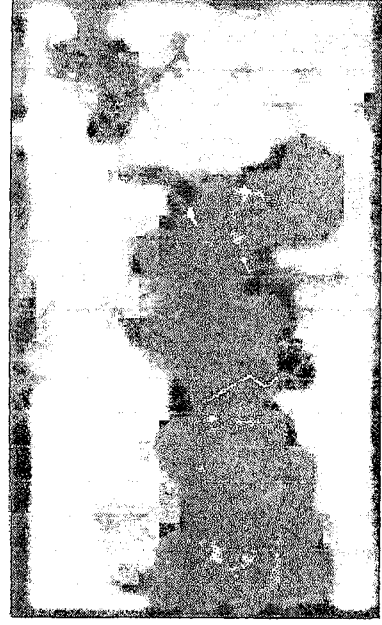
Cox-1 ve Cox-2'nin biyokimyasal ve kristal yapısı:

Gravita ve arkadaşlarının geliştirdiği cox-2 enziminin üç boyutlu kristal yapısı, onun fonksiyonel rolüne yeni anlayışlar getirmiştir (31). Cox-2 molekülü birbirinden bağımsız üç adet katlanabilir birimden oluşmaktadır (27,31). Bunlar:

1-EGF (Epidermal Growth Factor) benzer bölge

2-Zara bağlanan bölge

3-Enzimatik bölgedir (şekil1) (32).



Şekil 1. Cox-2 molekülü kaynak (32).

Enzimatik alan içinde iki tane katalitik bölge (sıklooksijenaz[cox]ve peroksidaz) bulunmaktadır (27,28). Aktif cox bölgesi, amino asit dizisinin oluşturduğu, üst tarafı keskin bir virajla sonlanan hidrofobik bir tünelden oluşmaktadır (şekil 2) (32). Cox-2 ve cox-1 yapı olarak ve katalitik aktivite olarak birbirlerine benzemektedir (26). Her iki izoformun da biyosentetik aktivitesi aspirin ve diğer NSAİ'larla inhibe olabilmektedir. Aspirin, enzimin peroksidaz aktivitesini etkilemeksizin, cox aktivitesini geri dönüşümsüz olarak asetillemektedir. Buna karşın diğer NSAİ'lar, örneğin ibuprofen veya indomethacin enzimin aktif bölgesi için substrat olan araşidonik asit ile yarışarak, geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak enzimi inhibe ederler (26).

Her iki izoformun da moleküler ağırlığı 71K ve benzer uzunluktadır (yaklaşık 600 amino asit ve bunların %63 benzer dizilişindedir) (26,27). Cox-1 ve cox-2'nin üç boyutlu yapıları üst üste getirildiğinde, substratın bağlandığı yeri oluşturan bölge, katalitik bölge, ve bunun hemen

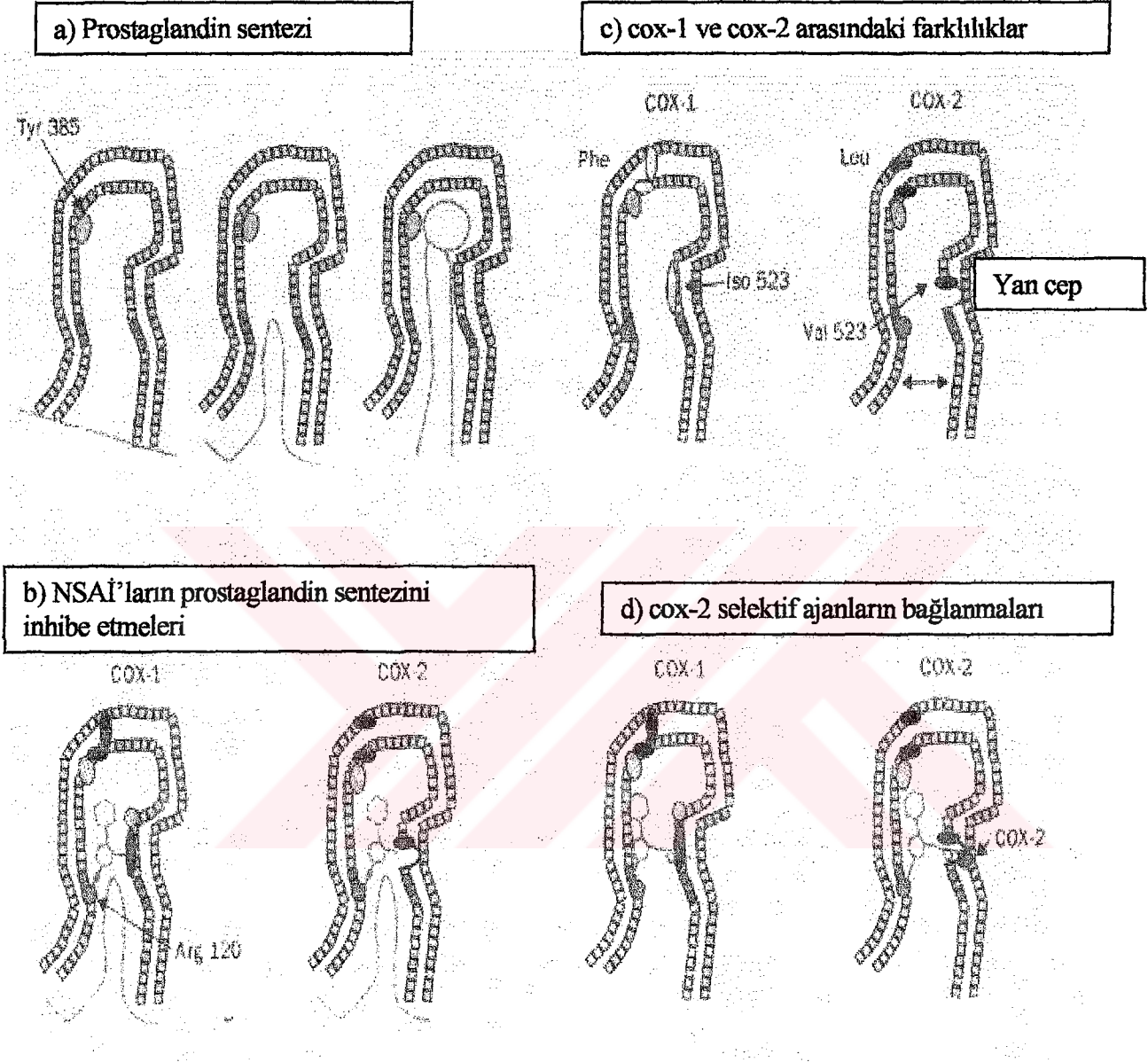
yanındaki bölgeler, iki küçük değişiklik dışında hep aynıdır (26). Cox-1'deki izolösin, cox-2'de 434 ve 523 pozisyonundaki valin ile yer değiştirmiştir (26,28,32).

Bu yapısal benzerliğe rağmen, iki izoformun substrat ve inhibitör seçiciliği arasında biyokimyasal farklılıklar bulunmaktadır (26). Örneğin cox-2, cox-1 ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda yağ asidini substrat olarak kullanabilir. Ayrıca aspirin, cox-2'yi ser-530 üzerinden asetile ettiğinde, cox-2 araşidonik asidi 15 HETE'ye (5-Hydroperoxy eicosatetraenoic asit) oksitlemeye devam ederken, benzer şekilde cox-1 asetile edildiğinde, enzim, araşidonik asidi substrat olarak kullanamaz (26).

Bunun yanı sıra her iki izoformu inhibe eden ajanlar da farklılıklar göstermektedir (26). Enzimin iki izoformu arasındaki bu seçiciliğin nedeni izolösin/valin değişiminden kaynaklanmaktadır. Bu iddianın dayanağı cox-2 seçici ilaçlarla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Cox molekülünün 523 pozisyonundaki izolösin/valin dönüşümü, cox-2 seçici ilaçların bu yeni oluşan bölgeye bağlanmasına ve PGH₂ oluşumunu inhibe etmelerine neden olur. Molekülün 523 pozisyonundaki valin'nin daha küçük olmasından dolayı cox-2'yi inhibe eden ilaçlar kolaylıkla bu yeni oluşan cepçiğe sığabilirler. Cox-2 seçici ilaçlar 120 pozisyonundaki arginine bağlanmazlar. Buraya daha çok araşidonik asidin karboksilik asidi veya seçici olmayan NSAİ'ların karboksilik asitleri hidrojen bağı ile bağlanırlar (26,32). Cox-1 inhibisyonu ani oluşan ve geri dönüşümlü bir bağlanmayken, cox-2 inhibisyonu daha çok zamana bağlıdır. Seçiciliğin oluşması için 15-30 dakika geçebilir ve oluşan bağlanma geri dönüşümsüzdür (32,35).

Cox-2'de 434 pozisyonundaki diğer valin, yan cepçiğin açılmasına katkıda bulunur. Aynı zamanda bu değişiklik cox-2'nin substrat seçiciliğini de kontrol eder. Bu bölge asetile edilebilen ser-530'a yakındır. Valin'nin küçük boyutundan dolayı buraya daha fazla substrat girer. Cox-2 asetile edildiği zaman araşidonik asidin, asetilenmiş ser-530'un yanından geçerek katalitik bölgeye ulaşması kolaylaşır (26).

İki izoform arasındaki bir diğer çarpıcı farklılık ise cox-2'de, cox-1'in N terminalindeki 17 amino asit dizisinin olmaması ve C terminaline 18 aminoasit ilave edilmesidir. Bu da aynı bölgelerin cox-1 ve cox-2'de farklı numaralandırılmasına neden olmaktadır. Örneğin asetile edilebilen serin cox-1'de 530 pozisyonundayken, cox-2'de 516 pozisyonundadır (26,34). Cox-2'ye eklenen C terminalindeki amino asitlerden son 4 aminoasitin dizilişi cox-1 ile aynıdır ve her iki enzimde de endoplazmik retikulumun zarına yapışmak için sinyal oluşturur. Fakat cox-2, endoplazmik retikulumun zarına yapıştığı gibi aynı zamanda nükleer zara da bağlanabilir. Cox-1 ise sadece endoplazmik retikulumun zarında bulunur. Farklı lokalizasyonlarda olmalarının nedeni C terminalindeki amino asit dizilişinin farklılığından kaynaklanabilir. Yeni yayınlanan raporlar, cox-2'nin nükleer zara da yerleşmesi nedeniyle, prostaglandinlerin nükleer reseptörlerle etkileşerek gen ekspresyonunu değiştirebileceği olasılığını ortaya atmıştır (34).



Şekil 2. Prostaglandin sentezi ve cox-1, cox-2 inhibisyonu kaynak (32).

- Prostaglandin sentezinin başlangıcı
- Standart NSAİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe etmek için arginin 120'e bağlanmaları ve cox tünelinin blokajı
- Cox-1 ve cox-2 arasındaki farklılıklar
- Spesifik cox-2 blokajı

Cox-1 ve cox-2'nin lokalizasyonu ve ekspresyonu:

Cox-1 izoformu hemen hemen her dokuda ve sabit oranlarda bulunurken, özellikle midede, trombositlerde, vasküler endotelde ve böbrekteki toplayıcı sistemlerde çok yüksek oranlarda eksprese edilmektedir (4,29,34,). Gastrointestinal sistemde genelde cox-1 hakimiyeti olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda sıçanların yüzeysel mukus hücrelerinde ve insan ince barsağında cox-2 izoformu da tespit edilmiştir (27). Normal şartlar altında hücrelerde cox-2 aktivitesi bulunmazken, bakteriyel lipopolisakkaritler (LPS), sitokinler (IL-1, IL-2, IL-8) ve TNF α gibi uyarılardan sonra makrofajlarda, monositlerde, sinoviyal hücrelerde, kondrositlerde, fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde saatler içinde cox-2 düzeyleri artabilir (4,27,34,36,37). Buna karşılık, antienflamatuar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13) ve kortikosteroidler de cox-2 düzeylerini saatler içinde düşürebilir (4,34). Cox-2 aktivitesi indüklendikten sonra 80 kat artabilirken, cox-1 aktivitesi bu uyarılardan pek fazla etkilenmez veya en fazla 4 kat artış gösterebilir (4,27). Cox-2 izoformunun enflamatuar olaylara cevap olarak arttığını gösteren en iyi kanıt, bu izoformun glukokortikoidlerle inhibe olmasıdır. Ancak glukokortikoidlerin cox-1 ekspresyonu üzerine herhangi bir etkisi bulunamamıştır (4).

Cox-2'nin fizyolojik önemi:

Cox-1 ve cox-2 geni tahrip edilmiş, enzimatik aktivitesi ve mRNA proteini olmayan farelerle yapılan çalışmalar ilginç sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Cox-1 geni tahrip edilmiş farelerde beklenildiği gibi ne gastro-duodenal ülser, ne de böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmiştir. Bu da prostaglandinlerin yokluğunda onların yerini alan başka hücre koruyucu mekanizmaların olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde cox-2 geni tahrip edilmiş farelerde, deneysel olarak oluşturulan enflamasyona yanıt alınmıştır. Dişi farelerde ovülasyon gerçekleşmemiştir. Ayrıca doğumdan sonra cox-2 geni tahrip edilmiş farelerde ise ciddi gelişimsel böbrek bozuklukları ortaya çıkmıştır (26,38).

Önceleri cox-2'nin sadece patolojik prostaglandinleri ürettiği düşünülse de, yapılan bu çalışmaların ışığında, cox-2'nin önemli fizyolojik fonksiyonları da katalizlediği görülmüştür. Böbrek korteksinde bulunan cox-2'nin renin salımını uyardığı (26-28,34), ovülasyon indüksiyonunda ve doğumun başlamasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (26,28). Pankreasta bazal şartlarda baskın izoform olmasına rağmen esas önemi bilinmemektedir (26). Akciğerlerde makrofaj ve mast hücrelerinde ve musküler arterlerin düz kas hücrelerinde bulunan cox-2'nin pulmoner fizyolojideki önemi araştırılmaktadır (28). Yine yapılan çalışmalarda cox-2'nin sıçan beyinde baskın izoform olduğu, insan beyinde ise daha çok limbik sistemde ve kortekste eksprese edildiği bulunmuştur (26-28,34). Kemik metabolizmasında ise cox-2 izoformunun rolü tam olarak bilinmemektedir. Bütün bu fizyolojik işlemlerin yanı sıra, cox-2'nin doku tamirinde de önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. Örneğin miyokard enfarktüsü geçiren hastaların kas hücrelerinde (28), gastrik ülserlerin hemen çevresindeki dokularda (28,39), osteoartriti ve romatoid artriti olan hastaların sinoviyal dokularında cox-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (40). Bu iddiaları destekleyen bir başka gözlem de, kültürde IL-1 ile işlem gören idiopatik akciğer fibrozisli hastalardan alınmış akciğer fibroblastlarında, cox-2 düzeylerinde bir artışın görülmemesidir (28). Bunlardan başka kanserde ve anjiogenezde de önemli rolleri olduğunu gösteren kesin kanıtlar bulunmaktadır (26,28,34).

Cox-2 seçiciliğinin değerlendirilmesi:

Cox-1 ve cox-2 izoformlarının tanımlanmasından sonra NSAİ'ların, bu iki izoformu hangi dereceye kadar inhibe ettiklerini değerlendirebilen, bir çok in vitro ölçüm geliştirilmiştir. İnhibe edici aktiviteler 'IC₅₀' değeri ile ifade edilmektedir. IC₅₀ değeri, enzimin % 50 aktivitesinin inhibe edildiği konsantrasyon anlamına gelmektedir. Selektivite indeksi ise, cox-2 için olan IC₅₀ değerinin cox-1 için olan IC₅₀ değerine oranı olarak ifade edilmiştir (IC₅₀ cox-2 /IC₅₀ cox-1). Düşük bir cox2/cox-1 oranı, o ajanın cox-2 için selektif olduğunu gösterir. Eğer IC₅₀ cox-2/IC₅₀ cox-1 oranı

bire eşit ise kullanılan NSAİ'ların hem cox-1 hem de cox-2 için benzer etkisi vardır. Yüksek IC_{50} cox-2/ IC_{50} cox-1 oranı, o ajanın cox-1 için cox-2'den daha fazla selektif olduğunu gösterir (4,27,29-32).

Değişik test sistemleri şaşırtıcı farklılıklar ortaya koyan bir çok IC_{50} değerleri ve oranları geliştirmiştir. Bu farklılığın nedeni de test sistemine bağlı olarak deneysel şartların değişmesidir. Bunların arasında enzimlerin kaynağı (insan veya hayvan), kullanılan hücre sistemi, enzim metodunun hazırlanışı, cox-2 indükleyici ajan (lipopolysaccharide [LPS], IL-1 veya diğer sitokinler) ayrıca substrat olarak kullanılan araşidonik asidin kaynağı ve konsantrasyonu, inkübasyon süresi ve ortamdaki protein konsantrasyonu sayılabilir. Görüldüğü üzere bir çok farklı in vitro test ölçümleri kullanmak ve kullanılan test sistemlerine göre de farklı IC_{50} değerleri ve IC_{50} cox-2/ IC_{50} cox-1 oranları elde etmek mümkündür. Sonuç olarak IC_{50} değerleri ve oranlarının karşılaştırılması ancak aynı sistemde test edilmişse mümkün olmaktadır. İnsan tüm kan ölçümlerinden elde edilen sonuçlar, hayvan enzimlerinin kullanıldığı yapay sistemlerden elde edilen sonuçlardan her zaman daha güvenilirdir. Aynı zamanda in vitro sistemlerden elde edilen IC_{50} değerleri plazma konsantrasyonlarıyla karşılaştırılmamalıdır. Çünkü bir çok durumda ilaçların plazma proteinlerine bağlanmaları in vitro sistemlerde göz önüne alınmamaktadır. Bu kuralın tek istisnası insan tüm kan ölçümleridir. Çünkü tüm kan içindeki plazma proteinleri, NSAİ'ların in vivo karşılıklı etkileşimlerine iyi bir örnek oluşturmaktadır (27,41).

Cox-2 inhibitörlerinin etki mekanizması ile ilgili uluslararası bir toplantıda Patrignani ve arkadaşlarının geliştirdikleri insan tüm kan ölçüm sistemlerinin, şimdiye kadar cox-1 ve cox-2 inhibisyonunu değerlendirmek için kullanılan ölçümler içerisinde en iyisi olduğu kabul edilmiştir (27) (tablo 1). İnsan tüm kan ölçümlerinde, dolaşımda bulunan monositlerde, LPS'lerin neden olduğu PGE_2 üretimi cox-2 aktivitesinin bir ölçümü olarak gösterilir. Bazal şartlarda kan hücrelerinde cox-2 bulunmamaktadır. Bu nedenle ortama ilave edilen LPS cox-2 ekspresyonunu indükler. Serum tromboksan B_2 (TXB_2) ise başlıca trombositlerden sentezlenir. Trombositlerde

çekirdek bulunmadığı için cox-2 indüksiyonu gerçekleşmez. Bu nedenle kan pıhtılaşmasından sonra ölçülen serum TXB₂ düzeyi, cox-1 aktivitesinin en iyi göstergesidir (27).

Her ne kadar dolaşımda bulunan monositlerde, LPS'in neden olduğu PGE₂ üretimi cox-2 aktivitesinin bir ölçümü olarak gösterilse de, McAdam ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, cox-1'in de bu artıştan sorumlu olduğu gösterilmiştir (42).

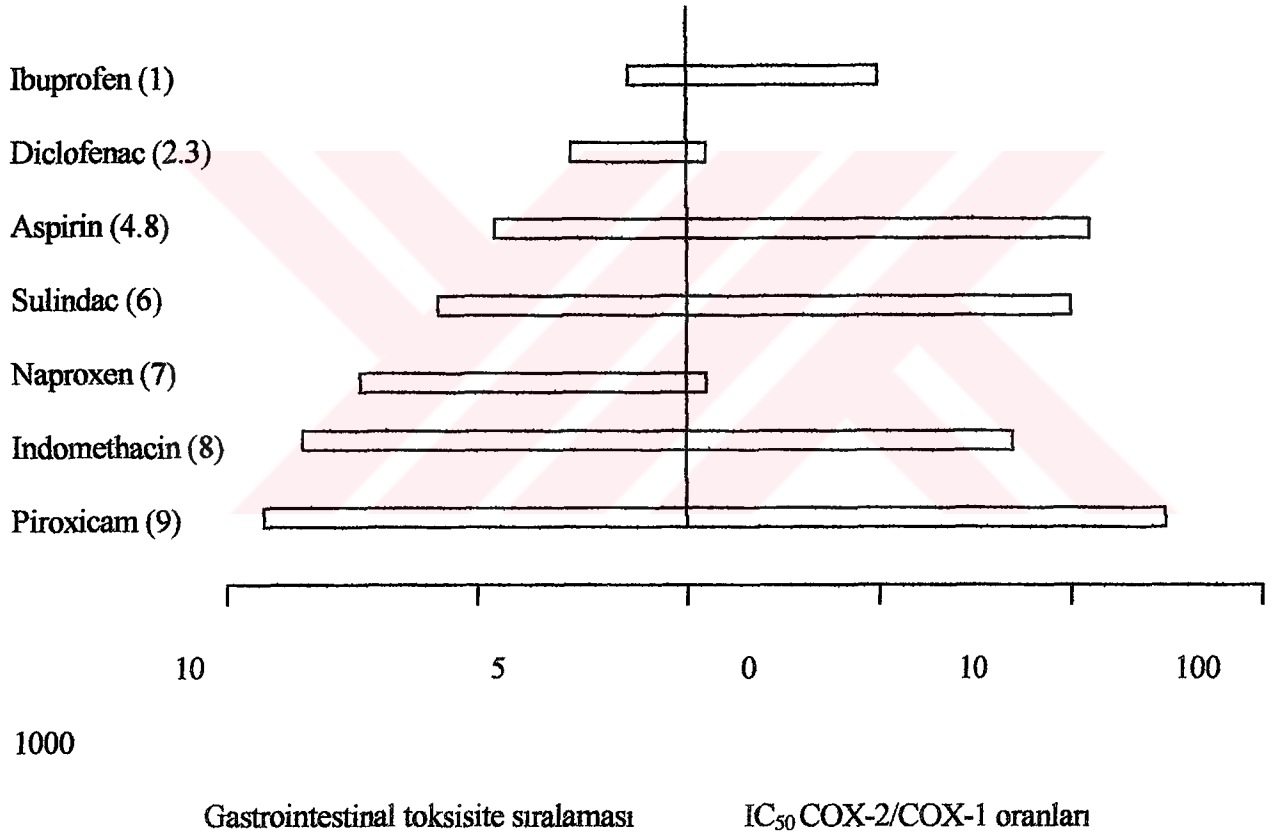


Tablo 1. İnsan tüm kan ölçüm sistemlerinde değişik NSAİ'lerin cox-1 ve cox-2 (IC₅₀)'yi farklı oranlarda inhibisyonu. IC₅₀ oranları µmol/l olarak ifade edilmiştir (41).

Patrignani et al

	Cox-1	Cox-2	Ratio
Flurbiprofen	0.9	0.9	1.0
Naproxen	15.6	27.8	1.8
Ibuprofen	9.2	18.3	2
Piroxicam	2.86	0.93	0.3
Indomethacin	0.53	0.28	0.5
6-MNA	278	187	0.7
Nimesulid	9.2	0.52	0.06
Meloxicam	4.8	0.43	0.09

Meta-analiz sonuçlarına dayanılarak ortaya çıkarılan gastrointestinal güvenilirlik profilleri, cox-2/cox-1 oranları ile karşılaştırıldığında tam bir tutarlılık göstermeyebilir (şekil 3). Buna rağmen cox-2 seçiciliğinin, artmış gastrointestinal güvenilirlik profili ile orantılı olduğu söylenebilir. Örneğin ibuprofen ve naproxen gibi cox-2/cox-1 oranı düşük ilaçlar, piroxicam gibi cox-2/cox-1 oranı daha büyük ilaçlarla karşılaştırıldığında, daha az gastrointestinal irritasyona neden olurlar (29).



Şekil 3. NSAİ'lerin gastrointestinal toksisite ve cox selektivitelerinin karşılaştırılması kaynak (29).

IC₅₀ COX-2/COX-1 oranları Vane ve Botting'in araştırmalarından alınmıştır.

Cox-2'yi ağırlıklı olarak inhibe eden etodolac, nabumetone, meloxicam ile yapılan çalışmalarda, gastrointestinal sistem hasarı diğer NSAİ'lara oranla daha az bulunmuştur (30,43-44). Bu ilaçların cox-2 seçiciliği cox-1'e oranla 3-10 kat daha fazladır (16). Piyasaya yeni çıkan oldukça yüksek cox-2 seçiciliğine sahip inhibitörler vardır. Bunlardan bir tanesi de, 1998 yılında romatoid artrit ve osteoartrit kullanımında FDA tarafından onay almış olan celecoxibdir. İnsan enzimleri kullanılarak yapılan in vitro ölçümde, celecoxibin IC_{50} cox-1 değeri $15\mu M$ ve IC_{50} cox-2 değeri $0.04\mu M$ olarak bulunmuştur. Bu da celecoxibin, cox-2 için cox-1'e oranla 375 kat daha fazla seçici olduğunu göstermektedir ($IC_{50}cox-2/IC_{50}cox-1$ oranı Pennig ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır) (29).

Geçirgenlik testleri:

Geçirgenlik testleri, çölyak, enflamatuvar barsak hastalığı, barsak enfeksiyonları gibi gastrointestinal sistem hastalıklarını taramada ve tedaviye yanıtı araştırmada kullanılan non-invaziv testlerdir. İlk kez 1967 de Fordtran ince barsak geçirgenliğini tayin etme fikrini geliştirmiştir. Daha sonra 1974 yılında Menzies ince barsak geçirgenliği tayininde oligosakkaritlerin test maddesi olarak kullanımı ve oral olarak alınan bu maddelerin idrarla atılım ilkelerini formüle etmiştir (45).

İnce barsak geçirgenliğini ölçmede önceleri tek başına değişik polyethylene glycol (PEG) maddeleri, Cr 51 ile işaretlenmiş ethylenediaminetetraasetik asit ($51 Cr -EDTA$) ve $99m Tc$ -diethylenetriaminopentaacetat ($99m Tc-DTPA$) kullanılmış, fakat test sonuçları ince barsak geçirgenliği dışında premukozal ve postmukozal gibi faktörlerin değişikliğinden de etkilenmiştir. Bu nedenle ince barsak geçirgenliği için daha spesifik bir indeks olan test maddelerinin farklı oranlarda idrarla atılım formülü geliştirilmiştir. Bu amaçla bir disakkarit (laktuloz) ve monosakkarit (L-rhamnoz veya mannitol) beraber kullanılmıştır. Tüm premukozal ve postmukozal faktörler bu iki test maddesinin idrarla atılımını eşit oranda etkilediği için, farklı 5 saatlik idrarla atılım oranları (laktuloz /L-rhamnoz) bu faktörlerden etkilenmemektedir. Örneğin, mannitol

emilimi daha çok barsak yüzey alanıyla ilgili iken, laktuloz emilimi ise epitel 'tight junction' daki değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle laktuloz/mannitol oranı ince barsak geçirgenliğini gösteren en iyi yöntem olarak düşünülmüştür (45).

Normalde ince barsak, geçirgenlik testlerinde kullanılan bu test maddelerine karşı geçirgen değildir. Geçirgenlik, mukoza düzenliliğinin ve vilus yapısının bozulduğu durumlarda söz konusudur. Mukozal düzenliliğin bozulduğu bölümlerdeki yüzeyel epitelden emilen bu maddeler, sistemik dolaşıma geçtikten sonra metabolizma olamadıkları için bozulmamış bir şekilde idrarla atılırlar (45).

Laktuloz ve 51 Cr-EDTA birlikte verildiklerinde ince barsaktan emilimleri eşittir. Fakat laktuloz kolonik bakteriler tarafından yıkıldığı için, 24 saatlik idrarda laktulozdan daha az 51 Cr-EDTA atılımı kolonik permeabilite için bir gösterge olabilir (45).

Daha sonraları laktuloz ile aynı moleküler büyüklüğe sahip olan sukrozun, gastrik geçirgenliği ölçmede kullanılabileceği gösterilmiştir (16-17,21). Sukroz, ince barsak treitz bağının distalinde olgun epitellerin fırçası membranındaki hidrolize edici sukraz-isomaltaz enzimiyle monosakkaritlerine parçalanır (şekil 4). Sukroz, sukraz-isomaltaz enzimiyle glukoz ve fruktoza ayrıldıktan sonra, glukoz Na^+K^+ ATPaz bağlı taşıyıcı sistem ile aktif olarak emilir. Fruktoz ise, fruktoz taşıyıcı sistem ile Na^+K^+ ATPazdan bağımsız bir şekilde emilmektedir (46-47). Normalde sağlıklı gastrik epitel disakkaritlerin geçirgenliğine izin vermez. Ancak herhangi bir hasarda sukroz gastrik epitelden geçerek metabolizma olmadan idrarla atılabilir (16-17).

Sukroz geçirgenliği, aspirin ve alkol kullanımı sonrası oluşan akut hasarda, NSAİ ve kortikosteroid kullanımında, alkolik sirozda, asemptomatik H.pylori enfeksiyonunda, gastrik hasarı göstermek için kullanılmıştır (16-21,48-50).

Sutherland ve arkadaşları sukroz testlerinin endoskopik mukozal hasarı tahmin edebileceğini öne sürmüşlerdir. NSAİ kullanan 187 hastanın endoskopik değerlendirmesinde, artmış sukroz geçirgenliğinin ağır gastritle ve gastrik ülserlerle ilgili olduğu fakat hafif gastritte ve duodenal

ülserlerle ilgili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hafif gastriti, duodeniti ve ağır gastriti tespit etme yüzdesi sırasıyla %16, %29 ve %84'dür. Çift kontrastlı baryum testiyle, endoskopi karşılaştırıldığında radyolojik tekniklerin, endoskopik olarak gösterilmiş ülserlerin %80- %85'ini tespit ettiği bulunmuştur. Bu değerler de sukroz geçirgenliği ile gösterilen değerlere yakındır. Hafif gastritler klinik olarak önemli olmadığı için testin bu konuda hassas olmaması aslında bir avantaj sayılabilir (16).

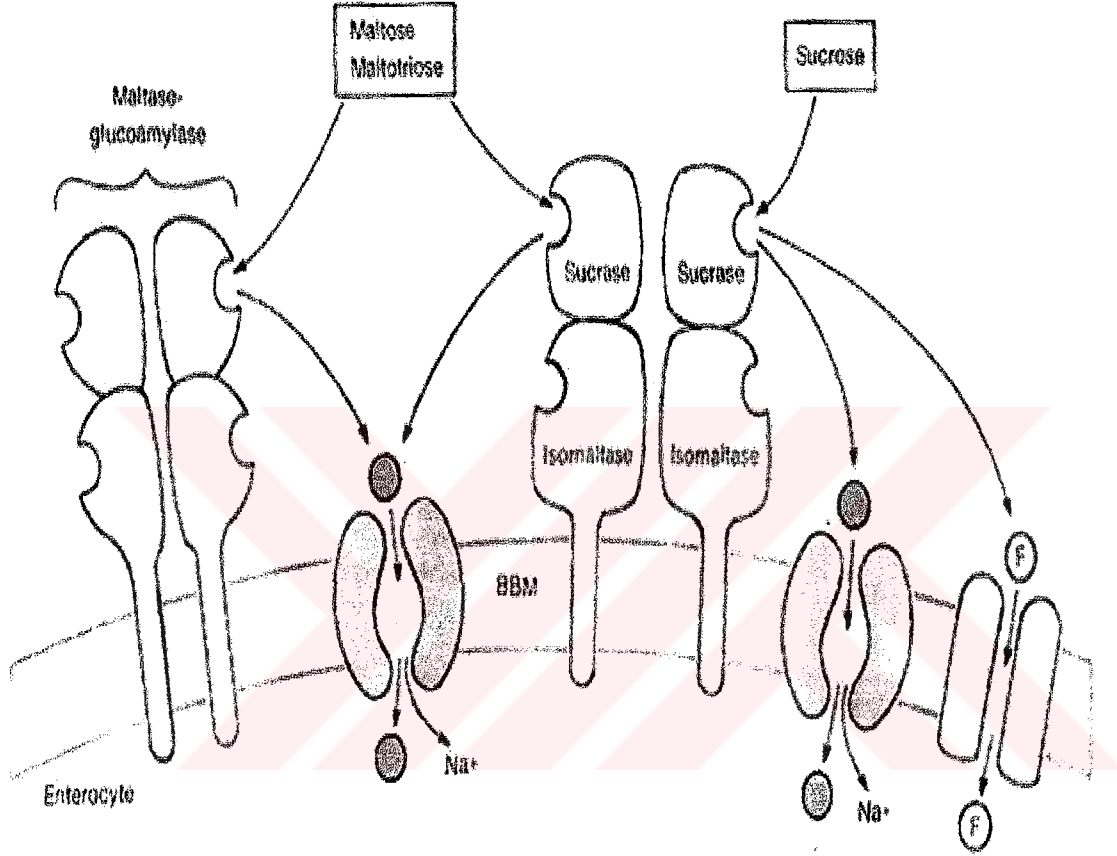
Woods ve arkadaşları, sukroz geçirgenlik testinden başka evan mavisini, insanlarda aspirinin neden olduğu akut gastrointestinal hasarı gösteren bir yöntem olarak kullanmışlardır (51).

Emilimdeki artışın muhtemel mekanizmasının parasellüler geçirgenlikteki artış olduğu sanılmaktadır (şekil 5). Parasellüler geçirgenlikteki artış, aşağıda belirtilen yollardan birisiyle olmaktadır.

1- 'Tight-junction' bariyerinin bozulması

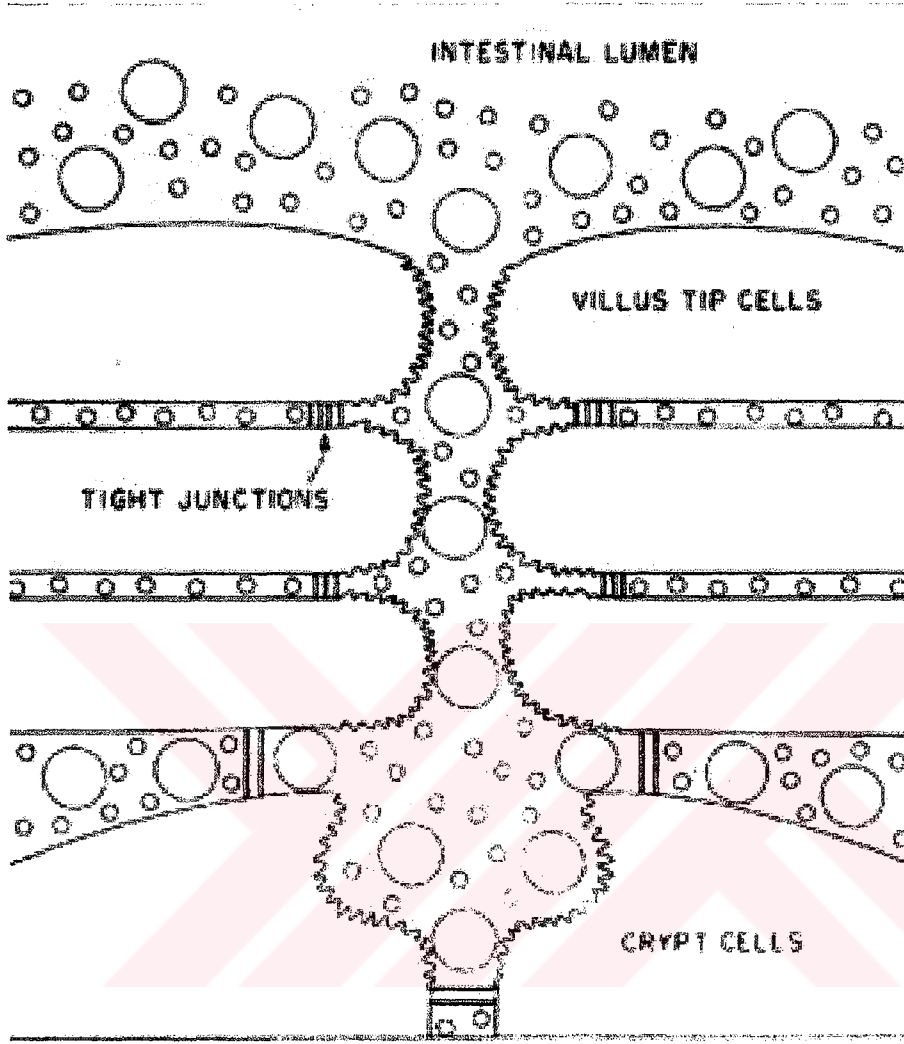
2- Epitel yenilenmesi olmaksızın hücre nekrozunun neden olduğu erozyon, ülser gibi büyük epitel defektleri (52).

Parasellüler geçirgenlikten başka, araşidonik asit metabolizmasının ürünleri, nöronlar tarafından üretilen biyoaktif bileşimler, mukozal mast hücre ürünleri, enfeksiyon durumunda ortamda toplanan bağışıklık hücreleri de epitel geçirgenliğini etkileyen lokal faktörler arasında sayılabilir (52).



Şekil 4. Disakkaritlerin ince barsakta yıkımı ve emilimi kaynak (47).

Sukroz, sukroz-izomaltoz enziminin sukroz kısmı ile yıkılmakta ve monosakkaritleri taşıyıcı sistemle emilmektedir.



Şekil 5. İnce barsakta parasellüler geçirgenlik modeli kaynak (52).

PEG 400, Cr 51, EDTA ve laktuloz gibi disakkaritlerin ince barsak epitelini, parasellüler aralıktan geçtiği düşünülmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu:

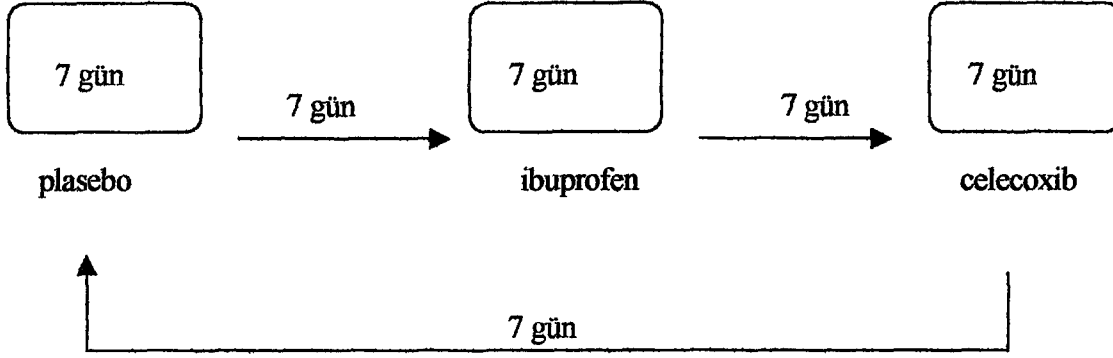
Mayıs 2000 de Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümünde başlanan bu çalışma, celecoxib 100mg günde iki kez, ibuprofen 600mg günde iki kez, ve plasebo ile yapılan 7 günlük tedavilerin, mide geçirgenliği üzerine etkilerini karşılaştıran çift kör, randomize, krossover bir çalışmadır. Mide geçirgenliği 25 sağlıklı gönüllüde, 5 saatlik idrarda atılan sukroz miktarı ile değerlendirildi. Bu çalışmaya katılan kişiler erkekti ve yaşları 23-39 arasında değişmekteydi.

Peptik ülser, gastroözofageal reflü, üst gastrointestinal sisteme ait kanama öyküsü olanlar, gastrointestinal cerrahi geçirenler ile kalp rahatsızlığı, pıhtılaşma bozukluğu, hepatik veya renal disfonksiyon, malign hastalık, diyabet ve hipertansiyon öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bunun yanı sıra ilaç ve alkol bağımlılığı olanlar, diclofenac, indomethacin gibi NSAİ'lara ve sulfonamidlere karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen kişiler, son bir ay içerisinde H₂ reseptör blokerleri, antiacid, proton pompa inhibitörleri veya misoprostol ile, son iki hafta içinde NSAİ kullananlar, bu çalışmadan çıkarıldı. Deneklerin, çalışmadan iki hafta önce ve çalışma süresince herhangi bir ilaç kullanmalarına izin verilmedi.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışmaya başlamadan önce tüm deneklerden yazılı izin alındı.

Çalışma şekli:

Toplam 25 kişi, 7 günlük 3 tedavi grubuna randomize edildi. Bu tedavi grupları, ibuprofen 600mg günde iki kez, celecoxib 100mg günde iki kez ve plasebo idi. Daha önceden belirlendiği gibi her gönüllü 7 günlük üç tedavi grubuna da katıldı. Her tedavi 7 günlük sürelerle birbirinden ayrıldı (şekil 6).



Şekil 6. Çalışma düzeni

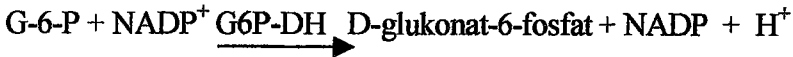
Çalışma ilaçlarından celecoxib ve plasebo aynı büyüklük ve şekildeki kapsül formu olarak hazırlandı. İbuprofen ise üstü yazısız ve çentiksiz tablet formunda idi. İlaçların düzgün olarak alınması için, bu ilaçlar her gün bir kişi tarafından dağıtıldı. Hafta sonu dozları ise hesaplanarak deneklere verildi ve ilaç alımlarını kontrol etmek amacıyla evlerine telefon edildi.

Mide sukroz geçirgenliği:

Mide geçirgenliği her üç tedavi grubunda da, 7 günlük tedavi sonrası 8. günde ölçülmeye başlandı. Her ölçüm için, denekler sabah aç olarak 500ml suda çözülmüş 100gr sukroz içtiler. Bu deneklerin idrarları, aç kaldıkları 5 saat boyunca plastik kaplarda toplandı. Bu kaplara dezenfektan olarak %10luk isopropanol alkol içinde çözülmüş 5cc timol ilave edildi. İdrar volümleri 5. saatin sonunda ölçüldü ve her birinden 10cc örnek alındı. Daha sonra bu örnekler, ölçümler yapılan kadar 5 hafta süreyle -20°C derecede saklandı.

Sukrozun spektrofotometrik ölçümü için Sukroz/D-Glukoz kiti (Boehringer Mannheim Cat. No. 139 041) kullanıldı. Bu testteki prensip enzimatik hidrolizden önce ve sonra oluşan D-glukozun tayini esasına dayanmaktadır.

Enzimatik dönüşümden önce D-glukoz tayini şu şekilde gelişmektedir.



Bu reaksiyonda ölçülen NADPH, D-glukozun miktarına eşittir ve 334, 340 ve 365nm dalga boyunda ölçümü yapılır.

Enzimatik dönüşüm,



Sukrozun enzimatik yıkımından sonra oluşan D-glukoz, total D-glukoz miktarıdır. Enzimatik ölçüm öncesi ve sonrası oluşan D-glukoz farkı alınarak sukroz miktarı ölçülür.

Ölçülen total D-glukoz absorbansı, D-glukoz absorbansından çıkarıldığında testin doğruluğu için ölçülen absorbans farkının 0.1 absorbans ünitesinden büyük olması gerekmektedir.

Bu çalışmada örneklerin absorbansları 340nm dalga boyunda, ultra spect LKB UV/Visible spektrofotometre ile yapıldı. Hesaplamalar aşağıdaki formüle göre yapıldı.

$$c = \frac{V \times M \times V}{\epsilon \times d \times v \times 1000} \times \Delta A \text{ (g/l)}$$

V= en son volüm(ml)

V= örnek volümü (ml)

MV= ölçülecek maddenin moleküler ağırlığı (g/mol)

d = ışık yolu (cm)

ϵ = NADP nin extinction katsayısı 340nm de = 6.3 (lxmmol⁻¹xcm⁻¹)

$$\Delta A = \Delta A_{\text{total D-glukoz}} - \Delta A_{\text{D-glukoz}}$$

Bu çalışmada kullanılan

$$V = 1510 \text{ ml}$$

$$v = 0.400 \text{ ml}$$

$$MV = 342.3 \text{ (sukroz için)}$$

$$d = 1$$

$$\epsilon = 6.3 \text{ (340nm dalga boyu için)}$$

Kitte belirtilen basamaklar izlenerek örneklerin absorbans farkları ölçüldü ve yukarıdaki formülle idrardaki sukroz miktarları tayin edildi. Daha sonra toplanan 5 saatlik idrar miktarlarına göre total sukroz miktarları hesaplandı.

Yan etkiler:

Tedavi süresince günlük olarak deneklerin bildirdikleri yan etkiler takip edildi. Bu yan etkilerin şiddeti, süresi, ve kullanılan ilaçlarla ilgili olup olmadığı kaydedildi.

İstatiksel Yöntem:

İdrardaki sukroz miktarları spektrofotometrik yöntemle ölçüldükten sonra, verilerin dağılımını normalleştirmek için parametrik ortalamaların logaritması alınarak geometrik ortalamalar hesaplandı.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya toplam 25 kişi katıldı. Deneklerin yaşları 23-39 (27.1 ± 0.96) arasında değişmekteydi. Daha önceden belirlendiği şekilde, tüm denekler üç tedavi grubuna randomize edildiler. Bunlardan 4 kişi çalışma protokolüne uyum göstermediği için çalışmadan çıkarıldı. Deneklerden 2 kişi ise yan etkiler nedeniyle çalışmaya devam edemedi. (1 celecoxib, 1 ibuprofen). Beşinci haftanın sonunda 25 kişiden 19'u her 3 tedavi grubuna da katılarak çalışmayı tamamladı (tablo 2).

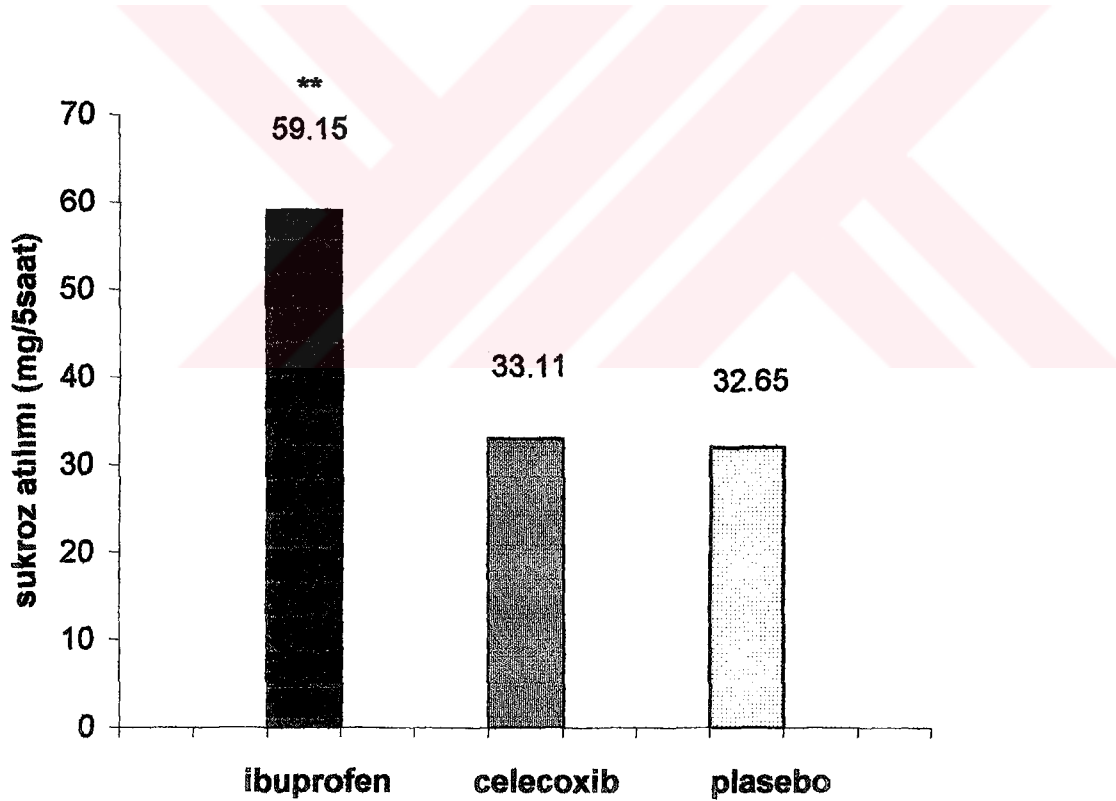
Tablo 2. Çalışmaya katılan deneklerin özellikleri

	İbuprofen/ Celecoxib/ Plasebo 1200mg / 200mg
Çalışmaya giren	25
Erkek	25
Ortalama yaş (yıl)	27.1 ± 0.96
Yaş dağılımı (yıl)	23-39
Çalışmayı tamamlayan	19
Çalışma dışı bırakılan (total)	6
Çalışma dışı bırakılan (protokole uymayan)	4

Mide geçirgenliğine etkileri:

Tedavi sonrası ibuprofen 1200mg, celecoxib 200mg ve plasebo için geometrik ortalamalar (GM) sırasıyla 59.15, 33.11 ve 32.65 olarak bulundu. Plasebo ve celecoxib ile karşılaştırıldığında, 7 günlük ibuprofen tedavisinin mide geçirgenliğini anlamlı lde arttırdığı gözlendi ($p < 0.01$). Ancak plasebo ile celecoxib karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$) (şekil 7).

İbuprofen 1200mg, celecoxib 200mg ve plasebo için en yüksek geometrik ortalamalar sırasıyla 144.1, 67.2 ve 81.2 oldu. İbuprofen tedavisinden sonra 19 kişiden 6sında çok yüksek oranda idrarda sukroz atılımı gözlendi ($GM > 100$).



şekil 7. İbuprofen 1200mg, celecoxib 200mg ve plasebo alan kişilerde 7 günlük tedavi sonrası, 5 saatlik idrarda sukroz atılımının geometrik ortalamaları.

** İbuprofen tedavisi celecoxib ve plasebo ile karşılaştırıldığında mide sukroz geçirgenliğinde anlamlı bir artış görülmüştür ($p < 0.01$).

Yan etkiler:

Çalışma boyunca ciddi klinik yan etki görülmemiştir. Hafif ve orta derecede görülen yan etkiler ibuprofen 1200mg dozunda %73.4, celecoxib 200mg dozunda %26.1 ve plasebo kullanımında %10.4 olarak gerçekleşti (tablo 3). Sadece celecoxib kullanan kişilerden biri, ilaç alımından bir saat sonra yaklaşık 30 sn süren çarpıntı hissetti. Çarpıntısı kendiliğinden geçti ve daha sonraki günlerde tekrarlamadı. Bu yan etkinin muhtemelen ilaca bağlı olduğu düşünüldü. Yan etkiler nedeniyle çalışmadan çıkan iki kişiden biri celecoxib alımının 5. gününde şiddetli karın ağrısı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra karın ağrısı H₂ reseptör blokeriyle tamamen geçti. Diğer kişi ibuprofen kullanımının 3. gününde sinüzit nedeniyle NSAİ'ları bıraktı ve antibiyotik kullanmaya başladı. Çalışma grubunda bulunan diğer 4 kişi ise çalışma protokolüne uyum sağlamadığı için çalışmadan çıkarıldı.

Tablo 3. Çalışmada görülen yan etkiler

	İBUPROFEN	CELECOXİB	PLASEBO
Yan etki oranları(total) ve %	19(73.4)	19(26.1)	19(10.4)
Karın ağrısı	5 (%26.3)	1(%5.2)	1(%5.2)
İshal	1(%5.2)	0	0
Dispepsi	6 (%31.5)	2(%10.5)	1(%5.2)
Reflü	1 (%5.2)	1(%5.2)	0
Baş ağrısı	0	0	0
Üst solunum yolu enfeksiyonu	0	0	0
Bulantı	1(%5.2)	0	0
Kusma	0	0	0
Ödem	0	0	0
Çarpıntı	0	1(%5.2)	0
Alerji	0	0	0

TARTIŞMA

Celecoxib, cox-2 spesifik bir ajan olduğundan gastrointestinal mukoza üzerindeki etkisi çok ilgi çekmiş ve klinik çalışmalarda bir çok defa araştırılmıştır. Bu çalışmada, 7 gün boyunca günlük 200mg dozunda alınan celecoxibin, 1200mg dozunda alınan ibuprofenin ve plasebonun sağlıklı kişilerde gastrointestinal mukoza üzerindeki etkileri araştırıldı. Sonuç olarak 200mg dozunda alınan celecoxibin, gastrointestinal mukoza üzerindeki etkileri, plasebo ile karşılaştırıldığında arada anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ancak ibuprofen 1200mg, celecoxib 200mg ile karşılaştırıldığında, 7 günlük tedavi sonunda mide geçirgenliğinde anlamlı bir artış görüldü. Bu sonuçlar daha önce cox-2 blokerleriyle yapılan endoskopi ve geçirgenlik testlerinin sonuçları ile uyumluluk göstermekteydi (6,8-15,53-54).

İlk olarak Lanza ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 128 sağlıklı gönüllüye bir hafta süreyle celecoxib (200mg ve 400mg), naproxen (1gr) ve plasebo verilmiş ve çalışmaya alınmadan önce bütün kişilerin endoskopik taraması yapılmıştır. Bir hafta aradan sonra endoskopik değerlendirilmeleri tekrarlandığında, celecoxib ve plasebo alan gruplarda ülser gelişmezken, naproxen alan grupta %19 oranında gastrik ülser rapor edilmiştir (6).

Yukarda belirtilen bu bir haftalık endoskopik çalışma dışında, celecoxib ile yapılmış iki büyük, çok merkezli, çift- kör, randomize endoskopik çalışma daha bulunmaktadır. Bu çalışmalar, romatoid artrit uzun dönem tedavisinde, celecoxibin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek için yapılmıştır. Emery ve arkadaşlarının çalışmasında, 6 ay süren tedavi sonrasında celecoxib(400mg) ile diclofenac (150mg) karşılaştırılmış ve endoskopik olarak tespit edilen ülser oranları sırasıyla, %4 ve %15 olarak bulunmuştur (9). Simon ve arkadaşlarının çalışmasında ise, celecoxibin üç farklı dozu (200mg / 400mg / 800mg), naproxen (1gr) ve plasebo ile karşılaştırılmış ve 12 hafta süreyle tedavi gören hastalarda endoskopik olarak tespit edilen ülser oranları naproxen için %26, celecoxibin üç farklı dozu için sırasıyla %6, %4, %6 ve plasebo için %4 olarak gerçekleşmiştir (8).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların hepsinde cox-2 inhibitörlerin neden olduğu akut mukozal hasarı göstermek için endoskopi kullanılmıştır. Bu çalışmada 7 günlük tedavi sonrası celecoxib 200mg ve ibuprofen 1200mg ile gelişebilecek erozyonları tespit etmek için endoskopi kullanılması daha faydalı olabilirdi. Ancak daha önceki hayvan ve insan çalışmalarında alkol ve NSAİ gibi etkenlerle oluşan mide hasarının, sukroz geçirgenlik testiyle de gösterilebileceği saptanmıştır (16-17). Gastrointestinal hasarı gösterdiği ve endoskopiye alternatif bir yöntem olduğu için bu çalışmada sukroz geçirgenlik testi tercih edildi.

Literatürde sukroz geçirgenlik testleriyle yapılan çalışmaların çoğunluğunda HPLC (high-pressure liquid chromatography) yöntemi kullanılmış ve sağlıklı kontrollerde farklı sonuçlar bulunmuştur. 1993'de Meddings ve 1994'de Sutherland ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda sağlıklı bireylerin 5 saatlik idrarda sukroz atılımları 110 ± 5 mg olarak bildirilmiştir (16-17). 1996 da Rabbasa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise sağlıklı bireylerin 5 saatlik idrarda sukroz atılımları 53.7 ± 10 mg olarak bildirilmiştir (18). Her üç çalışmada da tek doz aspirin veya birden fazla doz aspirin alan kişilerin sukroz geçirgenlikleri bazal değerler ile karşılaştırıldığında, 4 kat artış bulunmuştur.

Bu çalışmada, idrardaki sukroz atılımını tayin etmek için, spektrofotometrik yöntem kullanıldı. 2000 yılında Giofre ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, portal hipertansif gastropatisi olan hepatik sirozlu hastalarda, mide hasarını tespit etmek için sukroz geçirgenlik testi kullanılmış ve 6 saatlik idrarlardaki sukroz miktarları spektrofotometrik olarak ölçülmüştür (55). Bu çalışmada, kontrollerin 6 saatlik idrardaki sukroz miktarları tespit edildikten sonra veriler, idrardaki sukroz/oral alınan sukroz yükü (0.07 ± 0.01) olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar, idrar toplama süreleri de göz önüne alınırsa bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur (0.04 ± 0.02).

Bu çalışma dışında, cox-2 spesifik ajanların gastrointestinal etkilerini, geçirgenlik testleri kullanarak gösteren iki çalışma daha bulunmaktadır. 2000 yılında Edgardo ve arkadaşlarının celecoxib ile yaptığı çalışmada, gönüllülere 15 gün aralıklarla, iki gün süreli naproxen (750mg) ve

celecoxib (200mg) verilmiş, mide ve aynı zamanda ince barsak geçirgenliğine HPLC yöntemi ile bakılmıştır (54). Bu çalışmada bulunan sukroz atılımı celecoxib için 55.6 ± 5.4 mg, naproxen için 126.4 ± 21.3 mg ve bazal sukroz atılımı 84.7 ± 12.6 mg olarak gerçekleşmiştir. Bizim çalışmamızda plasebo kullanan sağlıklı kişilerin ortalamaları daha düşük bulunmasına rağmen, her iki çalışmada da NSAİ kullanımı sonrası idrardaki sukroz atılımlarında yaklaşık olarak 1.5 kat artış olduğu gözlemlendi. Yine, her iki çalışmada da celecoxib kullanımı sonrası ölçülen gastrointestinal geçirgenlik ile, bazal veya plasebo sonrası ölçülen gastrointestinal geçirgenlik karşılaştırıldığında anlamlı bir artış bulunamadı. Sigthorsson ve arkadaşlarının çalışmalarında ise döngüsel olarak birer hafta süreyle rofecoxib (100mg ve 400mg), indomethacin (150mg), ve plasebo alan ve tedavi aralarında 7 günlük ilaçsız süre bırakılan 39 sağlıklı gönüllüde, HPLC (high-pressure liquid chromatography) yöntemi ile bakılan ince barsak geçirgenliğinin, rofecoxib ile artmadığı gösterilmiştir (53).

Yukarıdaki iki çalışmada da idrarda sukroz geçirgenliği HPLC yöntemi ile hesaplanmıştır. Ancak HPLC kullanma imkanımız olmadığı için, biz bu çalışmada idrardaki sukroz miktarını spektrofotometrik yöntemle ölçtük.

Meddings ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, sukroz geçirgenlik testinin daha çok ağır gastrointestinal hasarı gösterdiğinden bahsedilmiştir (17). Ancak 1998 yılında Kızıldaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kortikosteroid kullanan hastalarda, permeabilite testindeki artışın endoskopik hasardan daha önce ortaya çıktığı ve aynı zamanda ağır endoskopik hasarı da gösterdiği bildirmiştir (50).

Sağlıklı kişilerde, siklooksijenaz enzimini ve prostaglandin üretimini inhibe eden NSAİ'ler, glomerül filtrasyon hızını (GFR) etkilemezler. Ancak kronik kalp yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği veya kronik böbrek yetmezliği gibi efektif vasküler dolaşımın yetersiz olduğu durumlarda GFR'ni düşürürler. Bu nedenle sağlıklı kişilerde ölçülen idrarda sukroz atılımı mide hasarıyla orantılı olduğu düşünüldü.

Gastrointestinal yan etkiler karşılaştırıldığında, bu çalışmada gastrointestinal yan etkiler ibuprofen 1200mg dozunda %73.4, celecoxib 200mg dozunda %20.9 ve plasebo kullanımında %10.4 oranında rapor edildi. Yan etkiler nedeniyle hem celecoxib hem de ibuprofen grubunda birer kişi çalışma dışı kaldı. Bu çalışmada karın ağrısı ve dispepsi ibuprofen grubunda en sık rastlanan yan etkiler olmasına rağmen, deneklerden hiç biri bu nedenle çalışma dışı kalmadı. Sadece celecoxib alan grupta bir kişi 5. günde çok şiddetli karın ağrısı nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Diğer büyük çalışmalar ile karşılaştırıldığında, Emery ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, gastrointestinal yan etkiler diclofenac alan grupta %48, celecoxib de ise %36 olarak rapor edilmiştir. Karın ağrısı, ishal ve hazımsızlık nedeniyle çalışma dışı kalma, diclofenac alan grupta, celecoxibe göre 3 kat daha fazla görülmüştür (9). Simon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki gastrointestinal yan etkiler, celecoxibin üç farklı dozu için sırasıyla % 28 ,% 25, %26 , naproxen için % 31 ve plasebo için %19 oranlarında bulunmuştur. Tüm gruplarda en sık görülen yan etkiler ise baş ağrısı, ÜSYE, ishal ve karın ağrısıdır ve tüm gruplar için, yan etkiler nedeniyle çalışma dışı kalma oranları aynı bulunmuştur (8). Semptomatik osteoartriti olan hastalarla yapılan başka bir çalışmada da en sık görülen yan etkiler yine baş ağrısı, ÜSYE, ishal ve karın ağrısı olarak bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler olarak bakıldığında celecoxibin üç farklı dozu (100mg/200mg/400mg) ve naproxen (1gr) gruplarında oranlar benzer bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle çalışma dışı kalma celecoxib grubunda farklı dozlar için sırasıyla %0.4, %1.5, %1.4, naproxen grubunda ise %2.5 tir (7). Bizim çalışmamızda ise baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları gibi yan etkiler bildirilmedi. Celecoxib için rapor edilen gastrointestinal yan etkilerin oranı diğer çalışmalarla kıyaslandığında hemen hemen benzerken, ibuprofen için daha fazla gastrointestinal yan etki bildirildi.

Bu çalışmalar dışında, sağlıklı kişilerde yapılan başka bir çalışmada, rofecoxib (25mg ve 50mg) kullanımı sırasında, krom 51 ile işaretlenmiş alyuvarlarla gösterilen gastrointestinal kanama, plasebo ile aynı, ibuprofene (2400mg) göre ise anlamlı oranda daha az bulunmuştur (56).

İbuprofen, gastrointestinal toksisitesi en düşük NSAİ'lerden biri olduğu için bu çalışmada tercih edildi. İlaç dozları ise, hem ibuprofen hem de celecoxib için klinik uygulamalarda kullanılan en düşük günlük dozlar oldukları için sırasıyla 1200mg ve 200mg olarak alındı. Genelde diğer çalışmalarda yüksek dozlar kullanılmasına rağmen, bu çalışmada kişiler sağlıklı olduğu için etkili en düşük dozlar tercih edildi.

Celecoxib ve diğer cox-2 inhibitörlerinin daha az mide mukoza hasarı yapmalarının nedenlerinden biri de nötr bir yapıya sahip olmalarıdır. İbuprofen ise bir propionik asit türevidir. Asidik NSAİ'lar mide mukozasında nötr NSAİ'lara göre çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları için, hasarı daha fazla arttırlar (57).

Sonuç olarak, celecoxib 200mg dozunda kullanıldığında, sağlıklı kişilerde mide geçirgenliğini arttırmamaktadır. Bu nedenle sürekli NSAİ kullanmak zorunda olan veya NSAİ'lara bağlı ciddi ülser komplikasyonlarının beklendiği yüksek riskli hastalarda mide koruyucu tedavinin eklenmesi düşünülmesi de, bu konuda kesin sonuca varmak için daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ : NSAİ'ların kronik veya akut kullanımında gastrointestinal geçirgenliği arttırdıkları bilinmektedir. Celecoxib ise cox-2'yi spesifik olarak inhibe etme özelliğinden dolayı NSAİ'ların antiinflamatuvar özelliklerini korurken, daha az gastrointestinal hasara neden olmaktadır.

AMAC : Celecoxibin mide geçirgenliğini artırıp, arttırmadığını değerlendirmek ve sonuçları plasebo ve ibuprofen ile karşılaştırmak

GEREC VE YÖNTEM : Bu çalışma 19 sağlıklı kişide gerçekleştirildi. Denekler ibuprofen, celecoxib ve plasebodan oluşan üç farklı gruba randomize edildiler. Birer hafta olan tedavi süreleri arasında 7 günlük boşluk bırakıldı. Bütün denekler önceden belirlenen şekilde bütün tedavi gruplarına da katıldı. Her tedaviden sonra mide geçirgenliği, idrarda sukroz atılımının spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle değerlendirildi.

SONUÇLAR : Günde 1200mg dozunda kullanılan ibuprofenin, celecoxib ve plasebo ile karşılaştırıldığında mide geçirgenliğini anlamlı ölçüde arttırdığı bulundu ($p < 0.001$). Celecoxib, ibuprofene göre daha iyi tolere edildi.

YORUM : İbuprofen ile karşılaştırıldığında, sağlıklı kişilerde 200mg dozunda kullanılan celecoxibin mide geçirgenliği üzerine önemli bir etkisi yoktur. Bu sonuçlara dayanarak uzun dönem NSAİ kullanmak zorunda olan yüksek riskli hastalarda, mide koruyucu tedavinin eklenmesi düşünülmesine de, bu konuda kesin sonuçlara varmak için daha uzun süreli ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

BACKGROUND: Acute and chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs can increase gastrointestinal permeability. Celecoxib, which selectively inhibits cyclooxygenase 2 (cox-2), is a novel anti-inflammatory drug with minimal gastrointestinal toxic effects while retaining anti-inflammatory efficacy.

AIM: To assess the potential effects of celecoxib on gastric permeability in comparison with placebo and ibuprofen.

MATERIAL AND METHOD: We conducted a double-blind, crossover study in 19 healthy subjects. They were randomized to celecoxib 100mg twice daily, ibuprofen 600mg twice daily or placebo for 7 days in pre-defined sequences. Treatments were separated by 7 day washout period. Gastric permeability was assessed by measuring urinary excretion of sucrose spectrophotometrically.

RESULTS: Ibuprofen 600mg twice daily produced greater increases in gastric permeability compared with placebo or celecoxib ($p < 0.001$). Celecoxib was generally well tolerated.

CONCLUSIONS: When compared with ibuprofen, celecoxib 100mg twice daily has no significant effect on gastric mucosa in healthy subjects. According to the results of this study, cox-2 inhibitors can be used in high risk patients without prophylaxis against NSAID-related ulcers. However more detailed studies should be performed in chronic use of these agents.

KAYNAKLAR

- 1- Raskin J.B. Gastrointestinal Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Therapy. *The American Journal of Medicine* 1999; 106 (5B): 3S-12S
- 2- Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID Induced Gastrointestinal Complications. *The Journal of Rheumatology* 1999; 26 (suppl 56): 18-24.
- 3- McCarthy D. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Related Gastrointestinal Toxicity: Definitions and Epidemiology. *The American Journal of Medicine* 1999; 105 (5A): 3S-9S
- 4- Kaplan B, Klostermeyer B.S. The Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Safety and Effectiveness. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999; 33: 979-986.
- 5- Wolfe M.M, Lichtenstein D.R, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340 No: 24, 1888-1899.
- 6- Simon L.S, Lanza F.L, Lipsky P.E, Hubbard R.C, Talwalker S, Schwartz B.D, Isakson P.C, Geis G.S. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis and Rheumatism* 1998; 41 No: 9, 1591-1602.
- 7- Bensen W.G, Fiechtner J.J, McMillen J.I, Zhao W.W, Yu S.S, Woods E.M, Hubbard R.C, Isakson P.C, Verburg K.M, Geis G.S. Treatment of Osteoarthritis With Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 1095-1105.
- 8- Simon L.S, Weaver A.L, Graham D.Y, Kivitz A.J, Lipsky P.E, Hubbard R.C, Isakson P.C, Verburg K.M, Yu S.S, Zhao W.W, Geis G.S. Anti-inflammatory and Upper Gastrointestinal Effects of Celecoxib in Rheumatoid Arthritis. *Jama* 1999; 282 No:20, 1921-1928.
- 9- Emery P, Zeidler H, Kvien T.K, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg K.M, , Isakson P.C, Hubbard R.C, Geis G.S. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomized double-blind comparison. *The lancet* 1999; 354: 2106-2111.

- 10- Lanza F.L, Rack M.F, Simon T.J, Quan H, Bolognese J.A, Hoover M,E, Wilson F.R, Harper S.E. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(6): 761-767.
- 11- Ehrich E.W, Schnitzer T.J, McIlwain H, Levy R, Wolfe F, Weisman M, Zeng Q, Morrison B, Bolognese J, Seidenberg B, Gertz B.J. Effect of Specific COX-2 Inhibition in Osteoarthritis of the Knee: A 6 Week Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study of Rofecoxib. *J Rheumatol* 1999; 26(11): 2438-2447.
- 12- Schnitzer T.J, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, Block J, Zeng Q, Bolognese J, Seidenberg B, Ehrich E.W. The Safety Profile, Tolerability, and Effective Dose Range of Rofecoxib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Therapeutics* 1999; 21 No:10, 1688-1702.
- 13- Cannon G.W, Caldwee J.R, Holt P, McLean B, Seidenberg B, Bolognese J, Ehrich E.W, Mukhopadhyay S, Daniels B. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. *Arthritis Rheum* 2000; 43(5): 978-987.
- 14- Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, Stern S, Quan H, Bolognese J. A Randomized Trial Comparing the Effect of Rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific Inhibitor, With That of Ibuprofen on the Gastroduodenal Mucosa of Patients With Osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.
- 15- Day R. Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, Helgetveit K.B, Kress B, Daniels B, Bolognese J, Krupa M, Seidenberg B, Ehrich E. A Randomized Trial of the Efficacy and Tolerability of the COX-2 Inhibitor Rofecoxib vs Ibuprofen in Patients With Osteoarthritis. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 1781-1787.
- 16- Sutherland L.R, Verhoef M, Wallace J.L, Van Rosendaal Crutcher R, Meddings J.B. A Simple, non-invasive marker of gastric damage: sucrose permeability. *The Lancet* 1994; 343: 998-1000.

- 17- Meddings J.B, Sutherland L.R, Byles N. I, Wallace J.L. Sucrose: A Novel Permeability Marker for Gastroduodenal Disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1619-1626.
- 18- Rabassa A.A, Goodgame R, Sutton F.M, Ou C.N, Rognerud C, graham D.Y. Effects of aspirin and *Helicobacter pylori* on the gastroduodenal mucosal permeability to sucrose. *Gut* 1996; 39: 156-163.
- 19- Erlacher L, Wyatt J, Pflugbeil S, Köller M, Ullrich R, Vogelsang H, Smolen J.S, Graninger W. Sucrose permeability as a marker for NSAID-induced gastroduodenal injury. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:1 69-71. (abstract)
- 20- Kawabata H, Meddings J.B, Uchida Y, Matsuda K, Sasahara K, Nishioka M. Sucrose permeability as a means of detecting diseases of the upper digestive tract. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:10 1002-1006. (abstract).
- 21- DeMeo M. Sucrose permeability as a marker for nonsteroidal anti-inflammatory gastroduodenal injury: how sweet is it? *Nutr Rev* 1995; 53:1 13-16. (abstract)
- 22- Hernandez-Diaz S, Rodriguez L.A.G. Association Between Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Upper Gastrointestinal Tract Bleeding/ Perforation. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093-2099.
- 23- Scheiman J.M. NSAID, Gastrointestinal Injury, and Cytoprotection. *Gastroenterology Clinics of North America* 1996; 25 No:2, 279-297
- 24- Soll A. Pathogenesis of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug- Related Upper Gastrointestinal Toxicity. *The American Journal of Medicine* 1999; 105 (5A): 10S-16S
- 25- Scheiman J, Isenberg J. Agents Used in the Prevention and Treatment of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug- Associated Symptoms and Ulcers. *The American Journal of Medicine* 1999; 105 (5A): 32S-38S
- 26- Cho KA, Blaschke TF, Ho I, Loh H. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1998; Vol. 38: 97-119.

- 27- Brooks P, Emery P, Evans J.F, Fenner H, Hawkey C.J, Patrono C, Smolen J, Breedveld F, Day R, Dougados M, Ehrich E. W, Gijon-Banos J, Kvien T.K, Van Rijswijk M.H, Warner T, Zeidler H. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779-788.
- 28- Crofford L.J, Lipsky P.E, Brooks P, Abramson S.B, Simon L.S, Van De Putte L.B.A. Basic Biology and Clinical Application of Specific Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis and Rheumatism* 2000; 43(1): 4-13.
- 29- Fung H. B, Pharm D, Kirschenbaum H.L. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors for the Treatment of Arthritis. *Clin Ther* 1999; 21(7): 1131-1157.
- 30- Richardson C, Emery P. The Clinical Implications of Inhibition of the Inducible Form of Cyclo-oxygenase. *Drug Safety* 1996; 15 (4): 249-260.
- 31- Donnelly M.T, Hawkey C.J. Review article: Cox-2 inhibitors-a new generation of safer NSAIDs? *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 227-236.
- 32- Hawkey C.J. Cox-2 Inhibitors. *The Lancet* 1999; 353 (9149): 307-314.
- 33- Yeomans N.D, Cook G.A, Giraud A.S. Selective Cox-2 Inhibitors: Are They Safe for the Stomach? (Editorial).
- 34- Crofford L.J. Cox-1 and Cox-2 Tissue Expression: Implications and Predictions. *J Rheumatol* 1997; 24(suppl 49): 15-19.
- 35- Vane J.R, Botting R.M. Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs.
- 36- Patrignani P, Panara M.R, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S, Cipollone F, Ganci A, Creminon C, Maclouf J, Patrono C. Biochemical and Pharmacological Characterization of the Cyclooxygenase Activity of Human Blood Prostaglandin Endoperoxide Synthases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; 271 No:3, 1705-1712.

- 37- Maloney C.G, Kutchera W.A, Albertine K.H, McIntyre T.M, Prescott S.M, Zimmerman G.A. Inflammatory Agonists Induce Cyclooxygenase Type 2 Expression by Human Neutrophils. *The Journal of Immunology* 1998; 160: 1402-1410.
- 38- Pariet M, Churchill L, Engelhardt G. Differential inhibition of cyclooxygenase-1 and 2 by NSAIDs. *New Targets in Inflammation* 23-38
- 39- Hull M.A, Thomson J,L, Hawkey C.J. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 by human gastric endothelial cells. *Gut* 1999; 45: 529-536.
- 40- Emery P. Clinical Implications of Selective Cyclooxygenase-2 inhibition. *Scand. J. Rheumatol.* 1996; 25(Suppl.102): 23-28
- 41- Pairet M, Van Ryn J, Mauz A, Schierok H, Diederer W, Türck D, Engelhardt G. Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by NSAIDs: a summary of results obtained using various test systems. *Selective COX-2 inhibitors Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential* 27-46
- 42- McAdam B.F, Mardini I.A, Habib A, Burke A, Lawson J.A, Kapoor S, FitzGerald G.A. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1473-1482.
- 43- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase(cox)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: Results of the safety and efficacy large-scale evaluation of cox inhibiting therapies (select) trial in osteoarthritis. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 946-951.
- 44- Hawkey C, Kahan A, Steinbrück K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 937-945.

- 45- Bjarnason I, Macpherson A, Hollander D. Intestinal Permeability: An Overview. *Gastroenterology* 1995; 108; 1566-1581.
- 46- Shearman, Finlayson, Camilleri, Carter. *Diseases of Gastrointestinal Tract and Liver*. Churchill Livingstone 1997; p 340-341.
- 47- Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. Vol. I, J.B.Lippincott Co. Philadelphia 1991, p 336-339
- 48- Keshavarzian A, Holmes E.W, Patel M, Iber F, Fields J.Z, Pethkar S. Leaky Gut in Alcoholic Cirrhosis: A Possible Mechanism for Alcohol-Induced Liver Damage. *The American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: No:1, 200-207.
- 49- Borch K, Sjöstedt C, Hannestad U, Söderholm J.D, Franzen L, Mardh S. Asymptomatic *Helicobacter pylori* Gastritis Is Associated with Increased Sucrose Permeability. *Digestive Disease and Sciences* 1998; 43 No:4, 749-753
- 50- Kızıltaş Ş, İmeryüz N, Gürcan T, Sıva A, Saip S, Dumankar A, Kalaycı C, Ulusoy N.B. Corticosteroid Therapy Augments Gastroduodenal Permeability to Sucrose. *The American Journal of Gastroenterology* 1998; 93 No:12, 2420-2425.
- 51- Woods K.L, Smith J.L, Graham D.Y. Intra gastric accumulation of Evan's blue as a method for assessing aspirin induced acute gastric mucosal injury in humans. *Dig Dis Sci* 1988; 33(7): 769-773 (abstract).
- 52- Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. Vol. I, J.B.Lippincott Co. Philadelphia 1991, p 110-117.
- 53- Sigthorsson G, Crane R, Simon T, Hoover M, Quan H, Bolognese J, Bjarnason I. Cox-2 inhibition with rofecoxib does not increase intestinal permeability in healthy subjects: a double blind crossover study comparing rofecoxib with placebo and indomethacin. *Gut* 2000; 47:527-532.

- 54- Edgardo G, Sugai S.E, Vazquez H, Niveloni S.I, Pedreira S.C, Mazure R, Maurino E, Meddings J, Bai J.C. Acute doses of celecoxib; a new specific cyclooxygenase-2 (cox-2) inhibitor, do not affect the overall gut permeability. *Gastroenterology* 2000; 118 No 4:1449 (abstract).
- 55- Giofre M.R, Meduri G, Pallio S, Calandra S, Magnano A, Niceforo D, Cinquegrani M, di Leo V, Mazzone E, Sturmiolo G.C, Longo G, Fries W. Gastric permeability to sucrose is increased in portal hypertensive gastropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(5): 529-533 (abstract).
- 56- Hunt R.H, Bowen B, Mortensen E.R, Simon T.J, James C, Cagliola A, Quan H, Bolognese J.A. A Randomized Trial Measuring Fecal Blood Loss after Treatment with Rofecoxib, Ibuprofen, or Placebo in Healthy Subjects. *Am J Med.* 2000; 109: 201-206.
- 57- Palmer R.H. Cox-2 Selectivity and Lack of Gastrointestinal Toxicity: True, True and Unrelated? *Gastroenterology* 2000; 118 No:3 640 (correspondence).