

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TEDAVİDE KULLANILAN PİROKSİKAMIN  
ERİŞKİN SIÇANLARIN KARACİĞER, BÖBREK VE  
AKCİĞER DOKULARINA OLAN ETKİLERİNİN  
HİSTOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

**GÖNÜL BAYEZİT GÜVEN**

**HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Meral ÖNCÜ**

**Tez. No: 27  
2005-İSPARTA**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı**  
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 17.06.2005

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Meral ÖNCÜ  
Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye : Doç. Dr. Alparslan GÖNGÖR



Üye : Yrd. Doç. Dr. H. KEMAL YILMAZ



Üye : Yrd. Doç. Dr. Meral Öncü



ONAY : Bu yüksek lisans tezi , Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

  
Prof. Dr. Halis KOYLÜ  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Çalışmada kullanılan deney hayvanları Pamukkale Üniversitesi Morfoloji Bölümünden elde edilmiştir. Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim.

-Sayın Danışman Hocam Yrd. Doç. Dr. Meral ÖNCÜ, tez çalışmamın gerçekleşmesi için tüm aşamalarda gereken tüm desteği vermiştir.

-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Alparslan GÖKÇİMEN, çalışmamalarım için laboratuvarın ve bölümün tüm olanaklarından yararlanmamı sağlamış, gerekli desteği vermiştir.

- Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dilek ŞENAL BAYRAM, tez çalışmasının gerçekleşmesinde yardımcı olmuştur.

- Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Yrd. Doç. Dr. Osman GÖKALP, çalışmama sabırla yardımcı olmuştur.

-Dalaman 2 No'lu Merkez Sağlık Ocağı çalışanları Dr. Beyhan KORKUT, Dr Belma BAYEZİT, Dr. Yasemin PEKMEZCİ, Dr. Aynur ÇELİK, Dr. Esin ERBİL ve tüm çalışma arkadaşlarım bana farklı aşamalarda destek olmuşlardır.

- Sayın KUŞ, GÜVEN ve BAYEZİT aileleri, rahat bir çalışma ortamına olanak sağlamışlardır.

- Özcan ve Eren GÜVEN, bana inandılar ve desteklediler.

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER, TABLOLAR VE RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Tarihçesi.....	4
2.2. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Etki Mekanizması.....	5
2.2.1. Lipooksijenaz Yolu .....	6
2.2.2. Siklooksijenaz Yolu .....	6
2.2.2.1. Siklooksijenaz-1.....	6
2.2.2.2. Siklooksijenaz-2.....	8
2.3. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Genel Özellikleri .....	10
2.4. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Sınıflandırılması .....	10
2.4.1. Kimyasal Yapılarına Göre .....	11
2.4.2. Yarı Ömürlerine Göre.....	11
2.5. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Etkileri .....	12
2.5.1. Antiinflatuvar .....	12
2.5.2. Analjezik.....	13
2.5.3. Antipiretik.....	13
2.5.4. Diğer Etkiler.....	14
2.6. Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Yan Etkileri .....	14
2.6.1. Hastalığa Özgün Yan Etkileri .....	15
2.6.2. Gastrointestinal Yan Etki.....	16
2.6.3. Renal Yan Etkiler .....	17
2.6.4. Hepatik Yan Etkiler.....	19

2.6.5. Hematolojik Yan Etkiler.....	20
2.6.6. Hipersensitive Reaksiyonları .....	20
2.6.7. Merkezi Sinir Sistemi Yan Etkileri .....	21
2.6.8. Gebelik İle İlgili Yan Etkiler .....	22
2.6.9. Fetüs ve Yeni Doğan İle İlgili Yan Etkiler.....	22
2.6.10. Diğer Yan Etkiler .....	22
2.7. Yaygın Kullanılan Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar .....	23
2.7.1. Aspirin ve Diğer Salisilatlar .....	23
2.7.2. Fenilbutazon.....	24
2.7.3. İndometazin.....	25
2.7.4. İbuprofen.....	26
2.7.5. Naproksen .....	26
2.7.6. Ketoprofen .....	27
2.7.7. Nobumeton.....	27
2.7.8. Tenoksikom.....	27
2.7.9. Tioprofenik Asit .....	27
2.7.10. Diklofenak.....	28
2.7.11. Piroksikam .....	28
<b>3. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>32</b>
3.1. Materyal.....	32
3.1.1. Deney Hayvanları.....	32
3.1.2. Uygulanan İlaç .....	32
3.2. Metod .....	32
3.2.1. Deney Planı.....	32
3.2.2. Histolojik Çalışmalar.....	33
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>36</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>49</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>

**SİMGE VE KISALTMALAR**

NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
COX	: Siklooksijenaz
PG	: Prostaglandin
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin
AST	: Aspartataminotransferaz
HETE	: Hitroksieikazatetraenoik
HPETE	: Hidroperdesieikozateraenoik
TXA <sub>2</sub>	: Tramboksan
Gİ	: Gastrointestinal
SSS	: Santral Sinir Sistemi
PMNL	: Polimorfonükleer Lökositler
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
RR	: Relatif Risk
PGHS	: Prostaglandin Endoperoksit Sentetaz
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
OA	: Osteoartrit
JR	: Juvenil Romatoid
AS	: Ankilozon Spondilit

## ŞEKİLLER, TABLOLAR VE RESİMLER DİZİNİ

**Sayfa No**

### ŞEKİLLER

<b>Şekil 1:</b> Prostaglandin sentezinde COX-1 ve COX-2 enzimlerinin fonksiyonu ve prostaglandinlerin etkileri.....	7
<b>Şekil 2:</b> NSAİİ ilaçların etkileri ve yan etkileri.....	15
<b>Şekil 3:</b> Prostaglandin sentezinin aspirin tarafından inhibisyonunun renal etkileri.....	18
<b>Şekil 4:</b> Salisilatların doza bağımlı etkileri.....	25

### TABLolar

<b>Tablo 1:</b> NSAİİ'lerin yarı ömürlerine göre sınıflandırılması.....	12
<b>Tablo 2:</b> NSAİİ'lerin yan etkileri.....	15
<b>Tablo 3:</b> Deney planı.....	33

### RESİMLER

<b>Resim 1:</b> Kontrol grubu sıçanlarına ait karaciğer dokusu.....	37
<b>Resim 2:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu.....	37
<b>Resim 3:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu.....	38
<b>Resim 4:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu.....	38
<b>Resim 5:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu.....	39
<b>Resim 6:</b> Kontrol grubu sıçanlarına ait böbrek dokusu.....	40
<b>Resim 7:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	40
<b>Resim 8:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	41
<b>Resim 9:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	41
<b>Resim 10:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	42
<b>Resim 11:</b> Kontrol grubu sıçanlarına ait akciğer dokusu.....	43
<b>Resim 12:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	43
<b>Resim 13:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	44
<b>Resim 14:</b> 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	44
<b>Resim 15:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	45
<b>Resim 16:</b> 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu.....	45

## 1. GİRİŞ

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), tüm dünyada en çok reçete edilen ilaçlardandır (1-3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 13 milyon-dan fazla kişi her gün NSAİİ kullanmaktadır (2,3).Yine ABD'de yapılan bir araştırma, NSAİİ kullanımına bağlı Gastrointestinal Sistem (GİS) komplikasyonları (kanama ve perforasyon) nedeniyle her yıl 200.000 - 400.000 hastaneye yatış olduğunu ve bunun için 0.8-1.6 milyar dolar harcandığını göstermiştir. ABD'de sigara ve kanserden ölenlerden sonra NSAİİ kullanımına bağlı GİS komplikasyonu ve buna bağlı ölüm hızı üçüncü neden olarak verilmiştir (2,3).Avrupada üst GİS kanaması nedeniyle hergün hastaneye yatırılan 1000 kişiden 400'ünde kanama ve perforasyon doğrudan NSAİİ'lere bağlanmaktadır (3). Ülkemizde ise bu grup ilaçların toplam ilaç tüketiminde ki yeri %25 dir (4). NSAİİ ilaçların gastrointestinal yan etkilerinin önüne geçmek için bugüne kadar çok çeşitli değişik stratejiler denenmiştir. Bu stratejiler arasında NSAİİ ile birlikte profilaktik amaçla sukralfat, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, prostaglandin analogları (misoprostol) ve proton pompa inhibitörlerinin kullanılması sayılabilir (2,3). Bu ajanlar, NSAİİ kullanımına bağlı duodenal ülser sıklığını azaltmalarına karşın, prostaglandin analogları dışında gastrik ülser oluşumunu azaltmamaktadırlar. Prostaglandin analogu kullanımı ise tedavi maliyetini belirgin olarak artırmakta ayrıca karın ağrısı ve diyare gibi hastanın tedaviye uyumunu azaltan yan etkilere neden olmaktadır (1,5). NSAİİ kullanımına bağlı oluşması muhtemel gastrointestinal komplikasyonları önlemek için denenilen diğer yöntemler arasında, enterik kaplı tablet kullanımı ile rektal veya topikal uygulamalar sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin de gastrointestinal toksisiteye bir çözüm getirmediği açıktır.



Geçtiğimiz yıllarda daha güvenilir NSAİİ geliştirmek için yapılan çalışmalar bu ilaçların etki mekanizmalarının ve inflamasyon patogenezinin daha iyi anlaşılması üzerine yoğunlaşmıştır (2,6). NSAİİ'lerin temel etki mekanizmaları siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmeleri ve dolayısı ile araşidonik asitten prostaglandin (PG), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) ve tromboksan (TXA<sub>2</sub>) yapılmasını önlemeleridir (1,2,6-9,11). 1990'ların başlarında en az iki farklı COX enziminin bulunduğu keşfedilmiştir (12,13). Bunlar COX-1 ve COX-2'dir (14,15). Bu iki enzimin amino asit diziliminde % 60 homoloji mevcuttur (8). Bu iki izoform arasındaki temel fark ise değişik dokulardaki ekspresyonlarında ve regülasyonlarındadır: COX-1, temel olarak gastrik sitoproteksiyon, vasküler homeostaz, trombosit agregasyonu ve böbrek fonksiyonları gibi normal hücrel olayların düzenlenmesinde rol oynar (14,16,17). Trombositlerde, vasküler endotel hücrelerinde, midede ve böbrek toplayıcı tübüllerinde yüksek konsantrasyonlarda COX-1 enzimi bulunur (8). Genel olarak COX-1 konsantrasyonu sabittir, ancak hormonal uyarılar ve büyüme faktörleri ile 2-4 kat bir artış görülebilir (2,18).

COX-2 enzimi ise fizyolojik koşullarda çoğu dokuda saptanamaz. Bu enzimin yapımı inflamasyonun olduğu bölgelerde artış gösterir. Deneysel olarak da mitojenik uyarılar ile COX-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (18). Örneğin büyüme faktörleri, forbol esterler ve interlökin-1 fibroblastlarda; endotoksin ise monosit/makrofajlarda COX-2 ekspresyonunu artırır (19). COX-2 yapımındaki artışın, inflamasyonun olduğu bölgelerde gözlenen hücrel prostaglandin konsantrasyonlarındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. COX-2 ekspresyonu, inflamasyon sırasında veya mitojenik uyarılar ile 10-80 kat artmaktadır (2,8,14). COX-2 enzimi, patofizyolojik olarak inflamasyon bölgesi yanında, yapısal olarak da beyin, böbrek, kemik ve olasılıkla da kadın üreme sisteminde bulunmaktadır (2).

NSAİİ'lerin aktivitesi ve toksisitesi COX enziminin farklı izoformlarına olan inhibitör etkilerine göre ortaya çıkmaktadır. NSAİİ'lerin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden COX-2 izo-enziminin inhibisyonunun; başta gastrointestinal kaynaklı olmak üzere yan etkilerinden ise COX-1 izo-enziminin inhibisyonunun sorumlu olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır (2,14,20,21). İdeal bir NSAİİ'nin indüklenabilir COX-2 izoformunu ve dolayısı ile inflamasyonu baskılaması, buna karşılık yapısal COX-1 izoformunu etkilememesi ve dolayısı ile toksisitesinin en düşük seviyede olması beklenebilir (10,22). Klasik NSAİİ'ler, spesifik olmaksızın hem COX-1, hem de COX-2'yi inhibe ederler (2,14,23). Bu nedenle bir taraftan antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösterirken; diğer taraftan bazen fatal bile olabilen erozyon, ülser ve kanama gibi önemli gastrointestinal yan etkilere yol açabilirler (24).

Bu çalışmada piroksikamın insanlar tarafından halen kullanılan şekli olan Felden ampül solüsyonundan 0.250 ve 0.500 mg/kg dozlarda 5 gün boyunca sıçanlara intramüsküler (im) uygulanarak karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları üzerine olası etkilerini histolojik olarak değerlendirmeyi planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. NSAİ İlaçların Tarihçesi

NSAİ'lerin keşfedilmesi M.Ö. 3500'e kadar uzanır. Mısır papirüslerinde, karın ve eklem ağrıları için mersin ağacı kabuklarının kullanıldığını görmekteyiz (5). M.S.30'da inflamasyonun kriterleri tanımlanmış ve söğüt ağacı yaprakları bunları yok etmede kullanılmıştır (13). Çin'de, Asyanın diğer bölümlerinde, Kuzey Amerika ve Güney Afrika'da salisilat içeren bitkilerin kullanıldığına dair belgeler bulunmaktadır. 1828'de söğüt ağacı kabuğundan salisilat kristalleri elde edilmiş, 1838'de salisilik asit terimi ilk olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1860'da salisilik asitin kimyasal olarak sentez edilmesi bu alanda atılmış önemli bir adımdır (1,3). Bu tarihten itibaren benzer kimyasal formüllere ve etkilere sahip birçok preparat piyasaya çıkmıştır. NSAİ terimi ilk defa 1949'da fenilbutazon için kullanılmıştı (5,25,26). NSAİ'lerin çeşitli hastalıklarda kullanılması çalışmaları hızlandırmış ancak 1971'e kadar bu ilaçların etki mekanizması ile ilgili kesin bir açıklama yapılamamıştır. 1971'de Sir John Vane araziidonik asit mekanizmasını ve bu mekanizmada antiinflamatuvarların yerini göstermiştir (8). 1976 yılında ise prostaglandin endoperoksit sentetaz (PGHS) veya siklooksijenaz adı ile adlandırılan enzim izole edildi (3,8). Bütün antiinflamatuvarların etkisi aynı düzeyde değildi. Bazı ilaçların mide, böbrek, kan tablosu üzerindeki yan etkileri daha belirgindi. Daha etkili ancak yan etkisi daha az bir antiinflamatuvar elde etmek için çalışmalara hız verildi ve 1990'da Needleman COX enzimlerinin birden fazla olduğunu bildirerek COX'un izoenzimlerinden bahsetti. 1991'de ise Xie ve arkadaşları tarafından COX-2 tanımlanıp klonlandı (3,13,27). Son yıllarda ise COX-3 izoenziminden bahsedilmektedir. COX enziminin birden fazla izoenziminin olması etki farklılığı ve yan etki sıklığının değişikliğini

açıklamaya yardımcı olur (6).

## 2.2. NSAİ İlaçların Etki Mekanizmaları

NSAİ ilaçların çoğu etkilerini prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler (3,8,12,14,15). Prostaglandinler, yapılarında bir halka taşıyan 20 karbonlu doymamış yağ asiti türevleridir. Bu bileşikler bazen eikozanoitler olarak da adlandırılırlar; "eikoza" 20 karbon atomlu anlamına gelmektedir (7).

Prostaglandinler ve ilgili bileşikler hemen hemen her doku tarafından az miktarlarda sentezlenirler. Genellikle sentezlendikleri dokuda lokal olarak etkilidirler ve etki bölgelerinde hızla inaktif metabolitlere çevrilirler. Bu nedenle kan dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar.  $TXA_2$ , lökotrienler ve hidroperoksieikozatetraenoik asit ve hidroksieikozatetraenoik asit (HPETE-HETE) prostaglandinlere benzeyen lipidlerdir ve benzer öncü maddelerden, ortak yollardan geçerek sentezlenirler (7).

Prostaglandinler çoğu etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanarak sağlarlar.

Endojen olarak dokuda üretilen prostaglandinler ve metabolitleri belirli bir hücre tipinin verdiği yanıtların ince ayarını yapan lokal sinyaller olarak davranırlar. Fonksiyonları dokudan dokuya çok büyük farklılıklar gösterebilir. Örneğin;  $TXA_2$ 'nin trombositlerden salgılanması yeni trombositlerin agregasyonunu sağlamaktadır. Ancak diğer dokularda  $TXA_2$ 'nin yüksek konsantrasyonları daha farklı bir sinyal taşır; örneğin belirli bazı düz kas hücrelerinde  $TXA_2$  kontraksiyona neden olur. Prostaglandinler allerjik ve inflamatuvar reaksiyonlarda salgılanan kimyasal mediyatörlerin bir grubunu oluşturur (7,21).

Prostaglandinler primer olarak 20 karbonlu bir yağ asiti olan araşidonik asitten sentezlenirler (7). Araşidonik asit hücre zarlarında fosfolipitlerin yapısında bulunur (6,19,28). Serbest araşidonik asit doku fosfolipitlerinden fosfolipaz A<sub>2</sub> ve diğer açıl hidrolazların etkisiyle açığa çıkar. Bu olay hormonların ve diğer uyarıların kontrolü altındadır (7). Eikozanoitlerin araşidonik asitten sentezlenmesinde rol oynayan iki önemli yol vardır (şekil:1) (3,7).

### **2.2.1. Lipoksijenaz yolu**

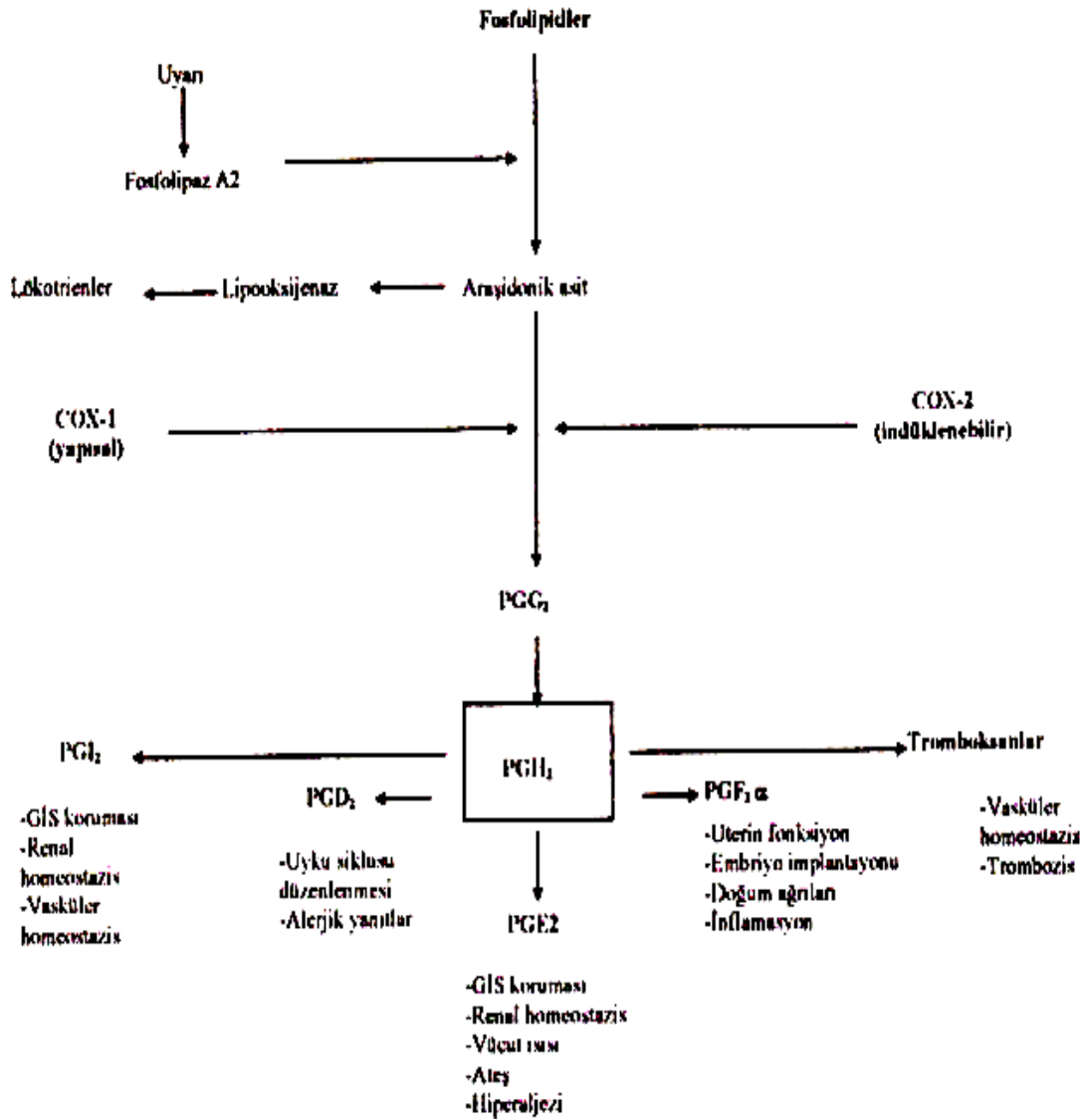
Çeşitli lipoksijenazlar araşidonik asitten 5-HPETE, 12-HPETE ve 15-HPETE sentezlenmesini sağlarlar. Bunlar araşidonik asitin dayanıklı bir yapıya sahip olmayan peroksitlenmiş türevleridirler ve sentezlendikleri dokuya bağlı olarak hidroksillenmiş türevleri olan HETE'lere, lökotrienlere veya lipoksinlere dönüştürülürler (7,12).

### **2.2.2. Siklooksijenaz yolu**

Prostaglandinler, tromboksanlar ve prostasiklinler gibi halka yapısı taşıyan tüm eikozanoitler siklooksijenaz yoluyla sentezlenirler. Siklooksijenaz enziminin iki farklı gen tarafından ve farklı fizyopatolojik olaylarca indüklenen 2 alt grubu bulunmaktadır (7,8,12,29).

#### **2.2.2.1. Siklooksijenaz-1**

COX-1 enzimi genelde homeostazisi düzenleyici özelliindedir (29-31). Aktivitesi genelde sabittir (27). COX-1 70 kd ağırlığındadır (6) ve dokuzuncu kromozomda bulunan bir gen tarafından kodlanmaktadır (27).



**Şekil 1** : Prostaglandin sentezinde COX-1 ve COX-2 enzimlerinin fonksiyonu ve prostaglandinlerin etkileri (8).

Enzim aktivitesi genel olarak dört farklı bölgede bulunmaktadır (12).

-*Trombositlerde:* Araşidonik asitin tromboksan A<sub>2</sub>'ye dönüşmesini sağlar. Klinikte yaygın olarak kullanılan asetil salisilik asit, etkisini, trombositlerde COX-1 enzimini inhibe ederek gösterir. Trombositlerdeki tromboksan A<sub>2</sub> yapımındaki azalma sonucu trombosit agregasyonu ve vazokonstriktif etki, dolayısı ile tromboza olan eğilim azalır (1,8,9,12).

-*Gastrik mukozada:* Yaygın olarak bulunur (29). Sitoprotektif prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. İnhibe olması sonucu mukozasında koruyucu etki sağlayan prostaglandinlerin sentezi azalır ve ülser oluşumu kolaylaşır (1,8,9,12,32).

-*Vasküler entotelde:* Özellikle aterosklerotik bölgelerdeki prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) üretiminde rol oynadığı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (1,6,8,12).

- *Böbrek ve vasküler yapıda:* Toplayıcı kanallarda ve Henle kulpunda yaygın olarak bulunmaktadır. Bu bölgelerde prostaglandin E sentezini uyararak böbrek kan akımını arttırarak su ve tuz tutulumunu azaltır (1,8,9,32).

#### **2.2.2.2. Siklooksijenaz-2**

Ağırlığı COX-1 ile eşit olup birinci kromozomdaki bir gen tarafından kodlanmaktadır. Aminoasit dizilimi yaklaşık %60 oranında COX-1 ile benzerlik gösterir (1,6,8). Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda COX-2'nin vasküler endotel dokuda PGI<sub>2</sub> üretiminden sorumlu asıl enzim olduğu gösterilmiştir. Normal koşullarda endotel dışındaki bölgelerdeki aktivitesi çok düşüktür. Ancak COX-2 geni inflamasyon başta olmak üzere bir çok durumda indüklenebilir (33). Sitokinler ve büyüme faktörleri bu enzimin aktivasyonunu arttırırlar (1,6,17,27,32). Bazal koşullarda sadece beyin, böbrek korteksinde ve uterusu COX-2 aktivitesi saptanırken, inflamatuvar süreçlerde özellikle sinoviyal

sıvılarda COX-2 aktivitesinde belirgin artış olmaktadır (9,29,34,35).

*Günümüzde 3 tip COX inhibitörü mevcuttur (12)*

•*Aspirin*: Hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe eder (8). Ancak COX-1 enzimine daha selektiftir. Özellikle düşük dozlarda trombositlerdeki COX-1 enzimini geri dönüşümsüz olarak bloke eder (9). Bu etkisi nedeniyle kardiyoprotektif olarak sıklıkla tercih edilir.Yüksek dozlarda endoteldeki COX-2 enzimini inhibe etmesi nedeniyle prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentezini azalttığı için kardiyoprotektif etki amacıyla 300 mg ve altındaki dozlar tercih edilir (12). Belirgin antiinflamatuvar etki istenildiği koşullarda yüksek doz kullanılmaktadır (7).

•*Nonspesifik NSAİİ'ler*: Hem COX-1 hem de COX-2 enzimini değişik derecelerde, düşük selektivite ile inhibe ederler (26). İndometazin , piroksikam ve sulindak COX-1'e daha selektif iken, ibuprofen ve meklobomat her iki enzimi eşit etkinlikle inhibe eder (12). COX-2 hipotezine göre antiinflamatuvar ve analjezik etkiden COX-2 inhibisyonu sorumluyken, gastrik yan etki ve trombositler üzerindeki etkilerden COX-1 enzimi inhibisyonu sorumludur (10,12,21,27).

•*Selektif COX-2 inhibitörleri (koksibler) (21)* : Bu grup ilaçlar NSAİİ'ler ile aynı analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinlikte olan fakat COX-1 üzerine etkileri olmadığı için gastrik yan etkileri minimal olan ilaçlardır (21). Karboksilik asit içeren tüm NSAİİ'lerin (indometazin,meklofenamik asit vb.) selektif COX-2 inhibitörlerine dönüştürme çalışması yoğundur (26). Rofekoksib, selekoksib, valdekoksib ve etorikoksib Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yaygın kullanılan ve selektivitesi en yüksek olan ajanlardır (yaklaşık 200 kat).



Ülkemizde ise sadece rofekoksip ve selekoksib'in preparatları mevcuttur (2,8,12).

### **2. 3. NSAİİ'lerin Genel Özellikleri**

NSAİİ'lerin çoğu organik asit yapısındadır. PH azaldıkça ilaçların lipitte çözünen non-iyonize miktarları artıp, ilacın hücre zarının lipit yapısıyla birleşimi fazlaşacağından, NSAİİ'ler selektif olarak mide, renal medulla ile iskemik ve inflamasyonlu bölgeler gibi asititesi fazla olan dokularda daha fazla birikirler (1). Farmakokinetik açıdan NSAİİ'ler arasında farklar olmasına rağmen NSAİİ'lerin ortak özellikleri vardır;

-Mide Bağırsak kanalından iyi emilirler (1,3,6).

-Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür (3,6).

-% 90 ve daha fazla oranlarda plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar ve çoğunun dağılım hacimleri düşüktür (1,6).

-Bazılarının sinoviyum da birikme özellikleri vardır (3).

-Kronik böbrek yetmezliğinde atılımları azalır ve dikkatli kullanılmaları gerekir (1,3).

### **2.4. NSAİİ'lerin Sınıflandırılması**

Pek çok sınıflandırma şekli vardır. Çoğu kaynakta NSAİİ'ler iki şekilde sınıflandırılmıştır (3,6).

### 2.4.1. Kimyasal Yapılarına Göre:

*1-Asidik NSAIİ'ler ( NSAIİ'ler çoğu asitik yapıdadır).*

#### A- Arilkarboksilik Asitler

1. Salisilik Asit: Aspirin, diflunisal, sodyum salisilat vb.
2. Antranilik Asitler (Fenamatlar): Flufenamik asit, mefenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit

#### B- Arilalkonoik Asitler

1. Arilasetik Asitler: Diklofenak, fenklofenak, alklofenak, fentiazak
2. Arilpropionik Asitler: Ibuprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproksen, fenoprofen, suprofen, fenbufen, indoprofen, tioprofenik asit, benoksoprofen vb.
3. Heteroarilasetik Asitler: Tolmetin, zomeprak, kloprak vb.
4. İndol ve İnden Asetik Asitler: İndometazin, sulindak vb.

#### C- Enolik Asitler

1. Pirazolidin Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon, feprazon
2. Oksikamlar: Piroksikam, izoksikan, judoksikan, tenoksikam

*2- Nonasidik NASİİ'ler*

Prokuazon, fluprokuazon, tiaramid, bufeksamak, flunizol, epirazol, tinoridin, nabumeton (1,3,5,6).

### 2.4.2. NSAI İlaçların Yarı Ömürlerine Göre :

- 1- Uzun Yarı Ömürlü İlaçlar. Bu ilaçların yarı ömrü 10-12 saat ve üzerindedir. Günde 1-2 kez uygulanır.
- 2- Kısa Yarı Ömürlü ilaçlar: Bu ilaçların yarı ömürleri 6 saat ve altındadır (1,3,5,6).

**Tablo 1:** NSAİİ'lerin yarı ömürlerine göre sınıflandırılması (1).

<b>Uzun yarı ömürlü ilaçlar</b>	<b>Kısa yarı ömürlü ilaçlar</b>
Azapropazon	Diklofenak
Diflunisal	Etodolak
Fenbufen	Fenoprofen
Fenilbutazon	Flufenamik asit
Nabumeton	Flurbiprofen
Naproksen	İbuprofen
Oksaprazosin	İndometazin
Piroksikam	Ketoprofen
Sulindak	Pirprofen
Tenoksikam	Tiaprofenik asit
Prokuazon	Tolmetin

## 2.5. NSAİİ'lerin Etkileri

NSAİİ'ler aspirin de dahil olmak üzere tedavide üç temel özelliklerinden yararlanılır; inflamasyonu azaltırlar (antiinflamatuvar) , ağrıyı azaltırlar (analjezi), ateşi düşürürler (antipiretik) (10,11). NSAİİ'lerin güçleri bu üç etki açısından birbirlerinden farklıdır.

### 2.5.1. Antiinflamatuvar etkileri

NSAİİ'ler siklojenazı bloke ettiğinden prostaglandinlerin sentezini engelleyerek prostaglandinlerin rol oynadığı inflamatuvar reaksiyonları kontrol altına alır (şekil:2) (10,33). Aspirin, artritte inflamasyonu yatıştırmasına rağmen hastalığın ilerlemesini durduramaz. Asetaminofenin güçlü analjezik ve antipiretik

etkileri olmasına rağmen antiinflamatuvar etkisi zayıftır ve bu nedenle romatoid artrit gibi hastalıklarda görülen inflamasyonun tedavisinde kullanılamaz (7).

### **2.5.2. Analjezik etkileri**

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) inflamatuvar süreçte hücrelerden lokal olarak salgılanan bradikinin, histamin ve diğer kimyasal mediyatörlere sinir uçlarının daha duyarlı hale gelmesine neden olur (5). Bu nedenle aspirin ve diğer NSAİİ'ler PGE<sub>2</sub> sentezini azaltarak ağrı duyusunu azaltırlar. Salisilatlar iç organlara bağlı ağrılardan çok, yüzeysel yapılardan kaynaklanan hafif ve orta şiddetteki ağrının tedavisinde kullanılırlar (6). NSAİİ'ler inflamasyona bağlı ağrının tedavisinde opioitlerden daha güçlü etkilidirler; malignitelere bağlı ağrının tedavisinde salisilatlar ve opioitlerin birlikte kullanılmaları daha etkin bir ağrı kontrolü sağlar (7). Vural Kavuncu ve ark. tarafından fibromiyalji tanısı konmuş 49 hastaya piroksikam sublingual tablet verilmiş ve ağrı, yorgunluk yakınmasının azaldığı görülmüştür (36).

### **2.5.3. Antipiretik etkileri**

Ön hipotalamusta yer alan termoregülatuar merkezin uyarılmasına bağlı olarak ateş ortaya çıkar (7). İnfeksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonları, malignite veya inflamasyon nedeniyle uyarılan lökositlerden salgılanan pirojenik (vücutta ateş oluşmasına neden olan) etkili sitokinler tarafından uyarılan PGE<sub>2</sub> sentezi termoregülatuar merkezin ayar noktasını (set-point) yükseltir (10). NSAİİ'ler PGE<sub>2</sub>'nin sentezini ve salınımını azaltarak vücut ısısını düşürürler (6). NSAİİ'ler ısı merkezinin hızla normale dönmesini sağlarlar. Periferik vazodilatasyon ve terleme ile ısı kaybını artırarak ateşli hastaların vücut ısısını düşürür (9).

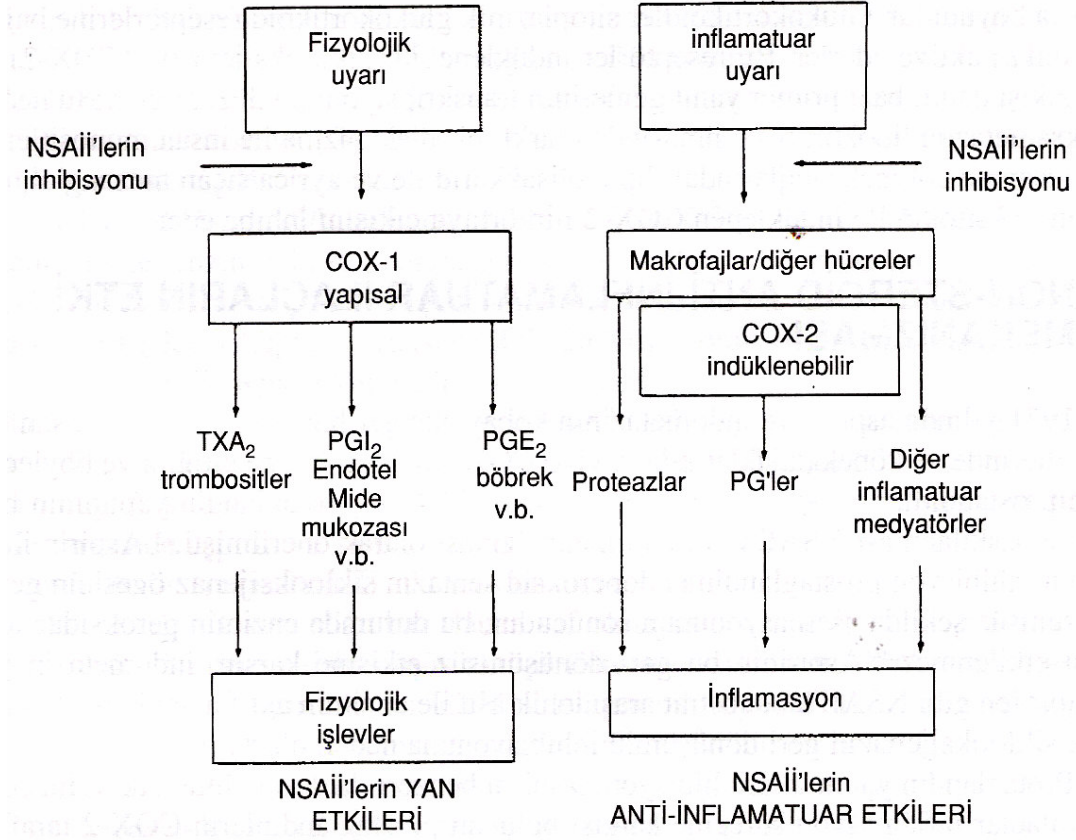
#### **2. 5.4. Diğer Etkiler**

Menstrüel krampları azaltır (6,7,15). Etki mekanizmaları kandaki prostaglandin düzeyini azaltmaya dayanır. İlaça ağrı başlar başlamaz veya menstrüasyonun başlamasıyla birlikte başlanır ve 48-72 saat devam edilir. Ortalama tedavi yanıtı %67-95 arasındadır (37). NSAİİ'lerin bir gurubuna yanıt vermeyen hasta başka bir gruptaki NSAİİ'ye cevap verebilir (38). Patent duktus arteriosus'un kapanmasına yardımcı olur (11,39). Oküler inflamasyon, şok, periodontal hastalık ve spor travmasının tedavisinde, kanser kemoterapisinde, cerrahi girişimlerde kullanılır (6).

Bazı çalışmalar uzun süre NSAİİ kullanmış kişilerde Alzheimer hastalığı riskinin neredeyse %50 daha düşük olabileceğini göstermiştir (16,40,41).

#### **2. 6. NSAİ İlaçların Yan Etkileri**

Klasik NSAİİ'ler (ibuprofen, naproksen, diklofenak, indometazin, piroksikam, tenoksikam vb.) plazma eliminasyon yarılanma sürelerine, doz ve kullanım sürelerine bağlı olarak değişik düzeylerde etki ve yan etkiye sahiptirler (25). İlaç yan etkilerinin % 25'den fazlasından NSAİİ'ler sorumludur (4). NSAİİ'lerin yan etkileri PG inhibisyonuna bağlı olanlar ve idiosenkrazik reaksiyonlar olmak üzere 2 ana grupta toplanabilir; GİS, renal yan etkiler, platelet agregasyon inhibisyonu ve bronkospazm PG sentez azalmasına bağlı iken, dermatit, santral sinir sistemi etkileri, hepatotoksisite ve akut intersitisyel nefrit idiyosenkratik reaksiyonlar olarak kabul edilir (1).



Şekil 2 : NSAİ İlaçların etkileri ve yan etkileri (1).

### 2. 6.1. Hastalığa Özgün Yan Etkiler

Bazı yan etkiler hastalıkla ilişkili gibi görünmektedir. Örneğin, naproksenle tedavi edilen osteoartritli hastalarda romatoid artritli hastalara göre karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri daha sıklıdır. Bir seride osteoartritli ve romatoid artritli 1616 olguda aspirin, diklofenak ve plasebo kullanılmıştır. Osteoartritli diklofenak alan hastalarda aspartataminotransferaz (AST) seviyelerinde 6-12 haftalık bir sürede %12'lik; romatoid artritli hastalarda %7'lik bir değişim olmuştur. Aspirin için ise tam tersi bir sonuç ortaya çıkmıştır (romatoid artrit için

%6 ve osteoartrit için %2) (5).

İbuprofen Sistemik Lupus Eritematosus'lu hastalarda ilaçla aktiflenmiş menenjitte benzer bir tablo yaratma eğilimindedir (2). Aspirin aktif juvenil romatoid artritli hastaların %40'ında; aktif Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)'lu hastaların ise %44'ünde AST seviyelerinde artışa sebep olur (5).

## 2. 6.2.Gastrointestinal Yan Etkiler

NSAİİ'lerin gastrointestinal etkileri hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Bunlar ülserasyon, kanama veya perforasyon, ince ve kalın barsak mukoza zedelenmesi gibi ciddi yan etkilerdir (8,10). Bunlardan gastrik ülser %12 -30, duodonal ülser %2-19 oranında görülür. Geis ve arkadaşları NSAİİ kullanan hastalarda %14 gastrik ve %9 duodonal lezyon saptamışlar ve bunun yaşla ve dozla arttığını bildirmişlerdir (5). NSAİİ'ler rektal veya intravenöz verilmekle de gastrointestinal hasar yapar; başka bir deyişle mukoza ile direk temas olmadan da mukozal hasar ortaya çıkmaktadır (31). Normalde prostasiklin ( $PGI_2$ ) mide asiti salgısını azaltır.  $PGE_2$  ve  $PGF_{2a}$  ise mide ve ince bağırsakta koruyucu etkili olan mukus salgısını arttırırlar (8,14). NSAİİ bu prostaglandinlerin sentezlenmesini engelleyerek mide asiti salgısının artmasına ve koruyucu etkili mukusun sentezinin azalmasına neden olur (7,31).

NSAİİ'lere bağlı semptomlar dispepsi, epigastrik ağrı, hazımsızlık, bulantı ve kusma şeklinde gelişebilir. NSAİİ'lerin yarattığı mukozal lezyonlar hiperemiden diffüz gastrite, süperfisyal erezyonlardan penetran ülser kraterine kadar değişebilir (42). Aspirin olağan dozlarda feçesle günde yaklaşık 3-8 ml kan kaybına neden olabilir (7). Hatta masif kanamalara daha çok yol açarken bir  $PGE$  türevi olan misoprostol bu yan etkileri önemli ölçüde azaltır (8,9).

NSAİİ'lerin yol açtığı alt intestinal sisteme ait yan etkileri son zamanlarda ortaya konuldu. NSAİ'ler sessiz inflamatuvar bağırsak hastalıklarını aktive edebilirler ve uzun süreli kullanımdan sonra bağırsak hasarına, kan ve protein kaybına yol açabilirler (43).

### **2.6.3. Renal Yan Etkiler**

NSAİİ'lerin bu sistemdeki yan etkileri temel olarak renal kan akımını destekleyen PGE<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub>'nin inhibe edilmesi ile gelişir (6,20). Ancak ek böbrek patolojisi olmayanlarda ve iyi hidrasyonda bu PG'lerin renal fonksiyonlara etkisi az olduğundan renal yan etki minimaldir. Konjestif kalp yetmezliği, glomerülonefrit, asit ile beraber karaciğer yetmezliği ve diüretik kullanımı gibi renal rezervin azaldığı durumlarda risk artmıştır (8,21). PG'lerin süpresyonu ile renal kan akımı ve glomerül filtrasyonu azalır ve sıvı retansiyonu, ödem ve serum kreatininde artış gözlenir (6,10,20-22,29).

Kan volümü tehlikeye girdiğinde PG'ler üredilatasyon, renin sekresyonu ve su atılımı gibi çeşitli fonksiyonlarda rol alırlar (29,31). Eğer filtrasyon oranı korumak için vazokonstriktör PG<sub>2</sub>'lerin neden olduğu vazodilatasyonu dengelemezse renal yetmezlik meydana gelir (2,20,31).

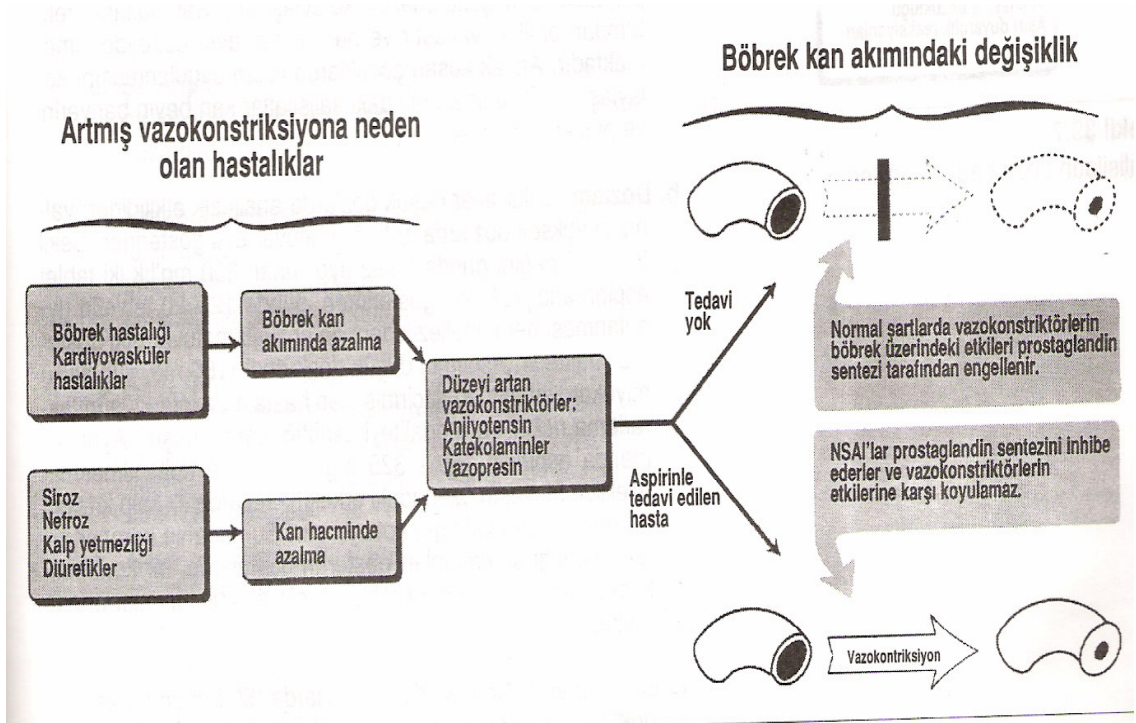
Prostaglandin metabolizmasını etkilemelerine bağlı böbrekte oluşturulan yan etkiler, NSAİİ'lerin en karakteristik özelliklerindedir (44) ve özellikle intrinsik renal hastalık, hipoalbuminemi ve hipovolemide önemlidir (22). Bazı şüpheler bulunmakla beraber sulindak ve non-salisilik asetik asit diğerlerine göre prostaglandinlerin sebep olduğu yan etkiler daha seyrek (5).

NSAİİ'lerin intersitisyel nefrite neden olmaları çok nadirdir ve muhtemelen idiyosenkratiktir (7,44). İbuprofen, piroksikam, sulindak, diklofenak, tolmetin, naproksen ve indometazin daha sık sebep olurken; vakaların %60'nı fenoprofen



uygulanan vakalar içerir (5).

NSAİİ'ler kan basıncını 10 mm Hg kadar yükseltebilirler (22) ve bazı antihipertansif ilaçların etkisini azaltabilirler (5,10,15). Başta indometazin olmak üzere tüm NSAİİ'ler özellikle tiazid diüretikleri, beta blokörler ve ACE inhibitörleri kullananlarda hipertansiyonun farmakolojik kontrolünü bozarak da hipertansiyona neden olabilirler (15). ACE inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında hiperkalemi riski artar (45) ve serum potasyum düzeylerinin izlenmesi gerekir. NSAİİ'ler ayrıca sıvı retansiyonu ve hipertansif etki ile konjestif kalp yetersizliğini agra ve edebilirler (1).



**Şekil 3:** Prostaglandin sentezinin aspirin tarafından inhibisyonunun renal etkileri (7).

#### 2.6.4. Hepatik yan etkiler

Hepatik toksisite bütün NSAİİ'lerle izlenirken (15) asetaminofen, diklofenak, sulindak ve fenilbutazonda daha fazla ibuprofen ve ketoprofende biraz daha azdır. Hastalar genellikle asemptomatiktir ve doz azaltığında veya ilaç bırakıldığında transaminaz seviyeleri normale döner (46). İleri yaş azalmış renal fonksiyon, çoklu ilaç kullanımı, yüksek ve uzun süreli kullanım, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus hepatic toksisite riskini artırır.

Karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler NSAİİ kullanımı sırasında yaygın olarak görülür (46,47). Ancak tedavi sürerken düşer. Reye sendromu viral infeksiyonlu çocuklarda aspirinle ortaya çıkan hepatitle birlikte (11). Sulindak ve diklofenak ile hafif seyirli kolestaz görülmüştür. NSAİİ'ler hepatite de neden olabilirler, fakat aralarında bazı farklılıklar vardır. Hepatitli hastalarda yapılan bir çalışmada isoksikam, sulindak ve piroprofenin en fazla etken olduğu (1/50-100.000); indometazin, ketoprofen ve brufenin bunları izlediği; diklofenak ve piroksikamın ise nadiren hepatit sebebi (<1/500.000) olduğu gösterilmiştir (5,48).

Diğer taraftan 1984-89 yılları arasındaki verilere dayanan, bir raporda NSAİİ'lerin yol açtığı klinik hepatit ve hepatic sebepli ölümler değerlendirilmiştir. Bu raporda diklofenak ve sulindak, klinik hepatit ve hepatic sebepli ölüm insidansında birinci sırayı alırken; diflünisal, fenoprofen, piroksikam ve tolmetin bunları takip etmektedir. İbuprofen, indometazin, ketoprofen ve naproksen ise en düşük insidansa sahiptir (5). Ancak, bütün NSAİİ'lerin bu tür komplikasyonları son derece nadir olarak bildirilmiştir (46).

### 2.6.5. Hematolojik Yan Etkiler

TXA<sub>2</sub> trombosit agregasyonunu arttırırken, PGI<sub>2</sub> 'nin azaltıcı etkisi vardır. Aspirinin düşük dozları (60-80 mg/gün) trombositlerde tromboksan sentezini kalıcı olarak inhibe ederken epitel hücrelerinin TXA<sub>2</sub> sentezinde büyük bir değişikliğe neden olmaz (7). Siklooksijenazın asetilasyonu geri dönüşümsüzdür. Trombositlerin hücre çekirdeği olmadığından yeni enzim sentezleyemezler ve tromboksan eksikliği trombositin ömrü boyunca (3-10 gün) devam eder (5,8,9,11,25). Epitel hücrelerinin ise hücre çekirdeği bulunduğundan yeni siklooksijenaz sentezleyebilirler. TXA<sub>2</sub>'deki azalma nedeniyle trombosit agregasyonu (trombus oluşumunun ilk basamağı) azalarak kanama zamanının uzamasına neden olur (8,9).

Anemi, trombostopeni, nötropeni birçoğunda görülmekle birlikte bu yan etkilerden iki tanesi çok önemlidir (6,8). Bunlardan agranülositozis ve aplastik anemidir (5). Bu olaylar herhangi bir NSAİİ ile çok nadir görülürken fenilbutazon ve indometazin bu olaylara daha sık sebep olur (5). NSAİİ'lerin antitrombosit yan etkileri agranülositozis ve aplastik anemiye göre son derece nadirdir. Sodyum salisilat hariç bütün NSAİİ'ler trombosit agregasyonunu inhibe ederler (6,10). Aspirin trombosit agregasyonunu geri dönüşümsüz inhibe ederken diğer NSAİİ'ler sadece trombosit ile temasta olduğu süre içerisinde inhibe ederler (5). NSAİİ'lerin cerrahi girişimden yarı ömürlerinin 4-5 katı kadar bir süre önce kesilmeleri gerekir (1).

### 2.6.6. Hipersensitivite Reaksiyonları

Tedavi edici dozlarda aspirin alveoler ventilasyonu arttırır (7,11). Yüksek dozlar medulladaki solunum merkezini doğrudan etkileyerek hiperventilasyona ve

respiratuvar alkalozu neden olur, ancak alkaloz genellikle böbrekler tarafından kompanse edilir. Toksik dozlarda solunum merkezi paralyze olur ve CO<sub>2</sub> üretimi devam ettiğinden respiratuvar asidoz gelişir (9-11).

COX-2 sıçan akciğerinde özellikle m.ösküler venlerin düz kas hücrelerinde gösterilmiştir. Burada pulmoner damar tonüsünden sorumludur. Astım ile ilgili hastalıklarda insan hava yollarında düz kas hücrelerinin aşırı çoğalması vardır ve bu hücrelerin proliferasyonu COX-2 artışıyla önlenmektedir (29).

Vazomotor rinit, nazal polipozis ve astım üçlüsü olanlarda aspirin veya NSAİİ alınması muhtemelen prostoglandinlerin bronkodilatör etkilerini inhibe etmesine bağlı olarak, astım atağını %30-40 oranında prespite eder (8,15,49).

Anaflaktoid reaksiyon bütün NSAİİ'lere duyarlıdır (49). NSAİİ'lerin ağrının giderilmesi gibi nedenlerle aralıklı kullanımı anaflaksi riskini artırır. Diğer taraftan %21-30 oranında ürtikeryal deri lezyonları, anjiyoödem veya herikisi birden gelişebilir (8).

### **2.6.7. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Yan Etkileri**

Ketoprofen, ibuprofen, naproksen gibi yağda eriyen ilaçlar MSS'ne geçerek, huy ve bilgi fonksiyonlarında hafif derecede değişmelere neden olurlar (5). İndometazin alan hastalarda baş ağrısı ve dönmesi, konfüzyon, depresyon, halisünasyon, konvülziyon ve senkop geliştiği bildirilmiştir (1). Naproksen veya ibuprofen alan yaşlı hastalarda ise kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, konfüzyon, kişilik bozukluğu, depresyon, uykusuzluk ve paranoid hezeyanlar izlenebilir (1,5). SLE'li ve miks bağ doku hastalarında ibuprofen, sulindak tolmetin, veya naproksen kullanımı sonucu hipersensitivite benzeri bir reaksiyonla akut aseptik menenjit gelişebilir (1).

### **2.6.8 ile İlgili Yan Etkiler**

- Gebeliğin uzaması,
- Doğum eyleminin uzaması,
- Doğum öncesi, doğum anında ve doğum sonrası kan kaybında artma,
- Anemi,
- Preeklemtik toksemi (11,39).

### **2.6.9. Fetüs ve Yenidoğan ile İlgili Yan Etkiler**

- Hemostaz anormallikleri,
- İntrakranial kanama insidansında artma,
- Duktus arteriozusun erken kapanması,
- Sürekli Pulmoner Hipertansiyon (11,39).

### **2.6.10. Diğer Yan Etkiler**

Fenilbutazonla pulmoner ödem,naproksenle pulmoner infiltrasyon, sulindak ile jinekomasti, ibuprofenle alopesi ve oksifenbutazonla guatr geliştiği gösterilmiştir (1,6).

Ika Peldg ve arkadaşları tarafından yapılan düşük vakalı, kısa süre takipli bir çalışmada ise, NSAİ ve aspirin kullanan yaşlı hastalarda kolorektal kanserlerin daha az görüldüğü izlenmiştir (17,41).

**Tablo 2** : NSAİİ'lerin yan etkileri (1).

<b>Gis</b>	Dispepsi	<b>Nöropsikiyatrik</b>	Başağrısı
	Gastrik erozyon		Baş dönmesi
	Peptik ülser		Huzursuzluk
	Üst GIS kanaması		Epilepsi provakasyonu
	Barsak inflamasyonu		Aseptik menenjit
<b>Renal</b>	GFR azalması	<b>Dermatolojik</b>	Ürtiker
	Akut böbrek yetmezliği		Lökositoklastik vaskülit
	Ödem		Eritema multiforme
	Interstisyel nefrit		Fiks ilaç erupsiyonu
	Hiperkalemi	<b>Hematolojik</b>	Kanamaya eğilim
	Hipertansif etki		Aplastik anemi
	Papiller nekroz		Trombositopeni
<b>Pulmoner</b>	Astım provakasyonu		Agranulositoz
	Bronkospazm	<b>Hepatik</b>	Toksik hepatit
	Pnömoni		Kolestatik sarılık
			Ağır KC yetmezliği

## 2.7. Yaygın Kullanılan NSAİİ'ler

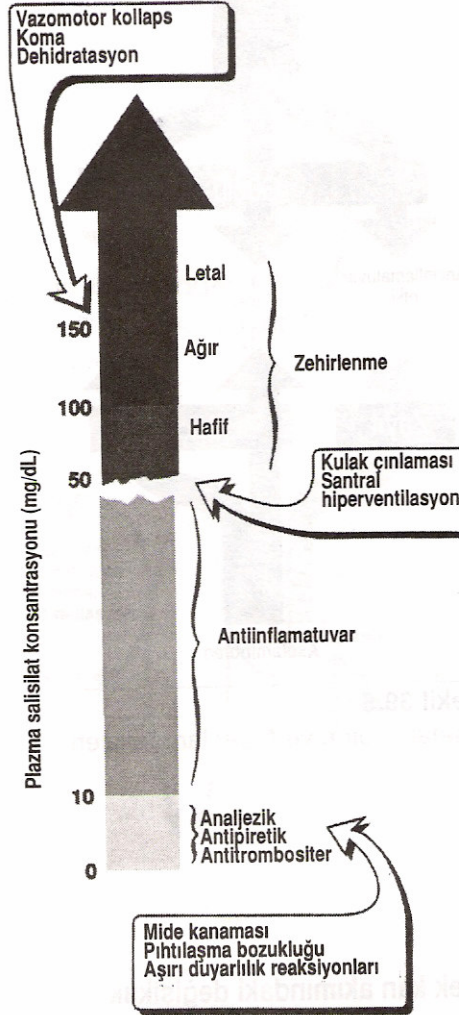
### 2.7.1. Aspirin ve diğer salisilatlar

Aspirin zayıf bir organik asittir ve siklooksijenazı geriye dönüşümsüz olarak inaktive ettiği için diğer NSAİİ'lerden farklıdır (7). Salisilat da dahil olmak üzere diğer NSAİİ'ler siklooksijenazı geri dönüşümlü şekilde asetillenirler (9). Aspirin vücuttaki esterazlar tarafından hızla deasetillenerek salisilata çevrilir (10). Salisilat antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerden

sorumludur. Salisilik asitin difluorfenil türevi olan diflunisal salisilata metabolize edilmediğinden salisilat intoksikasyonuna neden olmaz. Diflunisalin analjezik ve antiinflamatuvar etkileri aspirinden 3-4 kat daha güçlüdür ancak antipiretik etkisi yoktur. Diflunisal SSS'ne ulaşamadığından antipiretik etkili olamamaktadır. Sodyum salisilat, kolin salisilat (sıvı formda) , kolin magnezyum salisilat ve aspirin, gut, romatizmal ateş ve romatoid artrit tedavisinde antipiretik ve analjezik olarak kullanılırlar. Salisilik asit, nasırların, kallusun ve epidermofitozun (mantarların yaptığı çıkıntı şeklinde cilt lezyonları) tedavisinde topikal olarak uygulanır. Metil salisilat cilde sürülen preparatlarda tahriş edici etkiyi giderici madde olarak kullanılmaktadır (7). Aspirinin düşük dozları geçici iskemik atakların, anstabil anjinanın ve koroner arter trombozunun görülme sıklığını azaltmak amacıyla profilaktik olarak kullanılır (15). Aspirin aynı zamanda patent duktus arteriyozusun kapanmasını da sağlar (Duktus arteriyozusun açık kalmasında PGE<sub>2</sub> sorumludur) (11). Amerikada yapılan bir araştırmada aspirin kullanan kişilerde kalın bağırsak kanserine bağlı ölenlerin %40 daha az görüldüğü saptanmıştır (17,50-52). İleriye dönük çalışmalarda Ca'nın insidans veya mortalitesinde NSAİ ilaçların koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (46,53). Farklı dozlardaki etkileri şekil 4'te gösterilmiştir.

### **2.7.2. Fenilbutazon**

Güçlü antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili bir ilaçtır. 30 yıldan daha fazla süredir kullanılmasına karşın fatal aplastik anemi ve agranülositoz yapması nedeni ile bir çok ülkede klinik kullanımdan kaldırılmıştır (1).



**Şekil 4:** Salisilatların doza bağımlı etkileri (7).

### 2.7.3. İndometazin

Potent siklooksijenaz enzim inhibisyonu yanında polimorfonükleer lökositlerde membranda fosfolipaz A<sub>2</sub> ve C'yi inhibe ederek ve lökotrienlere bağlı nötrofil migrasyonunu azaltarak güçlü antiinflamatuvar etki gösteren indol asetik asit yapısında bir NSAİİ'dir. Oral alımla hızla ve tama yakın emilerek 1-3 saatte



pik plazma seviyesine ulaşır. % 65 idrarla, % 35 feçesle atılır. Romatoid artrit (RA), gut, ankilozan spondilit (AS) ve reaktif artritler gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklar yanında PG sentezi üzerine olan güçlü inhibitör etkisi nedeniyle plörezi, perikardit, prematür eylem ve infantlarda patent duktus arteriozus tedavisinde kullanılır. Kıkırdak yıkımını artırdığını bildiren çalışmalar nedeni ile osteoartritte önerilen bir NSAİİ değildir. En önemli yan etkileri GİS (ülser, kanama) ve SSS'inde (baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo) gözlenir (4,5).

#### **2.7.4. İbuprofen**

Propriyonik asit türevi bir NSAİİ'dir (5). Oral yoldan verildiğinde % 90'ın üzerinde emilir ve 45-90 dakikada pik seviyeye ulaşır. Kinetiği yaşla değişmez. Düşük dozlarda yalnızca analjezik etki gösterirken, 2100-2400 mg/gün dozlarında antiinflamatuvar etki gösterir. Düşük dozlarda yan etkilerinin diğer NSAİİ'lerden daha az olduğu söylenmesine karşın, yüksek dozlarda yan etki profili diğer NSAİİ'lere benzer. SLE'da aseptik menenjit yapabildiği rapor edilmiştir (1,5).

#### **2.7.5. Naproksen**

Yaygın kullanılan NSAİİ'lerden biridir. Alımından sonra tama yakın emilir. Yarı ömrü erişkinlerde ve çocuklarda 12-15 saat arasındadır. Yan etkileri indometazinle aynıdır. Antiinflamatuvar etkisi indometazinden biraz daha zayıftır (1).

### **2.7.6. Ketoprofen**

Propionik asit türevi bir NSAİİ'dir. Oral alımı takiben hızla ve tama yakın absorbe olur. 1-2 saat içinde pik konsantrasyonuna ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Yaşlılarda plazma klirensi % 22-50 oranında azalır. % 99 oranında proteinlere bağlı olarak taşınır. Yan etkileri diğer NSAİİ'lere benzer ve esas olarak GIS'dedir (1).

### **2.7.7. Nobumeton**

Non-asitik bir NSAİİ'dir ve hayvan modellerinde zayıf siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir. % 99 oranında proteine bağlı olarak taşınır. Antiinflamatuvar etkisi diğer NSAİİ'lere benzerse de analjezik etkisinin daha az olduğu düşünülmektedir (1).

### **2.7.8. Tenoksikom**

Yapısal olarak piroksikama benzeyen, ancak daha az lipofilik olan bir karboksamindir. Siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapar, ancak in-vitro çalışmalarda lipooksijenaza ve kondrosit fonksiyonlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir. RA, OA, gut ve birçok kas-iskelet sistemi hastalığında diğer NSAİİ'lerle benzer etkinlikte olduğu düşünülmektedir (1).

### **2.7.9. Tioprofenik Asit**

Asitik yapıda bir propionik asit türevidir. 1.5-2.1 saat gibi kısa bir serum eliminasyon yarı ömrü vardır. Yaşlılarda yarı ömrü % 50 oranında artar. İn-

vitro çalışmalarda indometazin ve naproksenin aksine kırkırdakta proteoglikan sentezini azaltmadığı gösterilmiştir. Etki ve yan etkileri açısından diğer NSAİİ'lere benzer. Ayrıca hemorajik sistite yol açabilir (1).

#### **2.7.10. Diklofenak**

İn-vitro ve in-vivo güçlü, fakat reversibl siklooksijenaz inhibisyonu yapan bir fenil-asetik asit türevidir. Araşidonik asitin trigliseritlerce alımını uyarır ve hücre içi araşidonik asit salınımını baskılayarak ortamdaki araşidonik asit miktarını azaltır ve dolayısıyla indirekt olarak lökotrien oluşumunu da baskılar. Alımından sonra tamamen absorbe olur ve % 99.7 oranında albumine bağlanır. Yaklaşık 75 dakika kadar bir yarı ömrü vardır. Etkileri ve yan etki profili diğer NSAİİ'lere benzer (1).

#### **2.7.11. Piroksikam**

Enolik asit türevidir (3). Siklooksijenaz yanında lipooksijenaz enzimini, nötrofil fonksiyonlarını, lizozomal enzimleri, serbest oksijen radikallerini ve lenfosit fonksiyonlarını da etkiler (1).

Piroksikam içeren preperatlar analjezik ve antipiretik özelliklere de sahip bir antiinflamatuvar ajandır. Laboratuvar hayvanlarına piroksikam içeren preperat uygulanmasıyla ödem, eritem, doku proliferasyonu, ateş ve ağrının tümü baskılanabilir. Etki şekli tamamen anlaşılammakla beraber, bağımsız invitro ve invivo çalışmalarda piroksikam içeren preperatların bağışıklık ve inflamasyon reaksiyonlarının bazı basamaklarında aşağıdaki mekanizmalar vasıtasıyla etkileştiğini göstermiştir.

- Siklooksijenaz enziminin geriye dönüşebilir baskılanmasıyla prostaglandinler dahil prostanoid sentezinin baskılanması

- Nötrofil agregasyonunun baskılanması
- İnflamasyon bölgesine polimorfonükleer hücre ve monosit göçünün önlenmesi
- Uyarılmış lökositlerden lizozomal enzim salınımının baskılanması
- Nötrofiller tarafından süperoksit anyon üretilmesinin baskılanması
- Seropozitif romatoid artritli hastalarda hem sistemik hemde sinovial sıvıda romatoid faktör üretiminin azaltılması (54,55).

Primer dismenorede endometriyal prostaglandinlerin düzeyinin artışı, uterus iskemisi ve ağrı ile sonuçlanan uterus hiperkontraktilitesine sebep olur. Prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörü olan piroksikam içeren preparatların uterus hiperkontraktilitesini azalttığı ve primer dismenore tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (38).

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir (yaklaşık %99) (11). Piroksikam sinoviyal membranı hızlı geçer; sinoviyal sıvı düzeyleri kan düzeylerinin %45-50'sidir. Sinoviyal sıvı proteinlerine bağlanma plazmadaki gibidir (54).

Antiinflamatuar ve/veya analjezik etki gerektiren romatoid artrit, osteoartrit (artroz, dejeneratif eklem hastalığı) ve ankilozan spondilitin akut ağrılı dönemlerinde, akut muskuloskeletal hastalıklar, akut gut, cerrahi girişimlerden sonraki ve akut travma sonucu ağrı gibi durumlarda kullanılır (38).

Taç Y. ve ark , deneysel peritonit oluşturulmuş sıçanlarda 5 gün süre ile 0,250mg/kg piroksikam uygulanmış 15. günde ameliyat yerinde piroksikamın yapışıklıkları önlemedeki etkisini olumlu yönde bulunmuştur (56).

Nadir durumlarda, NSAİ ilaçlar interstisyel nefrit, glomerülit, papiller nekroz nefrotik sendroma sebep olabilir (38). NSAİ ilaçlar renal kan akımı kan volümü azalmış hastalarda böbrek perfüzyonunun devamına destek rolü oynayan renal prostaglandin sentezini baskılar. Bu hastalarda NSAİ ilaçların verilmesi belirgin böbrek yetmezliğini hızlandırır. Böyle bir reaksiyon için en büyük risk grubu kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve aşikar böbrek

hastalığı olan hastalardır (2,5).

Diğer NSAİ ilaçlar gibi piroksikam içeren preperatlar trombosit agregasyonunu azaltır (56) ve kanama zamanını uzatır. Tromboferez yapılacak ise son dozun alımından 72 saat sonra kan bağıışı alınabilir. Bunun dışında piroksikam kullanmak donör olmaya engel oluşturmaz (57).

Hayvan deneylerinde teratojenik bir etki görülmemişse de hamilelikte piroksikam kullanımı önerilmez. Piroksikam siklooksijenaz enziminin geriye dönüşebilir baskılanması ile prostaglandin sentez ve salınımını baskılar. Bu etki, diğer NSAİ İlaçlarda da olduğu gibi, gebeliğin son dönemine kadar ilaç uygulaması sürdürülen gebe hayvanlarda distosi ve doğum zamanında gecikme insidansında artış ile ilişkilidir. NSAİ ilaçların bebeklerde duktus arteriosusun kapanmasını indüklediği de bilinmektedir (9,11).

Piroksikam içeren preperat kullanımında anne sütünde piroksikam mevcudiyeti başlangıç ve uzun dönem doz koşullarında (52 gün) belirlenmiştir. Bu miktar anne plazma konsantrasyonunun % 1, % 3'ü kadardır. Tedavi sırasında plazmadakine göre sütte piroksikam birikmesi olmamıştır. Emziren annelerde klinik emniyeti henüz kanıtlanmadığından piroksikam önerilmez (38).

Piroksikam içeren preperat kullanımı ile gastrointestinal hemoraji, perforasyon ve ülserasyon bildirilmiştir. Ciddi yan etkiler çoğunlukla doza bağımlı olmaktadır. Düşük etkili doz kullanımı minimize yan etki oluşturur (38).

Piroksikam içeren preperat kullananlarda baş dönmesi, baş ağrısı, uyuklama, uykusuzluk, depresyon, sinirlilik, halüsinasyonlar, mizaç değişiklikleri, rüya anormallikleri, mental konfüzyon, parestezi ve vertigo gibi santral sinir sistemi etkileri çok seyrek olarak bildirilmiştir (54).

Deri döküntüsü ve kaşıntı şeklinde dermal hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Ccuerta Colinda E ve ark. 2004 yılında piroksikam'a bağıli iki fikse ilaç döküntüsü rapor etmiştir (58). Anafilaksi, bronkospazm, ürtiker, anjioödem, vaskülit ve serum hastalığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir

(11).

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, piroksikam içeren preparat ile tedavi sırasında bazı hastalarda serum transaminaz düzeyleri artabilir. Sarılık ve fatal hepatit vakaları gibi ciddi hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir (48).

Piroksikamın erken kolon kanserinde kemoprevansiyon amaçlı kullanılması gündemdedir (51,59).

### **3. METARYAL VE METOD**

#### **3.1. METERYAL**

##### **3.1.1. Deney Hayvanları**

Bu çalışmada, her kafeste ağırlıkları 190-240 gram arasında değişen dişi Wistar albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır (n=15). Deney süresince hayvanlara yeteri kadar beslenmesi için su ve yem (Yem Kurumu Standart Sıçan Yemi) verildi.

##### **3.1.2. Kullanılan İlaç**

Ülkemizde piroksikam içeren preperatın ticari formları: Cycladol (İ. E. Ulugay), Felden (Pfizer), İnflamex (Biofarma), Oksikam ( Sanofi-Doęu), Piroksan (Deva) şeklindedir. Çalışmamızda kullanmış olduğumuz Felden Im: Her 1 ml'lik ampülde 20 mg piroksikam aktif maddesi yanısıra 2,80 mg sodyum dihidrojen fosfat, 30 mg nikotinamid 400 mg propilen glikol 100 mg ethonol, koruyucu olarak 20 mg benzil alkol, 4,0 mg sodyum hidroksid, 2,4 mg hidroklorikasit ve 1 ml'ye tamamlayacak miktarda su içerir.

#### **3.2. METOD**

##### **3.2.1. Deney Planı**

Çalışmamızda kullanılan 15 adet sıçan 3 eşit gruba ayrıldı; Grup I ( Kontrol ), Grup II ( 0,250 mg./kg/gün piroksikam içeren preperat), Grup III ( 0,500 mg./kg/gün piroksikam içeren preperat) olacak şekilde.

Grup II'ye 5 gün süre ile piroksikam içeren preparat 0,250 mg./kg/gün intramüsküler olarak uygulandı. Grup III'e 5 gün süre ile piroksikam içeren preparat 0,500 mg/kg/gün intramüsküler olarak uygulandı. Grup I'e 5 gün süre eşit dozda serum fizyolojik intramüsküler uygulandı.

**Tablo 3:** Deney planı

Deney Grupları	Hayvan Sayısı	Tedavi	Doz	Süre
I	5	Kontrol	Eşit dozda SF im	5 Gün
II	5	Piroksikam içeren preparat	0,250 mg/kg im*	5 Gün
III	5	Piroksikam içeren preparat	0,500 mg/kg im*	5 Gün

\* Serum fizyolojik içinde çözüldü ve steril olarak verildi.

Deney süresi sonunda ( 5 gün ) eter ile anestezi altına alınan sıçanların abdominalleri ve göğüsleri açılarak karaciğer, böbrek ve akciğerleri çıkartıldı. Elde edilen dokulara immersiyon tespit yöntemi kullanıldı. Elde edilen doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildiler.

### 3.2.2. Histolojik Çalışmalar

%10'luk nötral formaldehit solüsyonunda immersiyon fiksasyon yöntemi uygulanan doku örnekleri Yıkama, dehidratasyon, şeffaflandırma, infiltrasyon, gömme, kesit alma, boyama ve kapatma sırayla uygulandı.



**Dehidratasyon**

Alkol derecesi	Süre
%70	1 gece
%80	1 saat
%90	1 saat
%96	1 saat
%96	.1 saat
% 100	1 saat

**Şeffaflandırma**

Ksilol	30 Dakika
Ksilol	30 Dakika

**İnfiltrasyon**

Yumuşak Parafin ( 60 <sup>0</sup> C Etüvde )	1 Saat
Yumuşak+Sert Parafin 1:1 (60 <sup>0</sup> C Etüvde)	2 Saat
Sert Parafin	3 Saat

**Gömme**

Sert Parafin

**Kesit alma**

Hazırlanan parafin bloklardan leica tipi kızaklı mikrotom ile 3-4 mikrometre seri kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen- Eozin boyaları ile boyandı. Olympus BX50 tipi binoküler mikroskopta incelenen kesitlerden mikrofotoğraflar elde edildi.

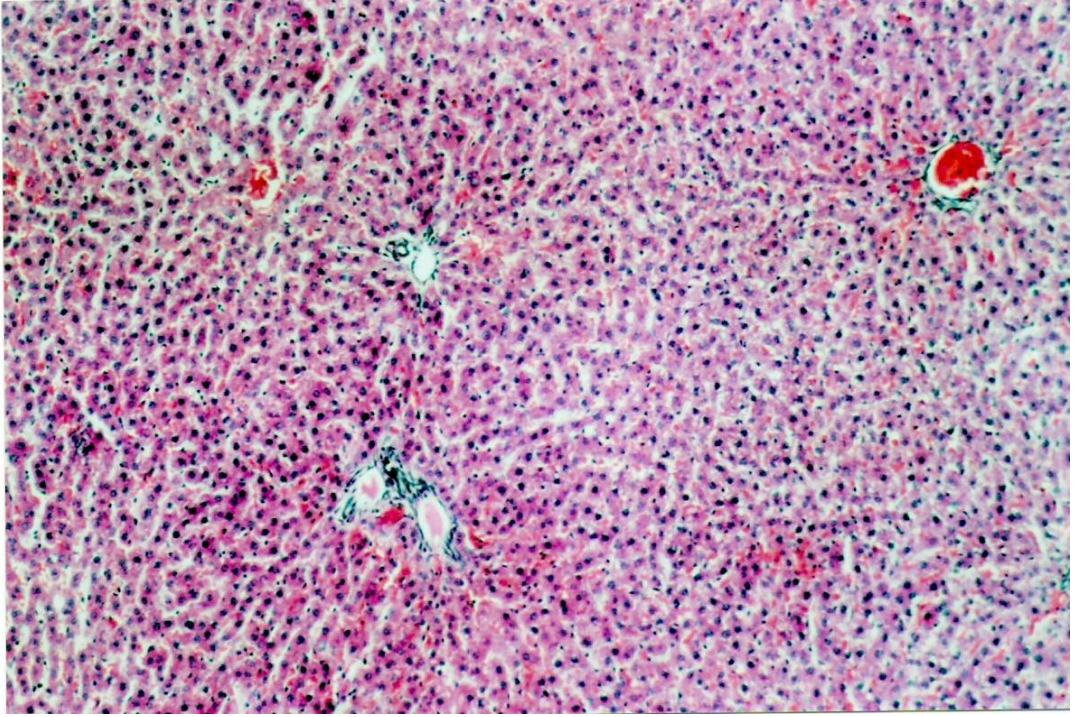
#### 4. BULGULAR

Kontrol grubu olarak alınan ve eşit doz serum fizyolojik uygulanan sıçanlara ait karaciğer, böbrek ve akciğer doku kesitlerinin histolojik incelemesinde bu organa özgü histolojik yapılar dışında her hangi bir bulguya rastlanmamıştır (resim: 1,6,11).

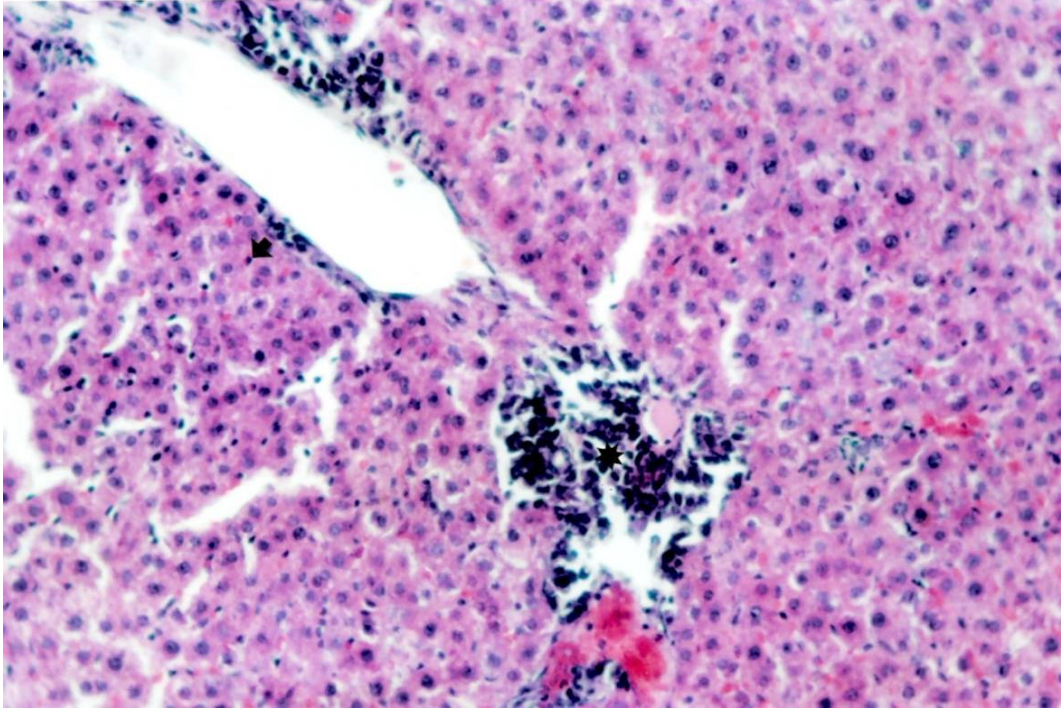
0.250 ve 0.500 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan sıçanların karaciğer dokusunda belirgin yapısal değişiklikler gözlemlendi. 0.250 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan grupta; karaciğer parankim hücrelerinde (hepatositler) granüler dejenerasyon, bazı hepatositlerde piknotik çekirdekler, sinüzoidal konjesyon, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları izlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan grupta bu yapısal değişiklikler daha ciddi düzeyde izlendi. İlaveten, bazı hepatositlerin nekroza gittiği görüldü (resim: 2-5).

0.250 ve 0.500 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan sıçanların böbrek dokusunda belirgin yapısal değişiklikler gözlemlendi. 0.250 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan sıçanların böbrek dokusunda; vasküler konjesyon, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları ve atrofik glomeruller izlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan grupta bu bulgulara ilaveten proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon gözlemlendi ( resim: 7-10).

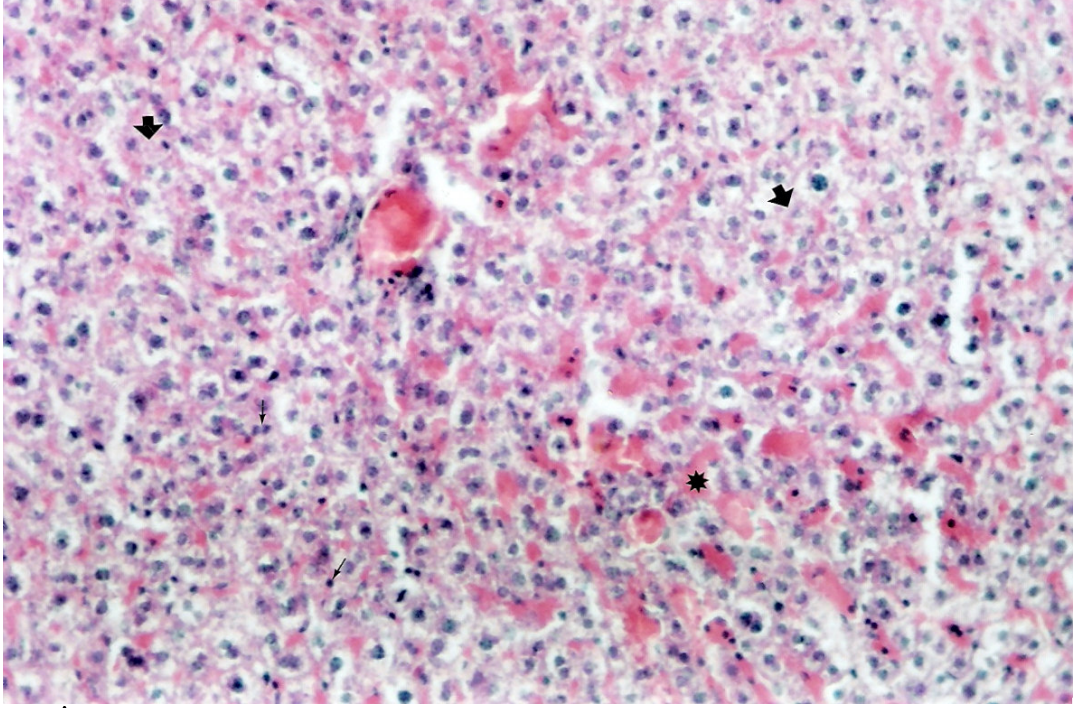
0.250 ve 0.500 mg/kg uygulanan sıçanların akciğer dokusunda belirgin yapısal değişiklikler gözlemlendi. 0.250 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan sıçanların akciğer dokusunda; interalveolar septumda kalınlaşma, vasküler konjesyon, alveoler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları, bronşiol duvarında düz kas liflerinde artma gözlemlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preperat uygulanan sıçanların akciğerinde bu bulgular daha belirgin şekilde izlendi (resim: 12-16).



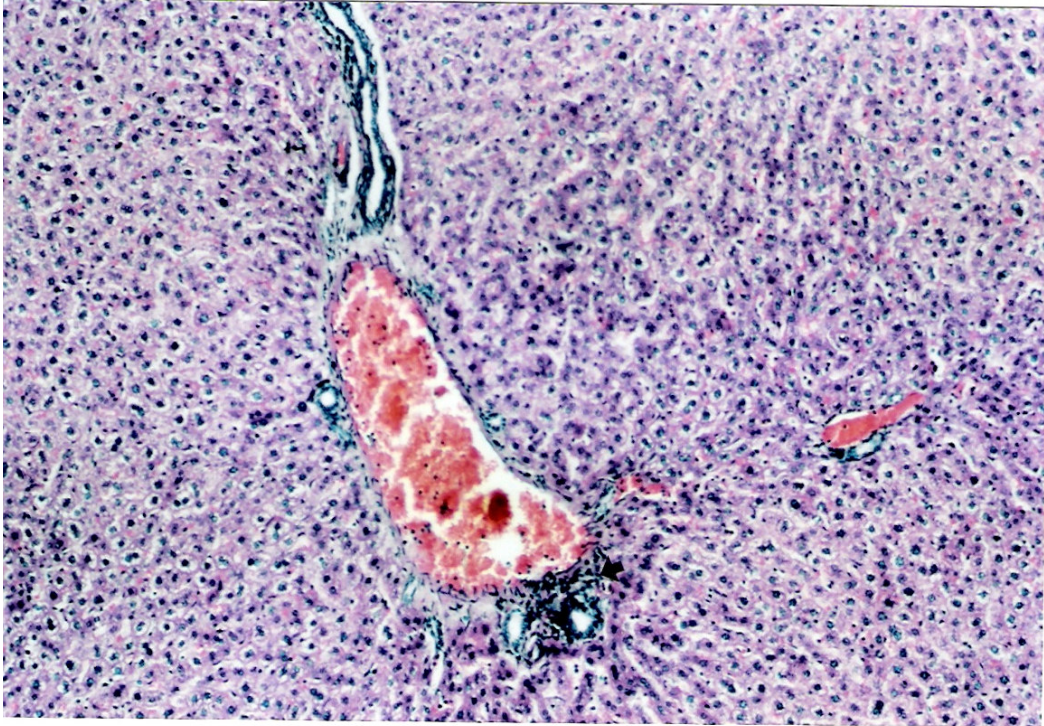
**RESİM 1:** Kontrol grubu sıçanlarına ait karaciğer dokusunda normal histolojik yapı gözlenmekte (H-E;x120).



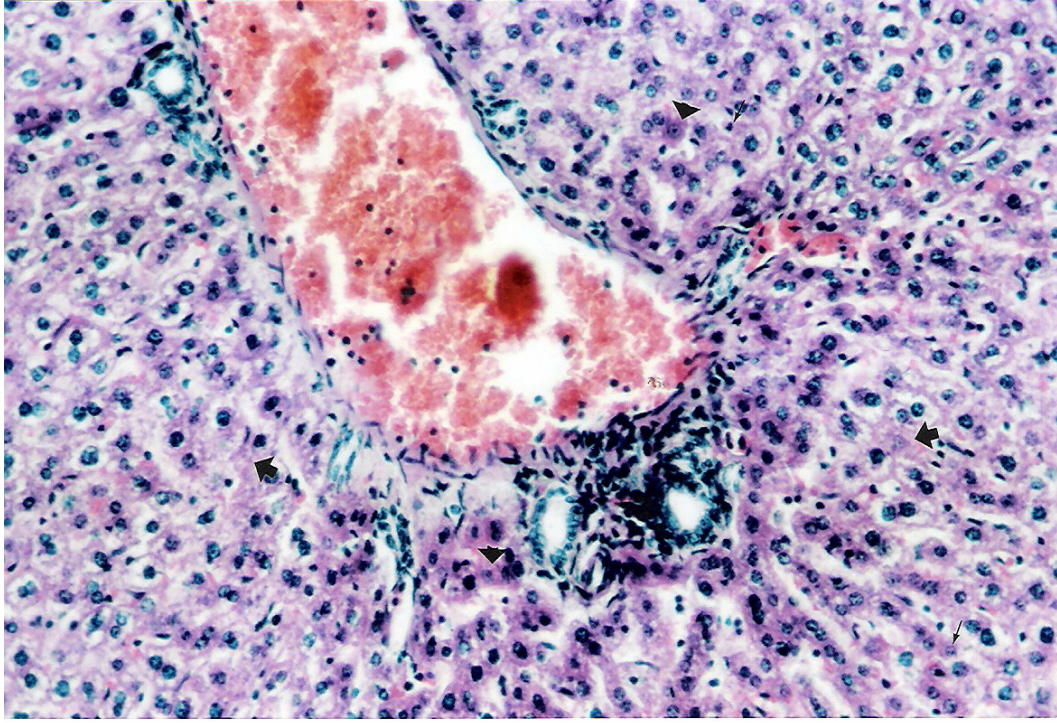
**RESİM 2:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. Hepatositlerde granüler dejenerasyon, piknotik çekirdekler (ok) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları (yıldız ) izlenmekte (H-E; x240 )



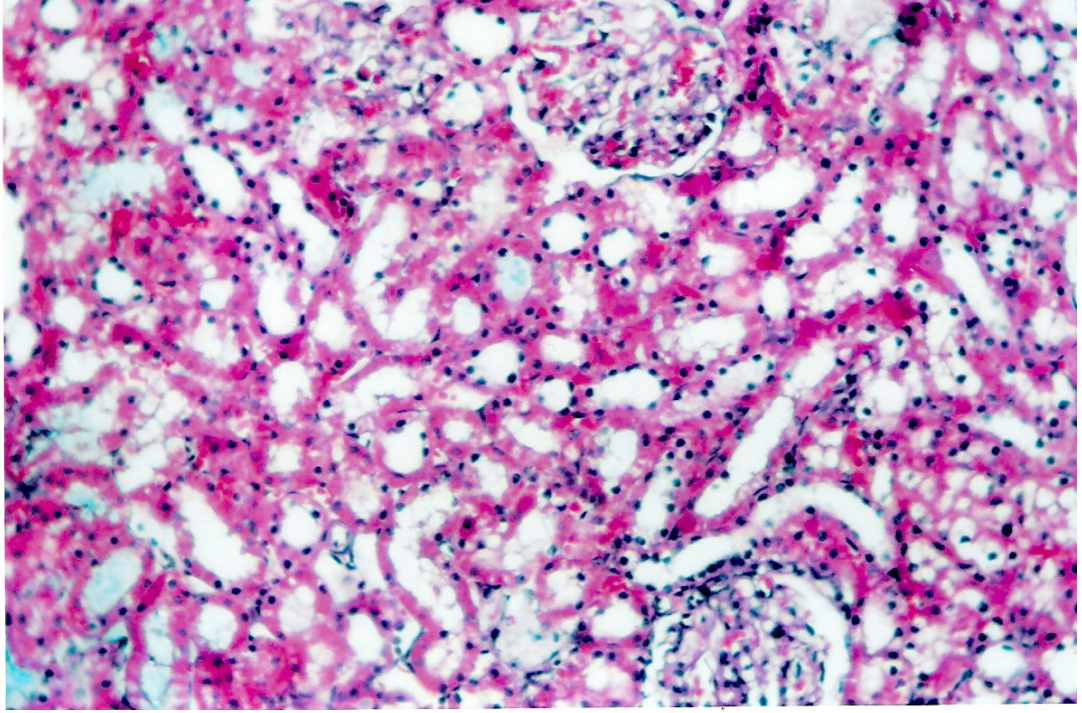
**RESİM 3 :** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. Hepatositlerde granüler dejenerasyon (kalm oklar), piknotik çekirdekler (ince oklar), sinüzoidal konjesyon (yıldız) izlenmekte (H-E;x240).



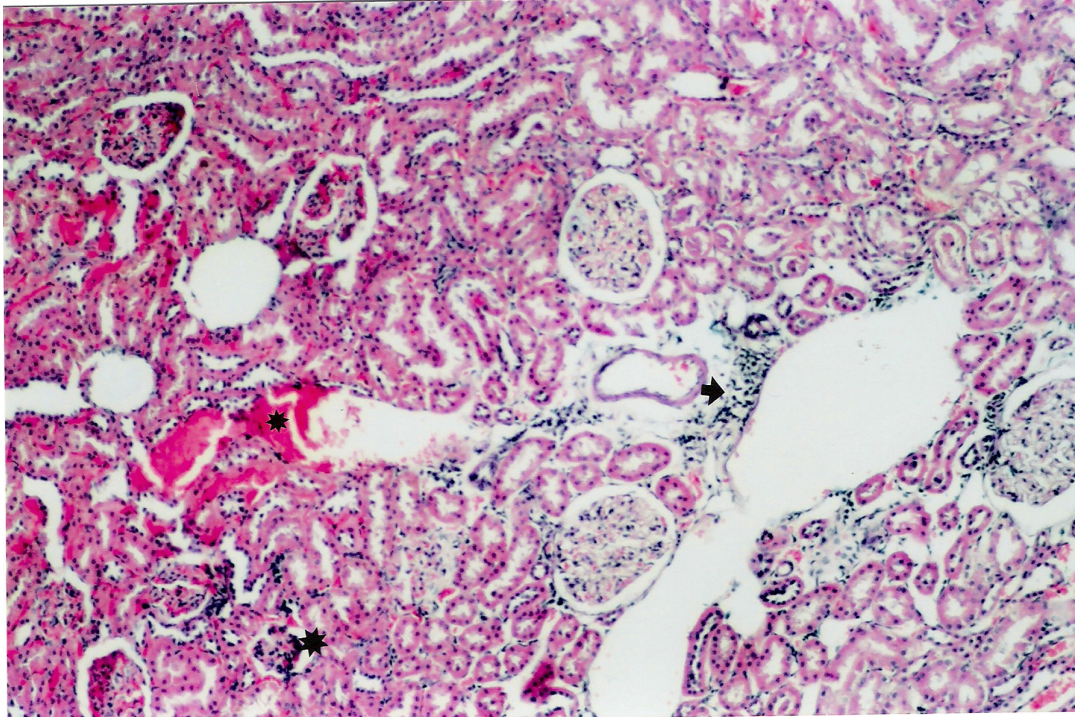
**RESİM 4:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. Hepatositlerde ileri derecede granüler dejenerasyon, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları (kalın ok) izlenmekte (H-E;x120).



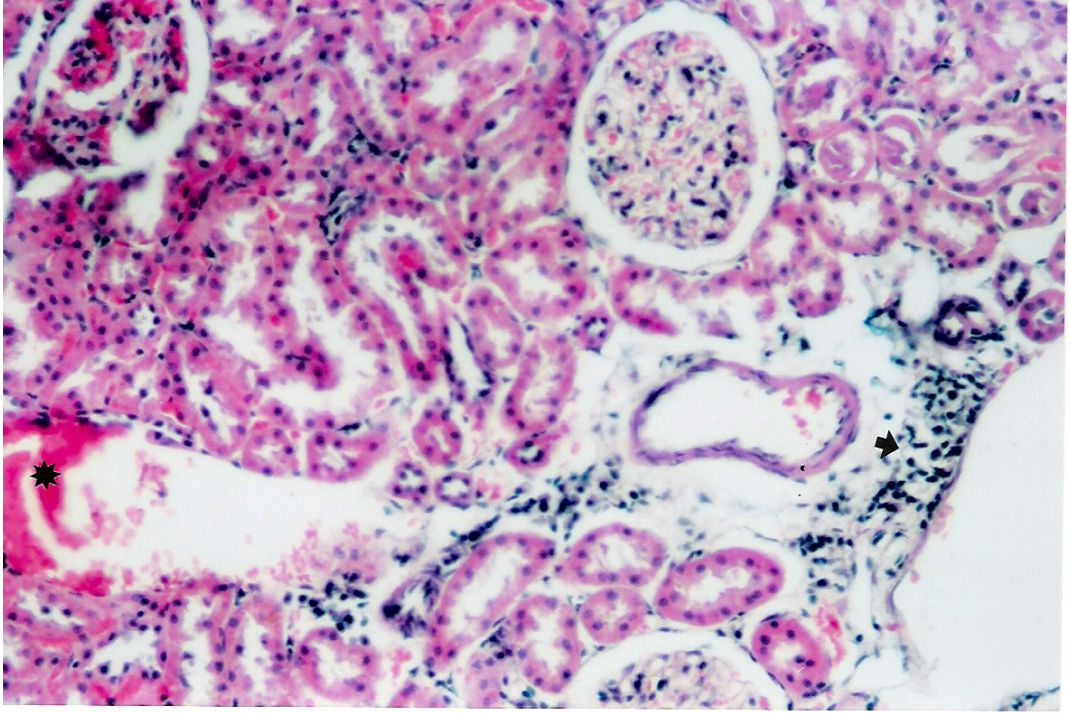
**RESİM 5:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan karaciğer dokusu. Hepatositlerde granüler dejenerasyon (kalın ok), piknotik çekirdekler (ince ok), nekroza giden hepatositler (ok ucu) ve portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları (yıldız) izlenmekte (H-E;x240).



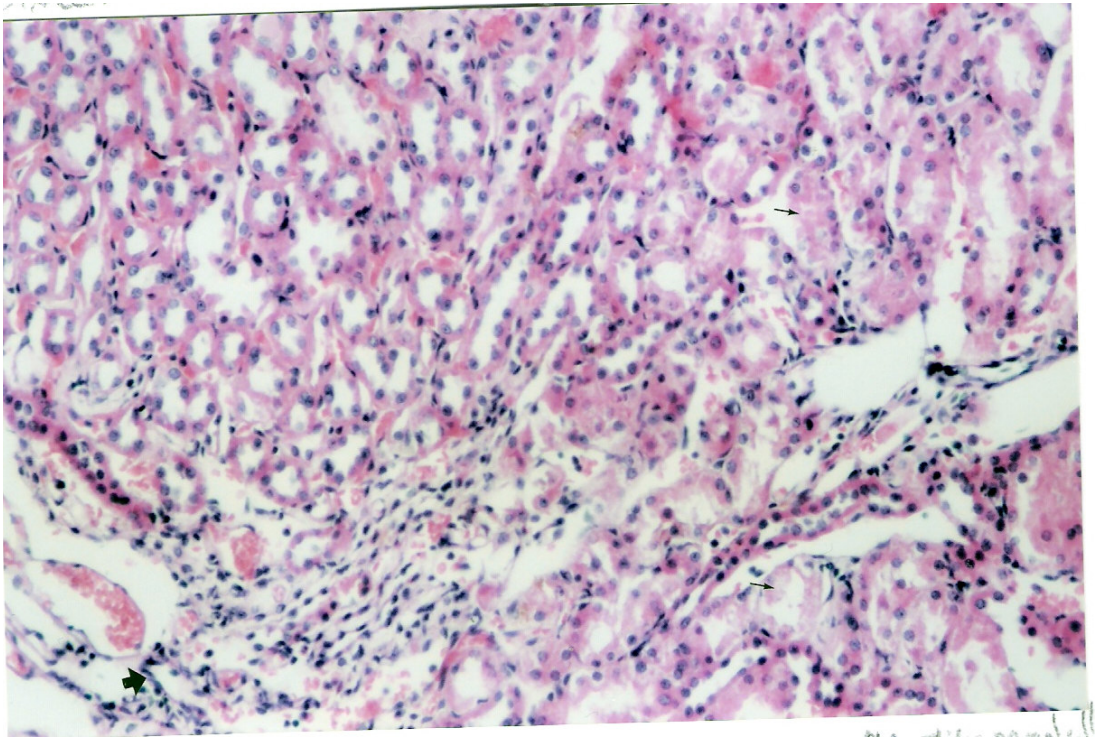
**RESİM 6:** Kontrol grubu sıçanlarına ait böbrek dokusunda normal histolojik yapı gözlenmekte (H-E;x240)



**RESİM 7:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları (kalm ok), vasküler konjesyon (küçük yıldız), atrofik glomerüller (büyük yıldız) izlenmekte (H-E;x120).

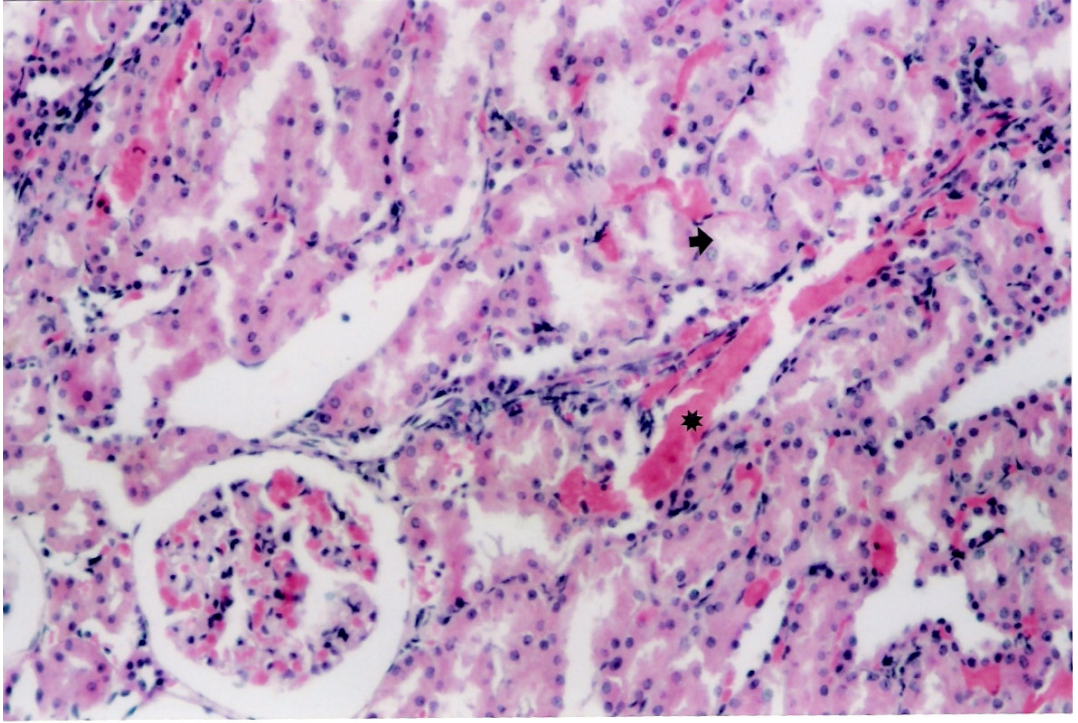


**RESİM 8:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları (kalın ok), vasküler konjesyon (yıldız) izlenmekte (H-E;x240).

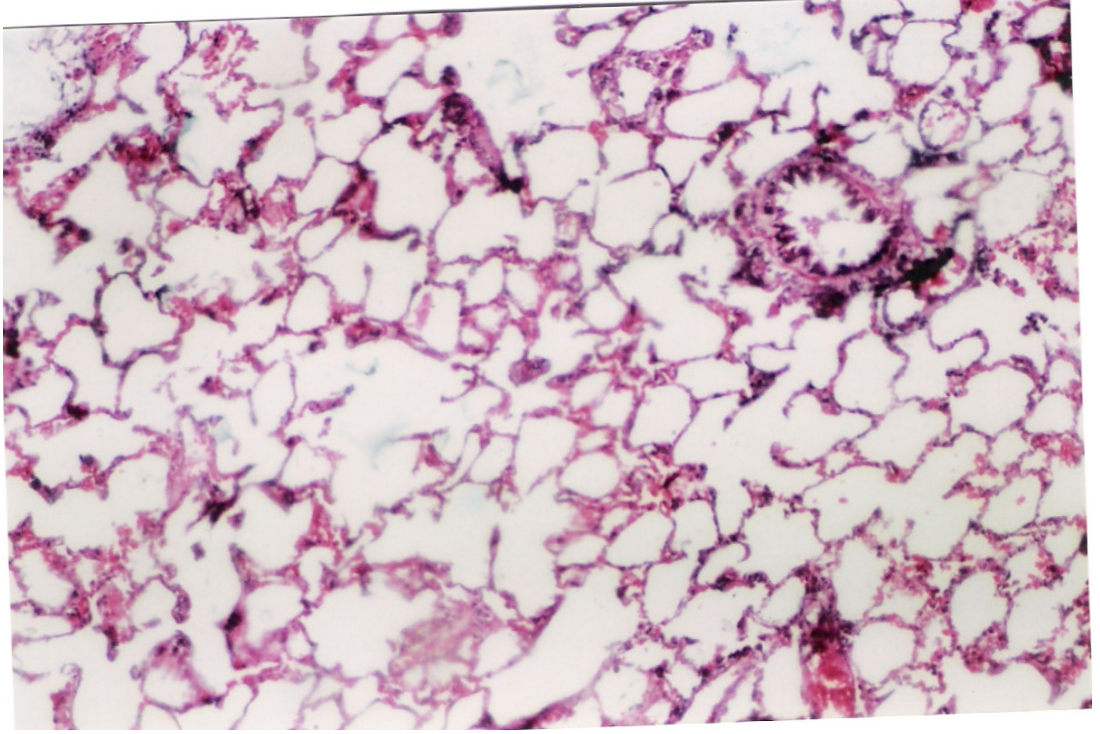


**RESİM 9:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu (kortikomedüller bileşke). Proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon (ince ok), perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları (kalın ok) izlenmekte (H-E;x120).

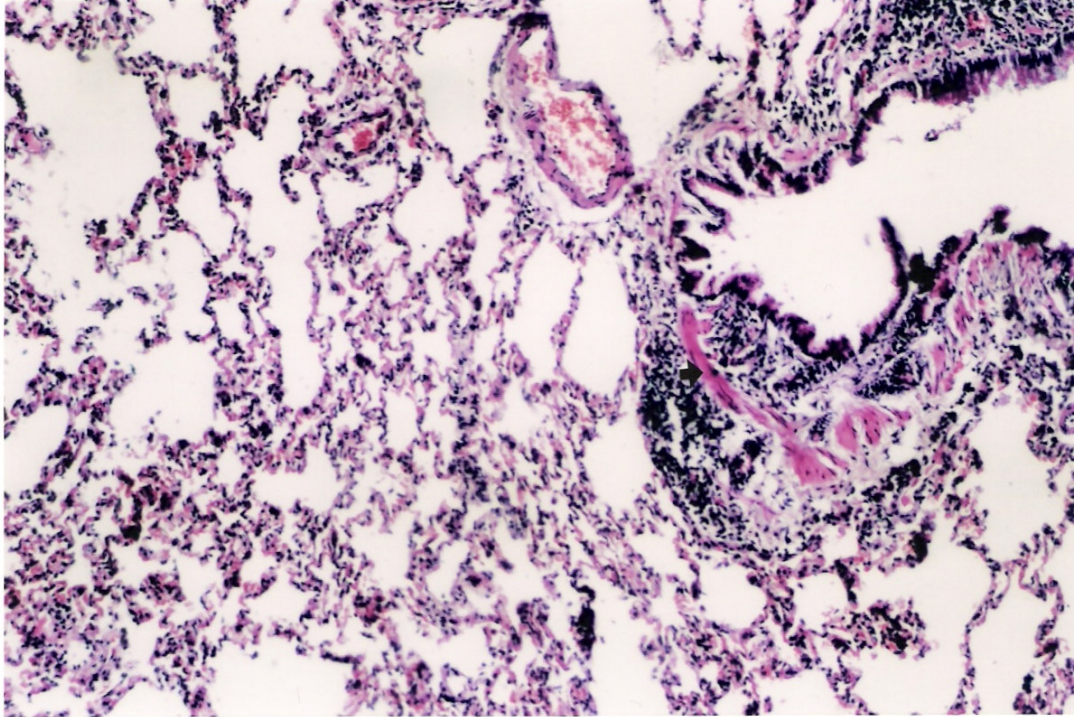




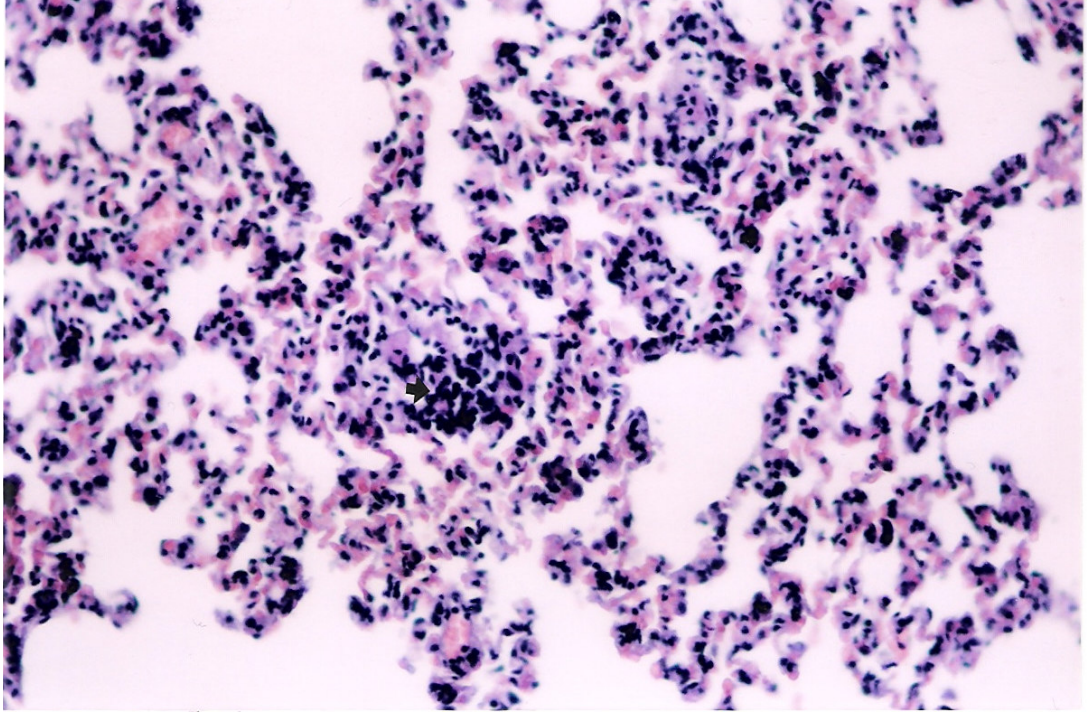
**RESİM 10:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu . Proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde vakuoler dejenerasyon (kalın ok), vasküler konjesyon (yıldız) (H-E;x240).



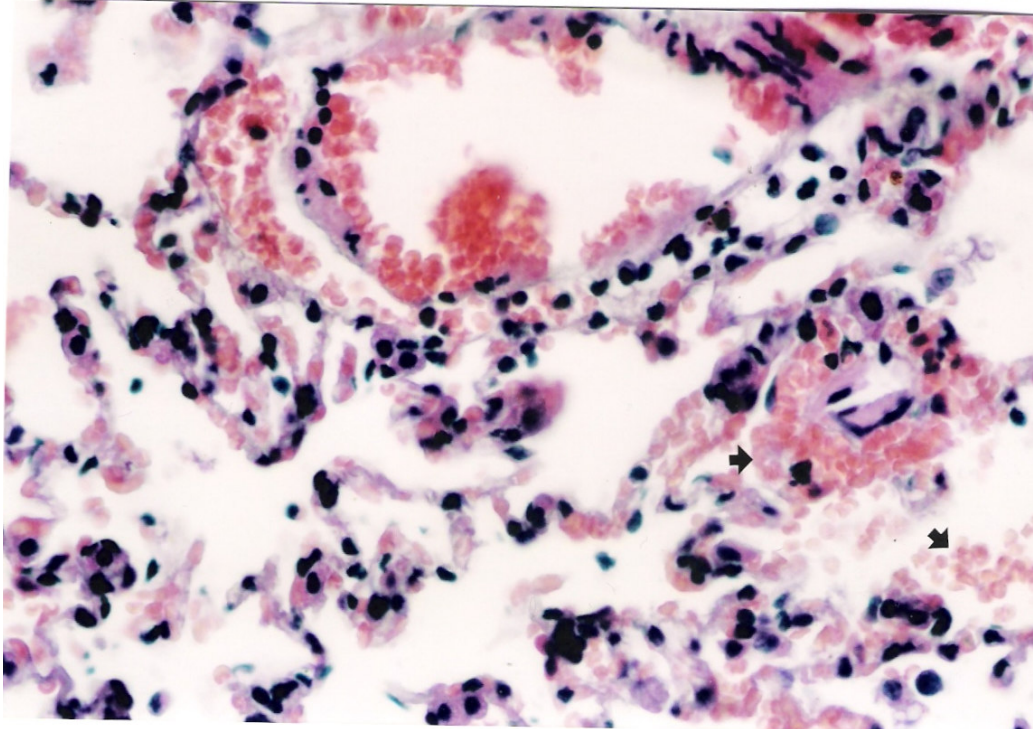
**RESİM 11:** Kontrol grubu sıçanlarına ait akciğer dokusunda normal histolojik yapı gözlenmekte (H-E;x120).



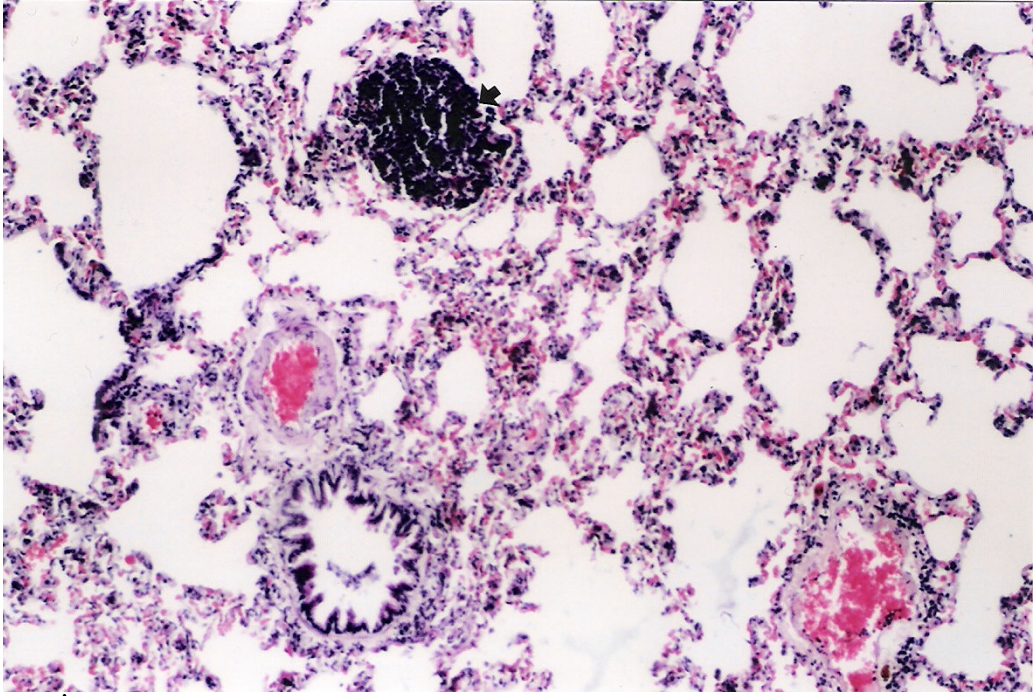
**RESİM 12:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. İnteralveolar septumda kalınlaşma ve vasküler konjesyon, bronşiol duvarında düz kas liflerinde artma (kalın ok) izlenmekte (H-E;x120)



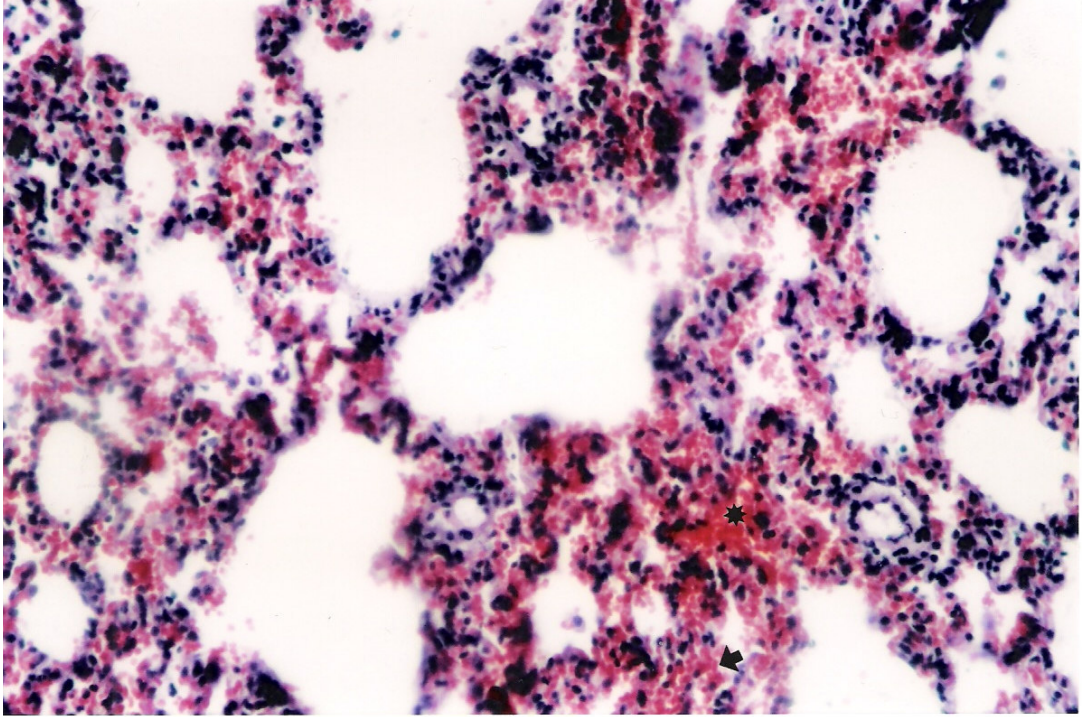
**RESİM 13:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. İnteralveolar septumda kalınlaşma ve vasküler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları (kalın ok) izlenmekte(H-E;x240).



**RESİM 14:** 0.250 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. İnteralveolar septumda kalınlaşma ve vasküler konjesyon, alveolar konjesyon (kalın ok) izlenmekte (H-E;x480).



**RESİM 15:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. İnteralveolar septumda kalınlaşma , vasküler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları ( kalın ok) (H-E;x120).



**RESİM 16:** 0.500 mg/kg piroksikam grubuna ait sıçan böbrek dokusu. İnteralveolar septumda kalınlaşma , vasküler konjesyon(yıldız), alveolar konjesyon (kalın ok) izlenmekte (H-E;x240).

## 5.TARTIŞMA VE SONUÇ

NSAİİ'lerin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden COX-2 izo-enziminin inhibisyonunun; başta gastrointestinal kaynaklı olmak üzere yan etkilerinden ise COX-1 izoenziminin inhibisyonunun sorumlu olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır (1,14,20,21). Klasik NSAİİ'ler, spesifik olmaksızın hem COX-1, hem de COX-2'yi inhibe ederler (1,14,23). Bu nedenle bir taraftan antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etki gösterirken; diğer taraftan bazen fatal bile olabilen erozyon, ülser ve kanama gibi önemli gastrointestinal yan etkilere yol açabilirler (24). Piroksikam COX-1 seçiciliği yüksek olan bir NSAİİ'dir. Berenguer ve ark, selektif bir COX-2 inhibitörü (celecoxib) ve COX-1 inhibitörünün (piroksikam) normal gastrik mukozada ve akut gastrik lezyonlarda etkilerini değerlendirmişlerdir. Piroksikam'ın normal gastrik mukozada lezyonlara yol açtığını, celecoxibin ise akut gastrik lezyonlarda hasarın iyileşmesini geciktirdiğini saptamışlardır (18).

Burdan ve ark, selektif olmayan ( tolmetin, ibufen ve piroksikam)ve selektif siklooksijenaz 2 inhibitörünün (DFU) gebe ve gebe olmayan sıçanların ince bağırsak, kolon ve karaciğer dokusuna etkilerini araştırmışlardır. Selektif olmayan COX-2 inhibitörlerinin doza bağlı olarak mortalite, GİS toksitesi belirtileri ve biyokimyasal parametrelerde (alanin, aspartaminotransferaz, total protein ve üre seviyeleri) belirgin değişikliklere yol açtığını bildirmişlerdir. DFU verilen her iki grupta belirgin protein düzeyi azalışı ve nadiren gözlenen GİS değişiklikleri olduğunu bildirmişlerdir (60).

NSAİİ'lerin hepatite de neden olabileceği bildirilmiştir (1). 1984-89 yılları arasındaki verilere dayanan, bir raporda NSAİİ'lerin yol açtığı klinik hepatit ve hepatik sebepli ölümler değerlendirilmiştir. Bu raporda diklofenak ve sulindak, klinik hepatit ve hepatik sebepli ölüm insidansında birinci sırayı alırken; diflünisal, fenoprofen, piroksikam ve tolmetin bunları takip etmektedir. İbuprofen, indometazin, ketoprofen ve naproksen ise en düşük insidansa

sahiptir (5). Ancak, bütün NSAİİ'lerin bu tür komplikasyonları son derece nadir olarak bildirilmiştir (46).

Hollander ve ark'nın hepatitli hastalarda yapmış olduğu çalışmada isoksikam, sulindak ve piroprofenin en fazla etken olduğu (1/50-100.000); indometazin, ketoprofen ve brufenin bunları izlediği; diklofenak ve piroksikamın ise nadiren hepatit sebebi (<1/500.000) olduğu gösterilmiştir (48).

Riveros- Rosas ve ark, izole rat hepatositlerindeki metabolik yanıtlar için epinefrin ve piroksikamın antagonizmasını araştırmışlardır. Epinefrinin laktat ve etanol tüketimini arttırdığı, laktattan şeker üretimini arttırdığı ve hücrel trigliserit içeriğine etkisi olmadığını göstermişlerdir. Diğer yandan doz bağımlı temelde piroksikamın trigliserit içeriğinde artışla birlikte laktat ve etanol kullanımını arttırdığını, beraber kullanımda epinefrin ve piroksikam etkilerinin birbirini antagonizma etmediğini ve birbirine eklenmediğini bildirmişlerdir (61).

Çalışmamızda 0.250 ve 0.500 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan sıçanların karaciğer dokusunda belirgin yapısal değişiklikler gözlemlendi. 0.250 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan grupta; hepatositlerde granüler dejenerasyon, bazı hepatositlerde piknotik çekirdekler, sinüzoidal konjesyon, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları izlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan grupta bu yapısal değişiklikler daha ciddi düzeyde izlendi. Aynı zamanda, bazı hepatositlerin nekroza gittiği görüldü.

Literatür çalışmalarında COX-1 selektif NSAİİ'lerin böbrek dokusuna etkileri ile ilgili bir araştırmaya rastlayamadık. Bununla beraber, Madrigal ve ark, COX-2 inhibitör kullanan farelerin böbrek dokularında hipoplazik nefropati, glomerul sayısında azalma, tübüler dejenerasyon, interstisyel fibrozis, papiller mineralizasyon, glomeruler skleroz ve pyelonefrit gibi yapısal değişiklikler gözlemlediklerini bildirmişlerdir (29).

Çalışmamızda selektif COX-1 inhibitörü olan piroksikam içeren preparatın 0.250 ve 0.500 mg/kg uygulanan sıçanların böbrek dokusunda belirgin yapısal değişiklikler gözlemlendi. 0.250 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan sıçanların böbrek dokusunda; vasküler konjesyon, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları ve atrofik glomeruller izlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan grupta bu bulgulara ilaveten proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon gözlemlendi.

COX-2, sıçan akciğerinde özellikle m. diaphragma ve m. pectoralis hücrelerinde gösterilmiştir. Astım ile ilgili hastalıklarda insan hava yollarında m. diaphragma hücrelerinin proliferasyonunun COX-2 artışıyla önlenemediği gösterilmiştir (29). Piroksikam selektif bir COX-1 inhibitörü ve selektif olmayarak da COX-2 inhibitörüdür. Çalışmamızda 0.250 ve 0.500 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan akciğer dokularında bronşiol duvarında m. diaphragma liflerinde artma gözlemledik. Piroksikamın bu etkisinin COX-2 inhibitör etkisinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 0.250 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan sıçanların akciğer dokusunda; interalveolar septumda kalınlaşma, vasküler konjesyon, alveoler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları, bronşiol duvarında m. diaphragma liflerinde artma gözlemlendi. 0.500 mg/kg piroksikam içeren preparat uygulanan sıçanların akciğerinde bu bulgular daha belirgin şekilde izlendi.

Sonuç olarak, bir piroksikam preparatı olan felden ampül solüsyonu uygulanan sıçanların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında doza bağlı olarak belirgin yapısal değişiklikler meydana geldi. Piroksikam içeren preparatın söz konusu dokular üzerine hasar verici etkilerinin sadece piroksikama mı yoksa, ilacın içindeki diğer maddelere (etanol, propilen glikol, vs.) mi bağlı olduğu sorusu bu sahada yapılacak daha ileri seviyedeki çalışmaları gerektirmektedir.

## ÖZET

### **Tedavide Kullanılan Piroksikamın Erişkin Sıçanların Karaciğer, Böbrek ve Akciğer Dokularına Olan Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi**

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) etkilerini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterirler. Prostaglandinlerin sentezlenme yollarından biri de siklooksijenaz (COX) enzimidir. İki tip izoenzim bulunmuştur. (COX-1, COX-2 olmak üzere) NSAİİ'lerin analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinden COX-2 inhibisyonu sorumlu iken, istenmeyen yan etkilerinden COX-1 inhibisyonu sorumludur. Piroksikam içeren preparatın sıçan karaciğer, böbrek ve akciğer dokuları üzerine farklı dozlara bağlı olası etkilerini araştırmak amacıyla her grupta 5'er sıçan olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Kontrol (Grup I), Piroksikam içeren preparat 0.250 mg/kg/gün (Grup II), Piroksikam içeren preparat 0.500 mg/kg/gün (Grup III). Planlanan dozlar 5 gün süre ile intramüsküler uygulandı. Deney sonunda Grup I'e ait sıçanların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında normal histolojik yapılar gözlemlendi. Grup II karaciğer dokusunda hepatositlerde granüler dejenerasyon, bazı hepatositlerde piknotik çekirdekler, sinüzoidal konjesyon, portal alanda mononükleer hücre infiltrasyonları izlendi. Grup III'te bu yapısal değişiklikler daha ciddi düzeyde izlendi. Aynı zamanda, bazı hepatositlerin nekroza gittiği görüldü. Grup II böbrek dokusunda vasküler konjesyon, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonları ve atrofik glomeruller izlendi. Grup III'te bu bulgulara ilaveten proksimal ve distal tübül epitel hücrelerinde hidropik dejenerasyon gözlemlendi. Grup II akciğer dokusunda interalveolar septumda kalınlaşma, vasküler konjesyon, alveoler konjesyon, parankimde mononükleer hücre infiltrasyonları, bronşiol duvarında düz kas liflerinde artma gözlemlendi. Grup III'teki sıçanların akciğerinde bu bulgular daha belirgin şekilde izlendi. Piroksikam preparatı uygulanan sıçanların karaciğer, böbrek ve akciğer dokularında doza bağlı olarak belirgin yapısal değişiklikler meydana geldi. Piroksikam içeren preparatın söz konusu dokular üzerine hasar verici etkilerinin sadece proksikama mı yoksa, ilacın içindeki diğer maddelere (etanol, propilen glikol, vs.) mi bağlı olduğu sorusu bu sahada yapılacak daha ileri seviyedeki çalışmaları gerektirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer, böbrek, karaciğer, NSAİİ, sıçan



## SUMMARY

### **Histological Evaluation of Effects of Piroxicam Used in Treatment on Liver, Kidney and Lung Tissues of Adult Rats**

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) show their effect via inhibiting prostaglandin synthesis. Cyclooxygenase (COX) enzyme involves in prostaglandin synthesis pathways. There are two isoenzymes of COX: COX- 1 and COX- 2. While COX- 2 inhibition is responsible for analgesic and antiinflammatory effects of NSAIDs, COX- 1 inhibition accounts for unsolicited side effects. In order to investigate the possible dose-dependent effects of drug with piroxicam content on adult liver, kidney and lung tissues, three groups each consisting of five animals have been constituted. These were control (Group I), 0.250 mg / kg / day (Group II) and 0.500 mg / kg / day (Group III) drug given groups. The planned doses were administered intramuscularly for five days. At the end of the study, the liver, kidney and lung tissues of Group I were normally observed. Granular degeneration and piknotic nuclei in hepatocytes, sinusoidal congestion and mononuclear cell infiltration in portal fields were observed in the liver tissues of Group II. However, the level of these structural changes was more severe in Group III. Also, it has been observed that some hepatocytes have undergone necrotic process. Vascular congestion, perivascular mononuclear cell infiltrations and atropic glomeruls were present in kidney tissues of Group II. In addition to these findings, there was hydropic degeneration in proximal and distal tubules of Group III. Inter-alveolar septum thickening, vascular and alveolar congestions, parenchymal mononuclear cell infiltrations and smooth muscle fibril increment in bronchiole walls were observed in lung tissues of Group II. These findings were more evident in lung tissues of Group III. Also, overall structural changes in Group III were more prominent than Group II. The question that whether the destructive effects of drug with piroxicam content on rat liver, kidney and lung tissues are related to only piroxicam or other drug contents (ethanol, propylene glycol, etc) warrants further studies in this field.

**Keywords:** Lung, kidney, liver, NSAID, rat

## KAYNAKLAR

1. Kiraz S, Öztürk M A. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Romatizmal Hastalıklara Giriş 2000;16:195-207
2. Ertenli İ, Öztürk M A. Spesifik COX-2 İnhibitörleri. Romatizmal Hastalıklara Giriş. 2000;16:208-16
3. Hasçelik Z. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Sted. Ocak 2001;10 :25-28
4. Gökalp O, Mollaoğlu H. Uygunsuz ilaç kullanımı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2003;10 :17-20
5. Koçar İ H, Halbant S, Turan M. Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçların klinik kullanımı. Klinik Bilimler 1997 ; (1) : 28-46
6. Ketenci A. Nonsteroid antiinflamatuvar kullanıma yeni bir bakış; COX-1, COX-2. Prognoz. 1998;1(4) ; 210-17
7. Oktay Ş. Antiinflamatuvar İlaçlar. Farmakoloji: Nobel Tıp Kitapevleri ; 401-19
8. Yeğin A. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel 2004; 2 (1): 46-51
9. Şahin A. [www.algoloji.org.tr/analjezikler.htm](http://www.algoloji.org.tr/analjezikler.htm). Analjezikler. Türk Algoloji Derneği. 20 Şubat 2004
10. Melih Ö, Babaoğlu M D. Non-Steroid antiinflamatuvar ilaçların farmakolojisi ve gut tedavisinde kullanılan ilaçlar. Hacettepe Üniversitesi Farmakoloji Bölümü
11. Kayaalp S O. Narkotik olmayan analjezikler. Tıbbi Farmakoloji 1990; 2: 1965-2008
12. Tıkız C. Selektif Siklooksijenaz-2 ( COX-2 ) inhibitörleri KOKSİB'ler; <http://www.ftr.org.tr/Dergi/ocak/canan4.htm>.
13. Vane J. Selektif COX-2 inhibitörlerinin ortaya çıkması. COX-2 İnhibitörlerine Olan İnanışlar ve Gerçekler. Abstracts From an International Symposium: 23-24 2001;7
14. Deniz G, Saygı Ş. Selektif COX-2 inhibitörlerinin klinik önemi ve gastrointestinal toksisitesi olmayan yeni antiinflamatuvar ajanlar. Tıp Bilimleri Dergisi 2000; 20; 2
15. Ogbru O, Pharma D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). [www.med.miami.edu/glassary/](http://www.med.miami.edu/glassary/)
16. Simmons D L, Botting R M, Hla T. Cyclooxygenase isoenzymes. Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition; Pharmacological Review
17. Aspirin ve kolon kanseri. Tıp Bilimleri Dergisi. Journal Of Medical Sciences
18. Berenguer B, Lastra C, Motilva V, La Casa C, Herreries J M, Poza D, Calero M J. Effects of celecoxib on acid-challenged gastric mucosa of rats: comparison with metamizol and piroxicam. Dig. Dis. Sci. Jun.2004; 49(6) :937-47.
19. Narushima S, Spitz D R, Oberley L W, Toyokuni S, Miyata T, Gunnett C A ve ark. Evidence for oxidative stress in NSAID-Induced colitis in IL10-/-Mice. Free Radical Biology & Medicine 2003;34 (9): 1153-66
20. Giovanni G, Giovanni P. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 selective inhibitors have different renal effects? Nephrol 2002; 15 (5) :480-8
21. Mardini I A, Fitzgerald G A. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2: A growing class of antiinflammatory drugs. Molecular Interventions 2001; 1 (1): 30-8

22. [www.http://med.adu.edu.tr/akadamik/bolumler/ft/ra-tedavi.htm](http://med.adu.edu.tr/akadamik/bolumler/ft/ra-tedavi.htm). Romatoid artrit medikal tedavisi. Aralık 2005:6
23. Wallace J L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med.* 1999 13; 107
24. [www.pediatric-rheumatology.printo](http://www.pediatric-rheumatology.printo) İlaç Tedavileri. 2003/12
25. Eryavuz M S . Ağrı Tedavisinde Nonsteroid Antiİnflamatuvar İlaçların Etki ve güvenilirliği. *Novartis Med.* Aralık 2004; 12: 66
26. Kalgutkar A S, Crews B C, Rowlinson S W ,Marnett A B, Kozak K R, Rimmel R P, Marnett L J. Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *Proc.Natl.Acad Sci USA* 2000; 97 (2): 925-30
27. Hinz B, Brune K. Cyclooxygenase-2—10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* Feb 2002; 300 (2) :367-75
28. Gökçimen A, Akdoğan M, Karaöz E, Çiçek E, Malas M A, Öncü M. Yüksek doz diklofenak sodyum uygulanan sıçanların karaciğer ve böbrek dokularında meydana gelen yapısal ve biyokimyasal değişiklikler. *Yeni Tıp Dergisi* 2000; 17 (2) 72-77
29. Madrigal I L, Lopez H S, Alcalá F C. Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Usos potenciales en perros. *Vet Mex* 2002; 33 (3): 285-307
30. Masferrer J, Zweifel B, Manning P, Hauser S, Leahy K, Smith V ark. Selective Inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc.Natl.Acad. Sci. USA* Abril 1994; 91: 3228-3232,
31. Norian G, Clive D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and the kidney:a case for caution. *Drug Saf.* 2002; 25 (3): 165-72
32. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P ve ark. Nonsteroidal İntiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology Seb.* 1997; 93 (3): 480-9.
33. Campbell K L, De Beaux A C. Non steroidal anti-inflammatory drugs and appendicitis in patients aged over 50 years. *Br J Surg.* 1992; 79 (9): 967-8
34. Krause M M, Brand M D, Krauss S , Meisel C, Vergn H, Burmester G R, Buttgerit F. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and a selective cyclooxygenase 2 inhibitor uncouple mitochondria in intact cells. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1438-44
35. Harris R C, Breyer M D. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Vol.281, İssue 1, F1-F11, July 2001*
36. Kavuncu V, Karan A, Kamanlı A, Boz K, Aksoy C. Fibromiyalji tedavisinde proksikamin etkinliği. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası* 1998; 61-3
37. Mercan R. Dismonere ve tedavisi. *Hekimler Yayın Birliği Yayını Romatizma ve Ağrı Bülteni* cilt 1, sayı 3, 1994
38. [www.MedicineNet.com](http://www.MedicineNet.com).; Piroxicam
39. Uçan H, Şeker N, Öğüt B. Gebe ve emzicilerde steroid ve steroid olmayan antiinflatuar ilaçların kullanımı. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* Ekim 1996; 5 (10).
40. [www.AIzheimer.Gen.Tr](http://www.AIzheimer.Gen.Tr) . Alzheimer hastalığı nasıl tedavi edilir.
41. Coruzzi G, Menozzi A, Dobrilla G. Novel non steroidal antiinflammatory drugs: what we have learned from animal studies. *Current Drug Targets-Inflammation&Allergy* 2004; 3 (1).

42. Reuter B K, Davies N M, Wallace J L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology* Jan 1997; 112 (1): 109-17
43. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1987; 2( 8561): 711-4
44. [http://cnserv01.nkf.med.valberta.ca/cn/Schrier/Volumes/Chap11/ADK.1\\_11\\_13-16.pdf](http://cnserv01.nkf.med.valberta.ca/cn/Schrier/Volumes/Chap11/ADK.1_11_13-16.pdf). Renal injury due to environmental toxins, drugs and contrast agents. *Acute Renal Failure*
45. Whelton A, Hamilton C W; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *The Journal of Clinical Pharmacology*: 588
46. Hacettepe İlaç ve Zehir Bilgi Merkezi. *Antiinflatuvar analjezikler*. 2001; 1
47. Somchit N, Sanat F, Gan E H, Shahrin I A W, Zuraini A. Liver injury induced by the non Steroidal antiinflammatory drug mefenamic acid. *Singapore Med. J* 2004; 45 (11) : 530-32
48. Hollander D. Gastrointestinal complications of non steroidal antiinflammatory drugs. Prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994; 96: 274-81
49. [www.Saglik.tr.net/genel\\_saglik\\_astma\\_madde.html](http://www.Saglik.tr.net/genel_saglik_astma_madde.html). Aspirin ve diğer anti-romatizmal ve ağrı kesiciler
50. [www.kanser-merkezi.com/kalinbarsak.htm](http://www.kanser-merkezi.com/kalinbarsak.htm). Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ).
51. Öztürk B. [www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kemoprevansiyon.htm](http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/onkoloji/kemoprevansiyon.htm) Kanser ve Kemoprevansiyon
52. [www.aspirin-foundatoin.com/uses/asprin-cancer/epi.html](http://www.aspirin-foundatoin.com/uses/asprin-cancer/epi.html). Epidemiological studies of colorectal cancer chemoprevention by aspirin.
53. Romano M, Claria J, Cyclooxygenase 2 and 5-lipoxygenase converging functions on cell proliferation and tumor angiogenesis; implications for cancer therapy. *The FASEB Journal* 2003; 17: 1986-1995
54. Pfizer İlaçları Ltd.Şti. *Felden İm* 2000
55. Katz W A, Fitzgerald R H, Calin A. Bel Ağrısı Tedavisindeki İkilemler
56. Aban M, Şahin H, Çeldir A, Keleş C. Deneysel Peritonit modelinde disodyum kromoglikat ve proksikamın karın içi yapışıklıklara etkisi .*Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi* 1998; 4: 230-4
57. Aksoy A, Ergen E. Piroxicam. [www.esk\\_kanmer.org.tr](http://www.esk_kanmer.org.tr).
58. Cuerda Galindo E, Goday Bujan JJ, Garcia Silva JM, Martinez W, Verea Hernandez M, Fonseca E. Fixed drug eruption from piroxicam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18 (5): 586-587
59. Effects of piroxicam in primary intestinal tumors induced in rats by N-methylnitrosourea. *Cancer lett* 1984; 25: 117-121
60. Burdan F, Szumilo J, Klepacz R, Dudka J, Korobowicz A, Tokarska F ve ark. Gastrointestinal and hepatic toxicity of selective and non pregnant and non pregnant rats. *Pharmacol Res* 2004; 50 (5): 533-543
61. Riveros-Rosas H, Zentalla de Pina M, Guinzberg R, Saldana-Balmori Y, Julian Sanchez A, Savedra-Molina A et al. Antagonism between the metabolic responses induced by epinephrine and piroxicam on isolated rat hepatocytes. *Eur J Pharmacol* 1999; 380 (1); 49-59.