

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR
İLAÇLAR İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN AKIM BAĞIMLI
VAZODİLATASYON YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. DİLEK SOLMAZ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURULLAH AKKOÇ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR
İLAÇLAR İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN AKIM BAĞIMLI
VAZODİLATASYON YÖNTEMİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. DİLEK SOLMAZ

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NURULLAH AKKOÇ**

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
TEŞEKKÜR	VIII
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR	6
4.1.1. Siklooksigenaz (COX) Enzimi Ve NSAİİ'lerin Etki Mekanizması	7
4.1.2. NSAİİ'ler ve Kardiyovasküler Risk	9
4.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE AKIM BAĞIMLI DİLATASYON	17
4.2.1. Endotel Disfonksiyonunun Değerlendirilmesi	18
4.2.2. Akım Bağımlı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)	19
4.2.3. Endotel Bağımlı Vazodilatasyon	20
4.2.4. Nitrogliserin ile Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon	23
4.2.5 Akım Bağımlı Dilatasyon Ölçüm Tekniği	23
4.2.5.a. Uygun Cihaz	23
4.2.5.b. Yöntem	23
4.2.5.c. AAD Ölçümü Yapılacak Kişinin Hazırlanması	24
4.2.6. Endotel Disfonksiyonu ve NSAİİ	25
6. GEREÇ VE YÖNTEM	26
6.1. Brakiyalarter ABD ölçümü	27
6.2. İstatistiksel Analizler	27
6. BULGULAR	28
7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇLAR	35
9. KAYNAKLAR	36

TABLO LİSTESİ

- Tablo.1** COX-2 ve NSAİİ'lerin Uzun Dönem Çalışmalarında Gözlenen Kardiyovasküler Riskler
- Tablo.2** Selektif Olmayan NSAİİ'ler ve Kardiyovasküler Risk
- Tablo.3** COX İnhibitörlerinin Kardiyovasküler Risk İçin Rölatif Riskleri
- Tablo.4** Endotel Fonksiyon Bozukluğu ile İlişki Gösteren Hastalıklar
- Tablo.5** Endotelyal Disfonksiyonun Belirteçleri
- Tablo.6** Dışlama Kriterleri
- Tablo.7** Çalışma Gruplarının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri
- Tablo.8** Çalışma Gruplarının Antropometrik Ölçüm Sonuçları
- Tablo.9** Tüm Hastalar ve Grupların Kendi İçindeki Değişimlerin Değerlendirilmesi
- Tablo.10** Gruplarda ki ABD Ölçüm Sonuçları
- Tablo.11** Tüm Olgularda %ABD ve %NTG ile Akut Faz Yanıtları, Yaş ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki
- Tablo.12** Tüm Olgularda %ABD ve %NTG ile AKŞ ve Lipit Profili Arasındaki İlişki

SEKİL LİSTESİ

- Şekil.1** Prostaglandin Sentezi , COX1 ve COX2 Enziminin Dağılımı ve Özellikleri
- Şekil.2** COX İzoenzimlerinin Kardiyovasküler Biyolojideki Rollerini
- Şekil.3** COX-1, COX-2 Selektivitesi ile Kardiyovasküler ve Gastrointestinal Risk Arasındaki ilişki
- Şekil.4** NSAİİ'lerin COX-1 İnhibisyon Oranları
- Şekil.5** Brakiyal Arter Görüntülemesinde Manşon Yerleştirilme Yeri ve manevralara Brakiyal Arterin Cevabının Şematik Gösterimi
- Şekil.6A** Sağlıklı Popülasyonda Ortalama ABD Değerlerinin Dağılımı
- Şekil.6B** Koroner Arter Hastalığı Olan Popülasyonda Ortalama ABD Değerlerinin Dağılımı
- Şekil.6C** Diyabetik Popülasyonda Ortalama ABD Değerlerinin Dağılımı

KISALTMALAR

ABD:	Akım Bağımlı Dilatasyon
ADAPT:	Alzheimer Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial
AFR:	Akut Faz Reaktanları
AHA:	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
APPROVe:	Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx
APC	Adenoma Prevention with Celecoxib
AS:	Ankilozan Spondilit
BAÇ:	Brakiyal Arter Çapı
CLASS	Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study
COX:	Siklooksijenaz
CRESCENT:	The Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial
CRP:	C- Reaktif Protein
DM:	Diyabetes Mellitus
ED:	Endotel Disfonksiyonu
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EKG:	Elektrokardiyografi
eNOS:	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
HT:	Hipertansiyon
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KİMK:	Karotis Arter İntima Media Kalınlığı
MI:	Miyokard infarktüsü
NO:	Nitrik Oksit
NSAİİ:	Non Steroid Antiinflatuvar İlaç
NTG:	Endotelden bağımsız nitrogliserin ilişkili vazodilatasyon
OA:	Osteoartrit
PGI2:	Prostasiklin
PreSAP:	The Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps Trial
RA:	Romatoid Artrit
sICAM-1:	Solubl İntercellüler Adezyon Molekül -1
sIL-6r:	Solubl İnterlökin-6 Reseptörü

TARGET: Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial
TG: Triglycerid
T.kol: Total Kolesterol
TXA2: Tromboksan A2
VIGOR: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research
VKI: Vücut kitle indeksi

TESEKKÜR

Hayatım boyunca benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem , babam ve kardeşlerime sabırları için çok teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım süre içerisinde kendisinden bilimsel çalışma ve hekimlik adına çok şey öğrendiğim değerli tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Nurullah Akkoç'a teşekkür ederim.

Dahiliye ihtisasım süresince beraber çalıştığım tüm hocalarıma başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere teşekkür ederim.

Tezimin oluşumu sırasında benden yardım ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Servet Akar ve Uzm. Dr. Gerçek Can'a teşekkür ederim.

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecine başladığımızda sadece arkadaşım olan ve bu yolun sonunda artık dostlarım olan yol arkadaşlarım Çilem Binicier, Devrim Dölek, Emre Gerçeker, Göksel Bengi, Nur Hilal Turgut ve Ömer Binicier'e benimle birlikte oldukları için teşekkürü bir borç bilirim.

1- ÖZET

NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR İLE ENDOTEL DİSFONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN AKIM BAĞIMLI VAZODİLATASYON YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Solmaz, Dilek

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D

Yazışma adresi: DEÜTF İç Hastalıkları A.D İnciraltı / İzmir 35340

Elektronik posta: dilek.solmaz@deu.edu.tr

AMAÇ VE HİPOTEZ: Bu çalışmanın amacı, yaygın biçimde kullanılan non steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) endotel disfonksiyonu (ED) üzerinde olan etkilerinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM: Çalışmaya kırk tane osteoartritli (OA) hasta alındı. Bir gruba (n=20) naproksen 1000 mg/gün, diğer gruba (n=20) ise 150 mg/gün diklofenak sodyum verilerek iki grup oluşturuldu. Açlık kan şekeri (AKŞ), akut faz reaktanları (AFR), lipit parametreleri ölçüldü. Boy , kilo, bel kalça oranı ve vücut kitle indeksi (VKİ) antropometrik ölçümler olarak kullanıldı. Tedaviye başlamadan hemen önce ve bir hafta sonra ED akım bağımlı dilatasyon (ABD) yöntemi ile değerlendirildi. ABD ölçümleri endotel bağımlı (%ABD) ve endotel bağımsız nitrogliserin ilişkili dilatasyon (%NTG) ile yapılmıştır.

BULGULAR: Her iki gruptaki hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, lipit parametreleri, AKŞ, AFR değerleri ve antropometrik ölçümleri arasında farklılık bulunmadı. Tüm hastaların bazal ve bir haftalık tedavi sonrasında yapılan %ABD ölçümleri arasında fark saptanmadı (%ABD bazal:11.4±7.2, %ABD birinci hafta:11.8±7.4 p=0.60). Ayrıca %NTG ölçümlerinde de farklılık saptanmadı (%NTG bazal:16±7.8, %NTG birinci hafta:14.9±7.3 p=0.58). Naproksen alan grup ile diklofenak alan grup birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında bazal ve birinci hafta ölçümlerinde farklılık görülmedi (sırasıyla;%ABD bazal:11.6± 7.8 vs 11.1 ±6 p=0.42; %NTG bazal: 16.3 ± 7.9 vs 15.6 ± 7.1 p=0.75 , %ABD birinci hafta: 12.5 ± 8.9 vs 10.9 ± 5.1 p=0.56, %NTG birinci hafta:15.7 ± 8.8 vs 13 ± 5.6 p=0.21). Grupların kendi içlerinde ki ölçüm değerlerinde de fark saptanmadı.

ABD ile yaş, AFR, serum lipitleri, antropometrik ölçümler arasında bir ilişkiye rastlanmadı.

SONUÇ: Bu çalışmada kısa süreli NSAİİ (naproksen ve diklofenak sodyum) kullanımı sonrasında endotel disfonksiyonu gösterilememiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, endotel disfonksiyonu, akım bağımlı vazodilatasyon

2- SUMMARY

ASSESSMENT OF ASSOCIATION BETWEEN NON STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION USING FLOW MEDIATED DILATATION METHOD

Solmaz, Dilek

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Dokuz Eylul University Izmir

Address for correspondence: DEUTF Ic Hastaliklari A.D Inciralti/Izmir 35340

E-mail: dilek.solmaz@deu.edu.tr

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the effect of non steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on endothelial dysfunction (ED).

METHODS: Forty osteoarthritis (OA) patients were included in this study. Patients were treated either with naproxen 1000 mg/d or with diclofenac 150 mg/d. Acute phase proteins, serum glucose and lipids were determined. Anthropometric measures including height, weight, waist-hip ratio and body mass index were assessed. Endothelial dysfunction was evaluated by FMD at baseline and after one week of treatment with NSAIDs. FMD measures were made with endothelium dependent dilatation (%FMD) and endothelium independent nitroglycerine induced dilatation (%NTG).

RESULTS: Age, sex, serum lipids, serum glucose and acute phase proteins were similar between groups, as well as anthropometric measures. There were no statistically significant differences between naproxen and diclofenac groups at baseline and at first week in terms of % FMD and %NTG (consecutively; %FMD basal: 11.6 ± 7.8 vs. 11.1 ± 6 $p=0.42$; %NTG basal: 16.3 ± 7.9 vs. 15.6 ± 7.1 $p=0.75$, %FMD first week: 12.5 ± 8.9 vs. 10.9 ± 5.1 $p=0.56$, %NTG first week: 15.7 ± 8.8 vs. 13 ± 5.6 $p=0.21$).

There were no difference FMD measurements within groups and all of the patients. No correlation was detected between FMD and age, serum lipids, acute phase proteins and anthropometric measurements.

CONCLUSION: This study suggests that NSAIDs (naproxen and diclofenac) does not impair endothelial dysfunction after short term use.

KEY WORDS: Non steroid antiinflammatory drugs, endothelial dysfunction, flow mediated dilatation

3- GİRİŞ VE AMAC

NSAİİ'ler dünya çapında en çok reçete edilen ilaç gruplarından. OA , romatoid artrit (RA) ve gut gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların, aynı zamanda akut ağrı ile karakterize durumların semptomatik tedavisi amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 milyon kişinin düzenli NSAİİ aldığı bilinmektedir [1]

OA, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin rol aldığı eklem kırırdağındaki yetmezlikten kaynaklanan bir hastalıktır. Bu süreç kırırdağ, kemik ve sinovyumda yapım ve yıkım süreçlerindeki etkileşimi içerir [2].

OA'li hastalarda ağrının semptomatik rahatlama setominofen gibi basit ağrı kesicilerle sağlanabilmektedir. Eğer inflamasyon var ise ve ağrılar basit ağrı kesicilerle kontrol edilemezse NSAİİ'ler kullanılabilir.[3]

NSAİİ siklooksigenaz enzimini (COX) inhibe ederek araşidonik asitten prostaglandin, tromboksan, prostasiklin oluşumunu engeller. COX prostaglandin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimi olup, COX1 ve COX 2 olmak üzere iki tane izoenzimi bulunmaktadır. COX1 enzimi çok çeşitli dokularda (mide, trombositler, böbrek ve endotel hücreleri) ekspresse edilir. Diğer aktivitelerinin yanı sıra homeostaz ve vasküler tonusun düzenlenmesine de katkıda bulunur. COX 2'nin enzimin uyarılabilir formu olduğu düşünülmektedir ve inflamasyon durumlarında önemli bir rolü vardır [4].

Son yıllarda gerek klasik gerekse yeni kuşak NSAİİ'nin (COX-2 grubu) kullanımına bağlı kardiyovasküler hastalıklardan dolayı mortalitenin arttığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur [5],[6].

Selektif COX-2 inhibitörlerinin güvenlik profillerinin değerlendirilmesi amacı ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların kardiyovasküler yan etki potansiyelleri dikkati çekmiştir. VIGOR ve APPROVe çalışmalarının sonucunda rofekoksib, CABG-1 ve CABG-2 çalışmalarının sonucunda valdekoksib piyasadan kaldırılmıştır. APC ve ADAPT çalışmalarının sonuçlarından yola çıkılarak ise selekoksibin kullanımına sınırlama getirilmiştir [7].

Normal endotelde; antitrombotik, vasodilatör, antiinflamatuvar faktörlerle protrombotik, vazokonstriktör, proinflamatuvar moleküller denge halindedir. Bu dengenin bozulduğu hallerde ED ortaya çıkar. ED'nin pek çok kardiyovasküler ve sistemik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir Bunun yanı sıra ED'nin aterogenez gelişiminde erken dönem basamaklardan biri olduğu da düşünülmektedir [8]

ED'yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında girişimsel ve girişimsel olmayan testler bulunmaktadır. Günümüzde en çok kabul edilen yöntem basit, ucuz ve girişim gerektirmemesi nedeniyle ön koldan ultrasonografik olarak ABD

değerlendirilmesidir. Bu yöntem girişimsel metodlarla kıyaslandığında oldukça güvenilir sonuçlar vermiştir [8].

Literatürde ki NSAİİ'in ED üzerine etkilerini ABD yöntemi kullanılarak değerlendiren az sayıdaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. NSAİİ'in ED'ye neden olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi ED üzerine etkisi olmadığı veya düzelttiğine dair yayınlar mevcuttur [4],[9-12].

Erken ultrasonografik ateroskleroz ölçütleri ve vücut kompozisyonunun AS'li hastalarda değerlendirildiği bölümümüzce yapılan bir çalışmada AS'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. AS hastalarında kontrollere göre %ABD ve %NTG ölçümleri daha düşük olarak bulunmuştur. AS, yoğun biçimde NSAİİ kullanımının olduğu bir hastalık grubudur. Ortaya konulan bu farklılık hastalığın kendisinden de olabileceği gibi NSAİİ kullanımı ile de ilişkili olabilir [13].

Klasik NSAİİ'lerin de COX-2 inhibitörleri gibi kardiyovasküler riski artırdıkları yönünde birçok meta analiz bulunmaktadır [6, 14, 15]. En çok suçlanan NSAİİ diklofenaktır. Naproksen ile ilgili genellikle kardiyoprotektif olduğu yönünde yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlara dayanarak Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) riskli durumlarda NSAİİ kullanılması gerekiyorsa naproksen kullanımını önermektedir [16].

Bu çalışmanın amacı; NSAİİ kullanımı ile ED arasındaki ilişkiyi ABD yöntemi ile değerlendirmektir. Bu amaçla tedavide sık kullanılan kardiyoprotektif olan naproksen ve kardiyovasküler riski daha fazla olduğu iddia edilen diklofenak tercih edilmiş ve birbirleriyle de karşılaştırılmıştır.

4- GENEL BİLGİLER

4.1. NON STEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

NSAİİ, analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar aktivite gösteren, akut ve kronik inflamasyon bozukluklarında kullanılan dünyada çok geniş kullanım alanına sahip ilaçlardır. 1899 yılında salisilik asitin asetillenmesiyle oluşan asetilsalisilik asit (Aspirin®) ilk non-steroidal antiinflamatuvar ilaç olarak kullanıma sunulmuştur [17, 18]. 1971 yılında Vane ve arkadaşları aspirin ve diğer tüm non steroidal antiinflamatuvar ilaçların prostaglandin biyosentezini inhibe ederek etki gösterdiklerini bulmuşlardır [19, 20]. 1988 yılında Needleman ve arkadaşları lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmeyen ve deksametazon ile inhibe edilemeyen prostaglandin oluşumundan iki çeşit siklooksijenaz (COX) enzimini sorumlu tutmuşlardır. Bu enzimler; bazal prostaglandinlerin oluşumundan sorumlu olan COX-1 ve inflamasyon reaksiyonlarına aracılık eden indüklenebilir özellikteki COX-2 enzimleridir. COX-1 1988 yılında, COX-2 ise 1991 yılında klonlanmıştır [21].

2002 yılında Dan Simmons ve arkadaşları asetaminofenin moleküler hedefi olan, COX-1 ve COX-2'den farklı, yeni bir siklooksijenaz enziminin varlığından bahsetmiştir. COX-1 varyantı olan bu enzime COX-3 denilmiştir. COX-3 enziminin insan serebral korteksi ve kalbinde bol miktarda bulunduğu ve asetaminofen ve benzeri bileşiklere duyarlı olduğuna dair bilgilere literatürlerde rastlanmaktadır [22].

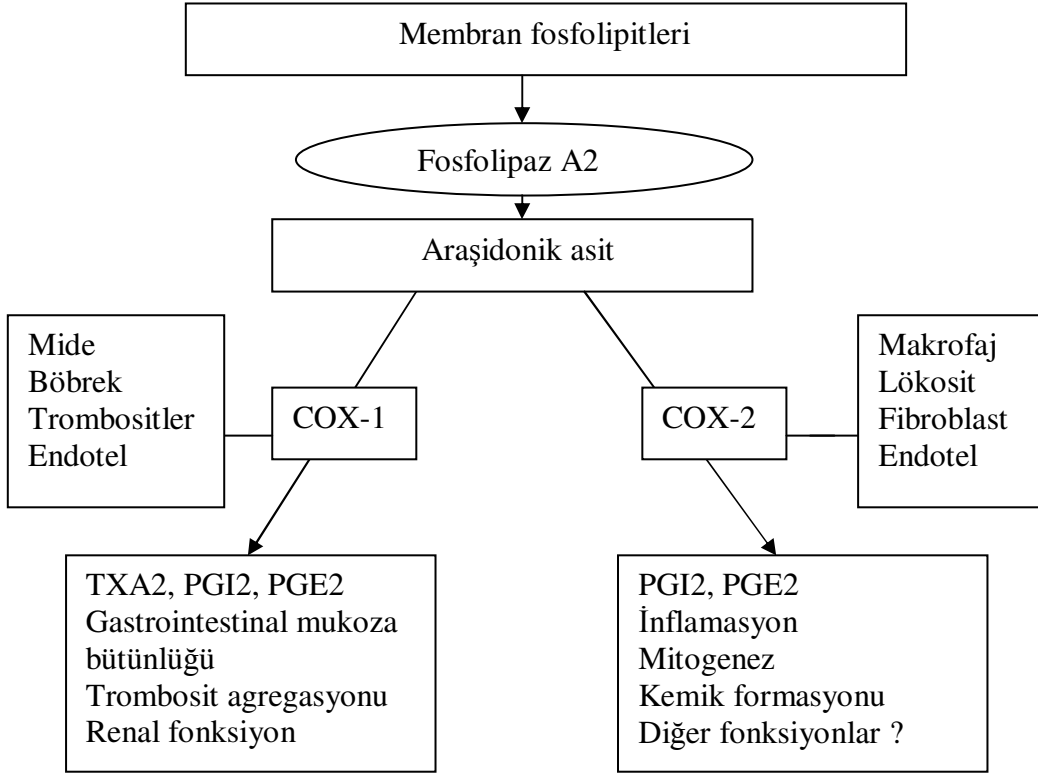
İndüklenebilir COX-2 varyantı olduğu düşünülen COX-4 enziminin varlığı ise tartışmalıdır.

4.1.1. Siklooksigenaz (COX) Enzimi ve NSAİİ'lerin Etki Mekanizması

NSAİİ'ler siklooksigenaz enzimini (COX) inhibe ederek araşidonik asitten prostaglandin, tromboksan, prostasiklin oluşumunu engeller.

COX, prostaglandin sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir.(Şekil 1)

Şekil:1 Prostaglandin Sentezi , COX1 ve COX2 enziminin dağılımı ve özellikleri



COX1 enzimi çok çeşitli dokularda (mide, trombositler, böbrek ve endotel hücreleri) ekspresse edilir. Diğer aktivitelerinin yanı sıra homeostaz ve vasküler tonusun düzenlenmesine de katkıda bulunur [23].

COX 2'nin enzimin uyarılabilir formu olduğu düşünülmektedir ve inflamasyon durumlarında önemli bir rolü vardır [4].

COX-2 enzimi sitokin ve inflamatuvar uyarımlarla indüklendiği için NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerinin COX-2 inhibisyonundan, gastrik, barsak mukoza hasarı ve böbrek toksisitesi gibi istenmeyen yan etkilerinin ise COX-1 inhibisyonundan kaynaklandığı (COX-2 hipotezi) ileri sürülmüştür [24].

COX-1 ve COX-2'nin değişik doku dağılımı, gastrointestinal ve hematolojik yan etki göstermeksizin analjezik ve antiinflamatuvar etki gösteren selektif COX-2 inhibisyonunun

önemini ortaya çıkarmıştır. Selektif COX-2 inhibisyonun önem kazanması sonucu 500'den fazla COX-2 inhibitörü bileşik sentezlenmiştir [25].

Tedavide kullanılan NSAİİ'nin çoğu, COX-1 ve COX-2 arasında belirgin bir seçicilik göstermeyen COX inhibitörleridir (özümlenmeyen COX inhibitörleri). Selektif COX-2 inhibitörleri, COX-1 enzimini yarışmalı bir şekilde çok yüksek konsantrasyonda inhibe ederken, COX-2 enzimini zamana bağlı, yavaş, geri dönüşümlü, enzimle sıkıca bağlı kompleks oluşturarak inhibe etmektedir. Selektif COX-2 inhibitörlerine; COX-2'yi tercih edenler adı da verilmektedir. Meloksikam, nimesulid ve etodolak tedavide kullanılmakta olan COX-2'ye seçici ilaçlardır [17].

COX-2'nin spesifik (özümlenmeyen) inhibitörleri ise klinikte kullanıldıkları maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir. Bunlar terapötik doz düzeyinde, gastrointestinal sistemdeki koruyucu COX-1'i inhibe etmedikleri için, klasik NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal yan tesirler oluşturmadan antiinflamatuvar etki göstermektedirler [26]. Rofekoksib (Vioxx®) ve selekoksib (Celebrex®) ilk spesifik COX-2 inhibitörleri olarak klinik kullanıma sunulmuş ardından valdekoksib klinik kullanıma girmiştir. Lumirakoksib ve parekoksib ise hala onay bekleyen spesifik COX-2 inhibitörü bileşiklerdir [27].

Klinik gelişmelerle aynı zamanda ortaya çıkan spesifik COX-2 inhibitörleri (koksibler) ile ilgili sonuçlar, COX-2 hipotezinin aksine, COX-2 enziminin sadece ağrı ve inflamasyona eşlik eden prostaglandinlerin mediyatörü olmadığını, aynı zamanda bu enzimin damar fonksiyonu, tromboz, aynı zamanda kan basıncını da etkileyen bir enzim olduğunu göstermiştir[28].

4.1.2. NSAİİ'ler ve Kardiyovasküler Risk

Endotelde prostasiklin üretimi baskın olarak COX-2 enzimi tarafından gerçekleştirilmektedir. Spesifik COX-2 inhibitörleri, COX-1 tarafından üretilen tromboksan A2 (TXA2) sentezini etkilemezken COX-2 kaynaklı prostasiklin (PGI2) üretimini baskılamaktadır. COX-2 kaynaklı prostasiklin inhibisyonu, artmış TXA2 / PGI2 oranından dolayı trombotik uyarılara karşı trombotik cevabı arttırmakta dolayısıyla istenmeyen kardiyovasküler olaylara karşı eğilim artmaktadır[7].

Spesifik COX-2 inhibitörleri ile yapılan geniş kapsamlı çalışmalar sonucunda kardiyovasküler riski artırdıkları yönünde gözlemler ortaya çıkmıştır [6].

Piyasaya sunulan COX-2 inhibitörlerinden; selekoksib ve rofekoksib birinci kuşak COX-2 inhibitörleri olarak sınıflandırılırken, valdekoksib, lumirakoksib ve etorikoksib ikinci kuşak COX-2 inhibitörleri olarak sınıflandırılmaktadır [19].

Rofekoksibin kardiyovasküler yan etkileri, gastrointestinal güvenlik profilini belirlemek için yapılan VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) çalışması ile ortaya çıkmıştır [7],13,[29],[30]. VIGOR çalışması, 8076 romatoid artritli hasta grubunda gerçekleştirilen, 50 mg/gün rofekoksib ya da günde iki kez 500 mg naproksen kullanılan dokuz aylık bir çalışmadır. VIGOR çalışmasında, rofekoksib kolunda naproksen koluna nazaran daha az gastrointestinal yan etki gözlenirken, naproksen kolunda da rofekoksib koluna nazaran daha az miyokard infarktüsü (MI) insidansı gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada plasebo grubunun olmayışı, gözlenen kardiyovasküler riskin rofekoksibin kendisinden mi yoksa naproksenin kardiyoprotektif etkisinden mi kaynaklandığı konusunda soru işaretleri uyandırmıştır[28]. VIGOR çalışmasının sonuçları, Vioxx'un belirgin iskemik kalp hastalığı olan hastalarda kullanılmaması için 2002 yılında etiketlenmesine sebep olmuştur.

Rofekoksibin piyasadan çekilmesine ise APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) çalışması neden olmuştur. APPROVe çalışması plaseboya karşın günlük 25 mg rofekoksib kullanımını gerektiren bir çalışmadır. Bu çalışma ile rofekoksibin kolorektal kanserde görülen adenom polipleri engelleme durumu ortaya çıkarılmak istenmiştir ancak uzun süre ilaç tüketiminden kaynaklanan kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkmıştır [7, 14, 28, 29, 31],[32].

Çalışmanın başlarında rofekoksib kolunda hipertansiyon görülmüş ancak kronik rofekoksib kullanımından 18 ay sonra kalp krizi ve trombotik felçlerdeki artış istatistiksel olarak belirgin hale gelmiştir. Bu çalışma sonucunda rofekoksib Eylül 2004 yılında piyasadan çekilmiştir [7],[14, 30-32].

Selekoksibin gastrointestinal güvenlik çalışmalarından CLASS'da (Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study) rofekoksibin aksine kardiyovasküler olaylarda risk artışı gözlenmemiştir [14, 28, 29, 31], [33]. CLASS günde iki kez 400 mg selekoksib ve günde üç kez 800 mg ibuprofen ya da günde iki kez 75 mg diklofenak alan 8059 hasta ile gerçekleştirilen bir çalışmadır [7],[33]. CLASS'da düşük doz aspirin kullanımına izin verilirken [7, 28] hasta popülasyonunda kardiyovasküler olaylardaki taban sınırı VIGOR çalışmasında nazaran daha düşük tutulmuştur [28]. CLASS'ın amacı kardiyovasküler toksisiteyi incelemek olmadığı göz önüne alınırsa bu çalışmanın kardiyovasküler olaylardaki değişikliği saptamak açısından yeterli olmadığı görülmektedir [7].

Selekoksibin uzun dönem kanserden korunmada etkisini araştıran APC (Adenoma Prevention with Celecoxib) çalışmasında 2035 hasta günde iki kez 200 mg veya 400 mg selekoksib kullanmışlardır [7],[14, 33, 34]. Bu çalışmada selekoksib ile kardiyovasküler olaylar arasında doza bağlı olarak artış gözlenmiştir [28, 31],[34].

APC çalışmasına paralel bir başka çalışma ise, günlük 400 mg selekoksib ya da plasebo alan 1561 hasta ile gerçekleştirilen PreSAP (The Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps Trial) çalışmasıdır. PreSAP çalışmasında plasebo grubuna kıyasla selekoksib grubunda kardiyovasküler olaylarda herhangi bir risk artışı gözlenmemiştir [7],13, [29], [35].

Selekoksib grubunun kardiyovasküler yan etki potansiyeli ADAPT (Alzheimer Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial) çalışmasında da değerlendirilmiştir [7]. ADAPT çalışması selekoksib ve naproksenin yaşa bağlı kognitif çökme ve Alzheimer hastalığının başlangıcını engellemesi ya da geciktirmesi potansiyelini test etmek amacıyla yapılan bir çalışmadır. ADAPT çalışması günde iki kez 220 mg naproksen, günde iki kez 200 mg selekoksib veya plasebo alan yaklaşık 2400 hasta ile başlayan bir çalışmadır. Beş ya da yedi yıl sürmesi planlanan ve 2625 hasta ile gerçekleştirilen çalışmada, naproksen grubunda plaseboya kıyasla kardiyovasküler olaylarda risk artışı gözlenmesi dolayısıyla üç yıl sürmüştür [7]. Naproksen grubunda kardiyovasküler olaylarda risk artışı gözlenirken, selekoksib grubunda ise ilginç bir şekilde kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylarda risk artışı gözlenmemiştir [7, 31].

Bütün bu sonuçlardan yola çıkarak Nisan 2005'te FDA selekoksibin piyasada kalmasına izin vermiş ancak gastrointestinal ve kardiyovasküler risk taşıdığına dair selekoksibe uyarı konmasını istemiştir [7].

COX-2 inhibitörler arasında en selektif olan lumirakoksib için ise; gastrointestinal ülser komplikasyonlarını değerlendirme açısından TARGET (Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial) çalışması yapılmıştır [7, 28, 36]. TARGET çalışması günlük 400

mg lumirakoksib, günde iki kez 500 mg naproksen ya da günde üç kez 800 mg ibuprofen kullanımını gerektiren 18325 hasta ile gerçekleştirilen bir yıllık çalışmadır [7].

TARGET çalışmasında düşük doz aspirin kullanılmasına izin verilmiştir. TARGET çalışmasında, CLASS çalışmasına benzer bir şekilde aspirin kullanmayan hastaların ülser komplikasyonlarında belirgin istatistiksel azalmalar gözlenmiştir [7, 36]. Naproksene kıyasla lumirakoksib grubunda kardiyovasküler olaylarda istatistiksel anlama ulaşmayan risk artışı gözlenmiştir [7,27,30]

Valdekoksib ve ön ilaç formu olan parekoksibin operasyon sonrası ağrı tedavisini esas alan CABG-1 ve CABG-2 çalışmaları ile taşıdıkları kardiyovasküler risk potansiyeli belirlenmiştir [16, 22, 46]. Koroner bypass ameliyatı geçiren hastalar öncelikle parekoksible ya da plasebo ile intravenöz olarak tedaviye başlamış ve sonra oral valdekoksib ya da plasebo ile devam etmişlerdir. CABG çalışmasının sonuçları, artmış trombotik risk durumlarında koksiblerin protrombotik etkileri ile uyumlu sonuç göstermiştir [16].

Valdekoksib ve ön ilaç formu olan parekoksibin anaflaksi, anjiyoödem, eritema multiforme, ekfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi hayatı tehdit eden deri reaksiyonları göstermesi ve NSAİ ilaçlara kıyasla hiçbir yararının olmaması FDA'in 2005 yılında bu ilacı piyasadan çekmesine neden olmuştur [7],[14].

CRESCENT (The Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial) çalışması ile araştırmacılar, rofekoksib (25 mg/gün), selekoksib (200 mg/gün), ve naproksen (500mg günde iki kere) ile tedavi gören hipertansiyon, osteoartrit ve Tip-II diyabetli hastalarda; rofekoksib kullananlarda altı haftalık tedavi sonrası sistolik kan basıncının arttığını (130.3mg Hg'den 134.5 mg Hg'ye) gözlemlemişlerdir [29, 37].

Bu çalışmaların genel özellikleri ve kardiyovasküler olay sıklıkları Tablo 1'de özetlenmiştir [38].

Tablo 1: COX-2 ve NSAİİ'lerin Uzun Dönem Çalışmalarında Gözlenen Kardiyovasküler Riskler [38].

Çalışma	Hasta popülasyonu	Takip süresi	Koksib kolu			Karşılaştırma kolu			RR (%95 CI)
			Tedavi	N	KV olay*	Tedavi	N	KV olay*	
VIGOR	RA	9 ay	Rofekoksib 50mg/gün	4047	1.67	Naproksen 2x500 mg/g	4209	0.70	2.38 (1.39-4.0)
APPROVe	AD polip	30 ay	Rofekoksib 25 mg/gün	1287	1.50	Plasebo	1299	0.78	1.92 (1.19-3.11)
CLASS	RA ve OA	9 ay	Selekoksib 2x400 mg	3987	1.5	İbuprofen 3x800mg	1985	1.8	0.83 1.07
						Diklofenak 2x75 mg	1996	1.4	
APC	AD polip	≥33ay	Selekoksib 2x 200 mg	685	0.78	Plasebo	679	0.34	2.3 (0.0-5.5) 3.4 (1.4-2.8)
			Selekoksib 2x400 mg	671	1.14	Plasebo	679	0.34	
PreSAP	AD polip	≥33ay	Selekoksib 400mg/gün	933	0.72	Plasebo	628	0.64	1.1 (0.6-2.3)
CABG I	Post-CABG	1.5ay	Parekoksib/ Valdekoksib 2x20 mg	311	-	Plasebo	140	-	2.91
CABG II	Post-CABG	1.3ay	Parekoksib/ Valdekoksib 2x20 mg	555	-	Plasebo	560	-	2.0 (0.5-8.1) 3.7 (1.0-13.1)
			Plasebo/ Valdekoksib 2x20mg	556	-	Plasebo	560	-	
TARGET	OA	12ay	Lumirakoksib 400mg/gün	4376	0.59	İbuprofen 3x800 mg	4397	0.74	0.76 (0.41-1.40) 1.46 (0.89-2.37)
			Lumirakoksib 400mg/gün	4741	1.10	Naproksen 2x500 mg	4730	0.76	

* kardiyovasküler olay sayısı/100 hasta yılı

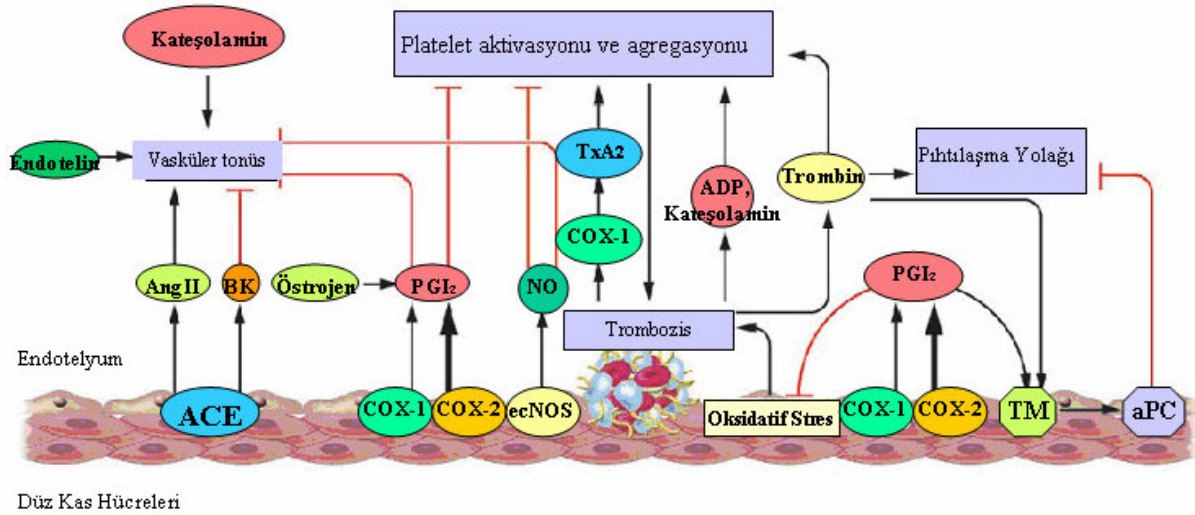
AD polip: Adenomatöz polip, CABG: Koroner Arter By pass Greft, APPROVe: Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx, APC: Adenoma Prevention with Celecoxib, CLASS: Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study, PreSAP: The Prevention of Spontaneous Adenomatous Polyps Trial, TARGET: Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial, VIGOR: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research

COX-2 inhibitörleri ve artmış kardiyovasküler risklerini açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür:

1) COX-2 inhibitörleri ile yapılan bir meta analizde COX-2 inhibitörlerinin plaseboya nazaran hipertansiyon riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu bulguya dayanarak, COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler etkilerini, kan basıncını değiştirerek gösterdikleri düşünülmektedir [39, 40].

2) İnsan epitelyumunda Prostaglandin I₂ (prostasiklin) baskın olarak COX-2 aktivitesiyle üretilmektedir. Prostaglandin, platelet agregasyonu inhibisyonuna neden olarak vazodilatasyona ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu engellenmesine neden olmaktadır. COX-1 enzimi tarafından üretilen Tromboksan A₂ (TXA₂) ise, platelet agregasyonuna, vazokonstriksiyona ve düz kasların proliferasyonuna neden olmaktadır. Aspirin ve benzeri NSAİİ'ler hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe ettikleri için TXA₂ ve PGI₂ miktarı birlikte azalmaktadır. Selektif COX-2 inhibitörü bileşikler ise TXA₂ sentezine dokunmadan PGI₂ sentezini inhibe ettikleri için TXA₂ miktarı göreceli olarak artmaktadır. Artmış TXA₂ miktarından dolayı kan basıncı artmakta, aterogenez ve plak kopmasına karşı artmış trombotik cevap görülmektedir (Şekil 2) [38].

Şekil 2: COX izoenzimlerinin kardiyovasküler biyolojideki rolleri



ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ADP: Adenozin difosfat, aPC: Aktive edilmiş protein C, BK: Bradikinin, ecNOS: Endotelial hücre NOS, TM: Trombomodulin

3) Diğer bir hipotez ise antiinflamatuvar ilaçların bazı dozlarının vasküler endoteli ya da aterosklerozun inflamatuvar bileşenlerini geliştirici etkisi ile kardiyovasküler olayları engelleyebileceğine dayanmaktadır. Bir çalışmada Chenevard ve arkadaşları COX-2

inhibitörlerinin ciddi koroner arter hastalıklarında endotelial kaynaklı vazodilatasyonu arttırdığını ve düşük dereceli kronik inflamasyon ve oksidatif stresi azalttığını bulmuşlardır [11].

COX-2 inhibitörleri üzerinde yapılan bu çalışmalardan sonra klasik NSAİİ'nin de kardiyovasküler riski artırıp artırmadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır. [37, 41].

Tablo 2'de selektif olmayan NSAİİ'lerin kardiyovasküler olaylar üzerine olan etkileri özetlenmiştir [16].

Klasik NSAİİ'lerin kardiyovasküler risk üzerine olan etkilerinin çoğu COX-2 inhibitörlerinin etkileri ile benzer mekanizmalarla açıklanmaktadır [40].

Tablo 2: Selektif Olmayan NSAİİ'ler ve Kardiyovasküler Risk [16].

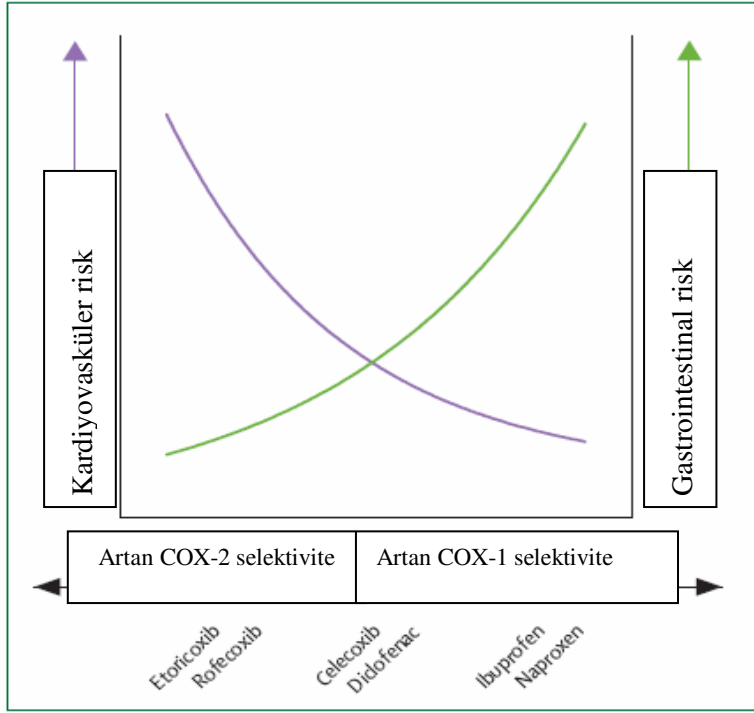
Çalışma tipi	Sonuçlar	RR	%95 CI
Plasebo veya tedavi almayan gruba karşı			
Naproksen			
RKÇ' lerin meta-analizleri	Vasküler olaylar	0.92	0.67-1.26
Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri	KV olaylar, çoğunlukla MI	0.97	0.87-1.07
İbuprofen			
RKÇ' lerin meta-analizleri	Vasküler olaylar	1.51	0.96-2.37
Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri	KV olaylar, çoğunlukla MI	1.07	0.97-1.18
Kayıt sistemi	Tekrarlayan MI	1.25	1.07-1.46
Kayıt sistemi	Mortalite	1.50	1.36-1.67
Diklofenak			
RKÇ' lerin meta-analizleri	Vasküler olaylar	1.63	1.12-2.37
Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri	KV olaylar, çoğunlukla MI	1.40	1.16-1.70
Kayıt sistemi	Tekrarlayan MI	1.54	1.23-1.93
Kayıt sistemi	Mortalite	2.40	2.09-2.80
Selektif COX-2'lere karşı			
Naproksen			
RKÇ' lerin meta-analizleri	Vasküler olaylar	0.64	0.49-0.83
Naproksen olmayan NSAİİ (öncelikle diklofenak veya ibuprofen)			
RKÇ' lerin meta-analizleri	Vasküler olaylar	1.14	0.89-1.45

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma, KV: Kardiyovasküler, MI: Miyokard İnfarktüsü

RR: Relatif Risk

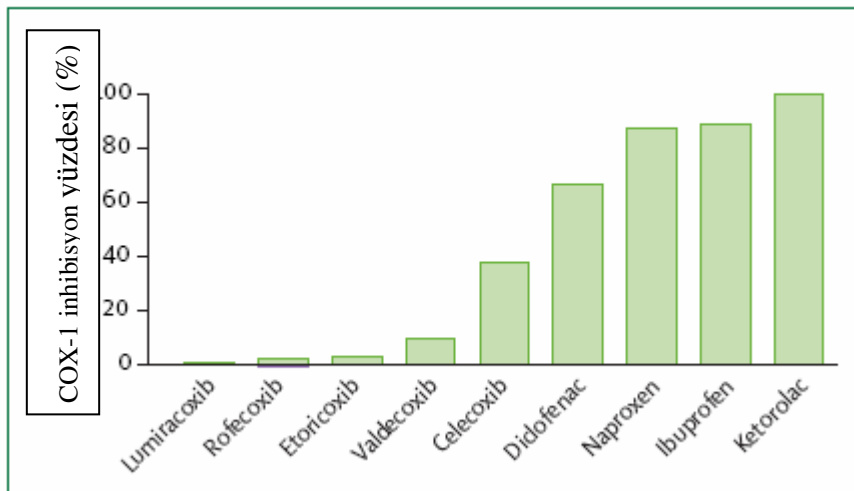
NSAİİ'lerin COX-2 selektivitesi arttıkça trombotik risklerinde artış, COX-1 selektivitesi arttıkça ise gastrointestinal risklerinde artış olduğu iddia edilmektedir (Şekil 3).

Şekil 3: COX-1, COX-2 Selektivitesi ile Kardiyovasküler ve Gastrointestinal Risk Arasındaki İlişki [40]



Bu iddiadan yola çıkılarak diğerlerine göre daha az COX-1 selektivitesi olduğu için özellikle diklofenakta artmış risk belirtilmiştir (Şekil 4) [40].

Şekil 4: NSAİİ'lerin COX-1 İnhibisyon Yüzdeleri [40]



Singh ve ark. tarafından 2006 yılında 14 çalışmanın incelendiği ve klasik NSAİİ'lerle akut miyokard infarktüsünün değerlendirildiği bir meta-analiz yayınlanmıştır. Klasik NSAİİ'larda bir sınıf etkisi olarak artmış risk saptanmıştır. Ancak naproksen ile artmış risk gösterilememiştir [41].

Yapılan gözlemsel çalışmalarda kardiyovasküler risk için rölatif riskler Tablo 3’de özetlenmiştir [42].

Tablo 3: COX inhibitörlerinin kardiyovasküler risk için rölatif riskleri [15], [42]

İlaç	Rölatif Risk	95% CI
Selekoksib	1.06	0.91 - 1.23
Diklofenak	1.40	1.16 - 1.70
İbuprofen	1.07	0.97 - 1.18
İndometasin	1.30	1.07 - 1.60
Meloksikam	1.25	1.00 - 1.55
Naproksen	0.97	0.81 - 1.07
Rofekoksib (<25 mg)	1.33	1.00 - 1.70
Rofekoksib (>25 mg)	2.19	1.69 - 2.91

Kardiyovasküler riski değerlendirmek için az sayıda randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır. Çeşitli non invaziv yöntemlerle kardiyovasküler risk belirlenmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında endotel disfonksiyonunu değerlendirmeye yönelik olan akım bağımlı dilatasyon (ABD) ve intima media kalınlığı da bulunmaktadır [43].

4.2. ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE AKIM BAĞIMLI DİLATASYON

Normal endotelde; antitrombotik, vasodilatatör, antiinflamatuvar faktörlerle protrombotik, vazokonstriktör, proinflamatuvar moleküller denge halindedir. Bu dengenin bozulduğu hallerde endotel disfonksiyonu (ED) ortaya çıkar. ED'nin pek çok kardiyovasküler ve sistemik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4) [8, 44] Bunun yanı sıra aterogenez gelişiminde erken dönem basamaklardan biri olduğu da düşünülmektedir [45].

Tablo 4: Endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişki gösteren hastalıklar [8]

Kardiyovasküler	:	* Koroner arter hastalığı (KAH) * Hipertansiyon * Kalp yetersizliği
Endokrin / Metabolik	:	* Diyabetes Mellitus * İnsülin rezistans sendromu * Hiperparatiroidizm * Hiperhomosistinemi * Obezite * Dislipidemi
Obstetrik / Jinekolojik	:	* Eklampsi * Menapoz
İnfeksiyon	:	* Sepsis * Chagas Hastalığı
Pulmoner	:	* Uyku apne sendromu * Pulmoner hipertansiyon
Romatizmal	:	* Vaskülitler
Toksik	:	* Kokain kullanımı * Sigara * İleri yaş, ailede KAH öyküsü

4.2.1. Endotel Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında invaziv ve non-invaziv testler bulunmaktadır. Günümüzde en çok kabul edilen yöntem basit, ucuz ve girişim gerektirmemesi nedeniyle ön koldan ultrasonografik olarak akım bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesidir [8],[46, 47]. Bu yöntem invaziv metodlarla kıyaslandığında oldukça güvenilir sonuçlar vermiştir [46], [48]. Bunlardan başka kandan elde edilen çeşitli moleküller de ED araştırmada kullanılmaktadır. Ancak bu moleküllerin rutin kullanımı günümüzde henüz kabul edilmemiştir. Diyetten etkilenmeleri en önemli kısıtlılıklarıdır. [49]. Tablo 5'te ED'nin değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemler verilmiştir [8].

Tablo 5: Endotelial disfonksiyonun belirteçleri [8]

Serum Belirteçleri	Endotelin-1 (ET-1) Von Willebrand faktör (vWF) Doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) Intersellüler adezyon molekülleri (ICAMs) Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAMs) E-selektin P-selektin Asimetrik dimetilarginine (ADMA)
Nitrik oksit (NO) ürünlerinin ölçümü	İdrar NO İdrar cGMP
Fonksiyonel testler	İnvaziv testler - Ön kol pletismografi - Koroner anjiyografi - PET Akım Aracılı Dilatasyon - Brakiyal arter ultrasonografi

4.2.2. Akım Bağımlı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation)

Damar lümenindeki kimyasal ve fiziksel uyarılara damarın cevap verebilme kapasitesi; damarın lokal çevrede meydana gelen değişikliklere uyum gösterebilmesi, kan akışını düzenleyebilmesi, damar tonusunun otonüregülasyonunu sağlayabilmesinin bir göstergesidir. Bir çok kan damarı, akımdaki artışa (shear stress) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu olay akım bağımlı dilatasyon (ABD) olarak adlandırılır. Akım bağımlı dilatasyonun primer sorumlu mediatörü endotel kaynaklı NO'tir [46],[48, 50].

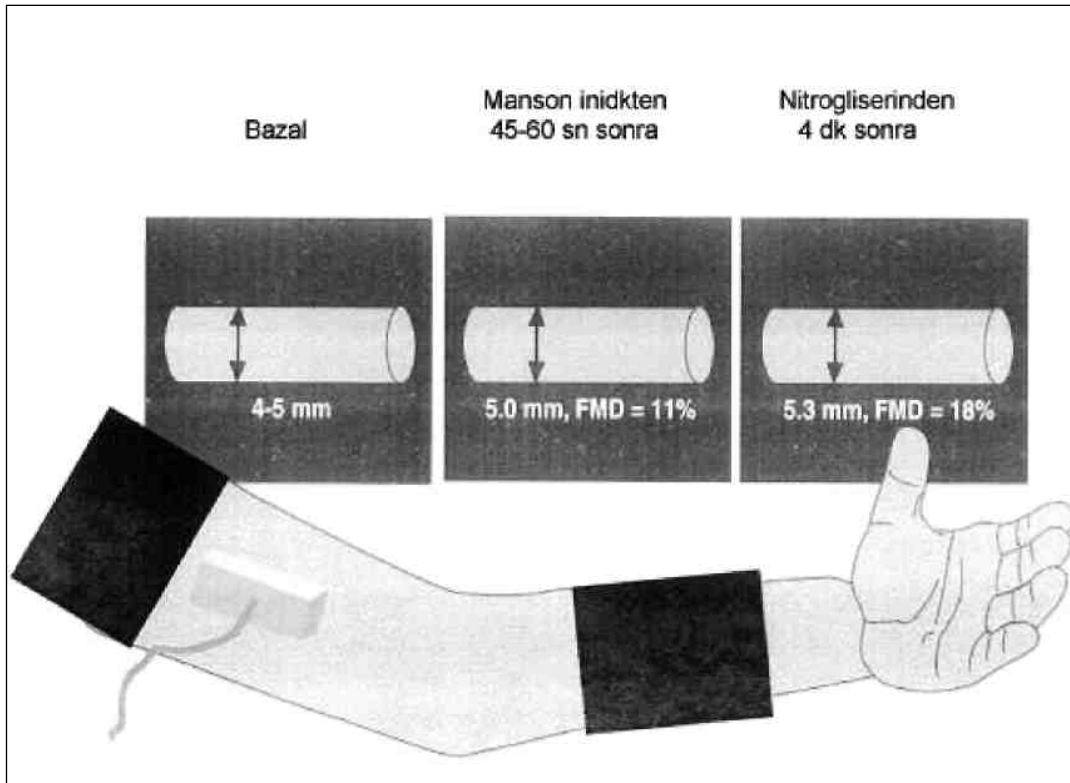
Ani gelişen artmış akım etkisinin endotel tarafından algılanmasının ve ardından gelişen sinyal ileti sisteminin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı bu sterse maruz kalma durumda aktive olan, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir [51, 52]. Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girişi için gerekli elektriksel güç oluşturulur (endotel hücrelerinde voltaj bağımlı kalsiyum kanalı bulunmaz). Hücre içine giren kalsiyum, endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. Oluşan NO akım bağımlı dilatasyonu izah etmektedir [53].

Endotel soyulması veya nitrik oksit sentetaz inhibitörü ile tedavi sonucunda çoğu arterde akım bağımlı dilatasyon etkisi ortadan kalkar. Genetik olarak eNOS aktivitesi ortadan kaldırılan farelerde akım aracılı dilatasyon saptanmıştır. Akım bağımlı dilatasyonun bu farelerde prostanoidler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir; çünkü indometazin ile vazodilatasyonun ortadan kaybolduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bilinmeyen başka mediatörlerin de akım aracılı dilatasyona yardımcı olup olmadığı bilinmemektedir; örneğin NO ve prostanoid yolları bloke olduğunda EDHF vazodilatasyondan sorumlu tutulmaktadır. Bir çok mekanizma, artmış kan akımı etkisi sonrası NO artışından sorumludur. Hiperakut değişikliklerden artan intrasellüler kalsiyum sorumlu iken, sonraki birkaç dakikalık dönemdeki değişikliklerden serine/threonine protein kinaz üzerinden (Akt/PKB) eNOS'un fosforilasyon ile aktive olması hücre içinde düşük kalsiyum düzeyi olmasına rağmen devamlı NO üretimi ve salınımından sorumludur. Eğer bu etki uzun süreli ve yüksek seviyede devam ederse; ileri dönem değişikliklerden eNOS gen transkripsiyon aktivasyonu ve sonucunda gelişen devamlı NO üretimi ve salınımı sorumludur [54].

4.2.3. Endotel Bağımlı Vazodilatasyon

Kol kan basıncı ölçüm aleti manşonu ile antekubital fossanın yukarisından veya ön koldan sarılır. Manşonun yukarı veya aşağı sarılması konusunda fikir birliği yoktur. Yukarıya sarılması ön kola sarılmasına göre daha belirgin reaktif hiperemi ve dilatasyon yapmaktadır, ancak yukarı sarılması incelemeyi zorlaştırmaktadır. Manşon aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilir [46]. (şekil 5)

şekil 5: Brakiyal arter görüntülemesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi



Bazal dinlenme görüntüsü kaydedilir. Sekiz kez büyütme zoom uygulanarak bazal çap ölçülür ve pulse wave (PW) bazal akım hızı ölçülür. Belirlenmiş bir süre aralığında arteriyal akımın kesilmesi için manşon tipik olarak sistolik kan basıncının >50 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirilir ve bu süre bitiminde manşon söndürülür. Damar çapındaki değişimin, beş ve on dakikalık şişirme sürelerinde birbirine benzer saptanması nedeni ile daha kolay tolere edilebilen beş dakikalık manşon şişirme süresi kullanılır. Manşon ile uygulanan basınç iskemiye neden olur; otheregülatör mekanizmalar sayesinde akış aşağı rezistans damarlarında vazodilatasyon gelişir. Arterin longitudinal görüntüsü manşonun indirilmesinden 30 saniye önce başlayıp 2 dakika sonrasına dek sürekli kaydedilir. Manşon söndürülmesini takiben

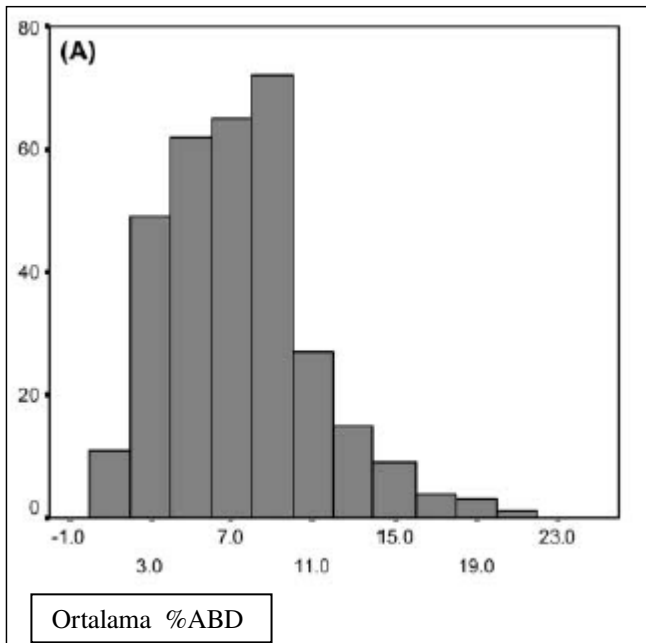
dilate olmuş rezistans arterlerine uyum sağlamak için brakiyal arterde kısa süreli yüksek akımlı bir durum oluşur (reaktif hiperemi). Artan “shear stress” sonucunda brakiyal arter dilate olur. Hiperemik hızı değerlendirmek için manşonun indirilmesini takiben 15. saniyede PW ile midarteriyel hız ölçülür. Posthiperemik maksimum çap manşonun indirilmesini takiben 60. saniyede görülür

ve çap ölçülür. Brakiyal arter çap ölçümü diastol sonunda yani EKG’de R dalgasının başlangıcında yapılmalıdır.

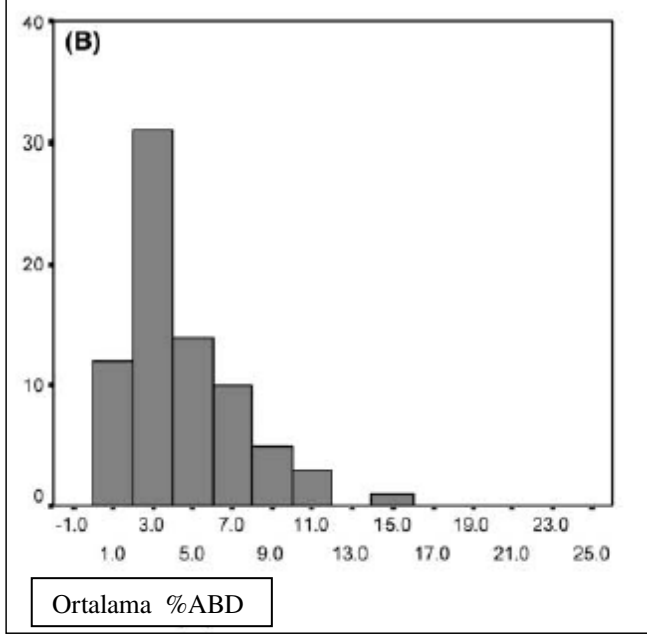
“Akım Bağımlı Dilatasyon Yüzde Değişim”= (Reaktif Hiperemi Sonrası Arter Çapı - Bazal Arter Çapı)/ Bazal Arter Çapı (%)” formülü ile hesaplanır [48]

1992 ve 2001 yılları arasında ABD üzerine yapılmış çalışmaların meta-analizi sonucunda; normal sağlıklı popülasyonda ABD değerinin %0.20 ile %19.2 arasında değiştiği saptanmıştır. Bu değer koroner arter hastalığı olan popülasyonda %1.3 ile %14 arasında değiştiği saptanmıştır . Diyabetik hasta popülasyonunda ise %0,75 ile %12 arasında değiştiği saptanmıştır (Şekil 6A,B,C) [55].

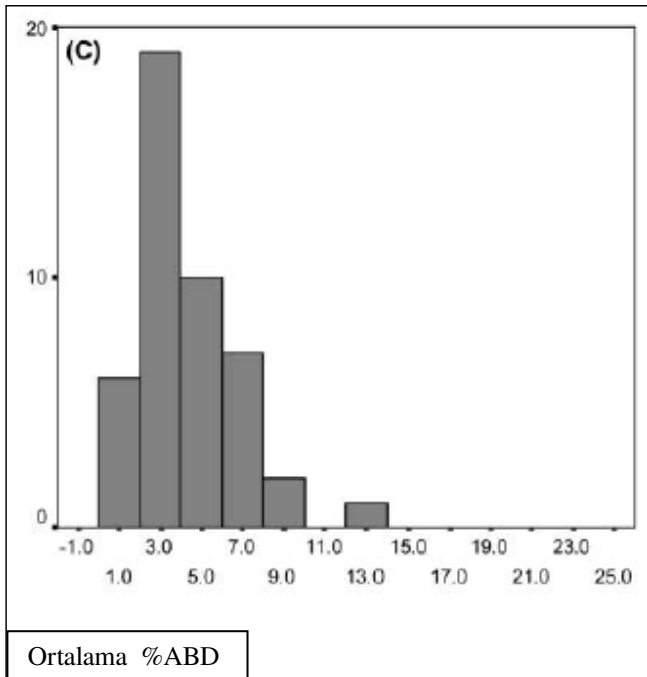
Şekil 6 A: Sağlıklı popülasyonda ortalama ABD değerlerinin dağılımı [55]



Şekil 6 B: Koroner arter hastalığı olan popülasyonda ortalama ABD değerlerinin dağılımı [55]



Şekil 6 C: Diyabetik popülasyonda ortalama ABD değerlerinin dağılımı [55]



4.2.4. Nitrogliserin ile Endotelden Bağımsız Vazodilatasyon

Çoğu çalışmada elde edilebilecek maksimum vazodilatatör cevabı belirlemek için, endotelden bağımsız vazodilatasyonun bir ölçütü olarak eksojen NO donörü olan 0,4 mg tek doz nitrogliserin sprej veya tablet şeklinde sublingual olarak kullanılır.

Endotelden bağımsız vazodilatasyon, vasküler düz kas fonksiyonunu gösterir. Düz kas içine sızan nitrogliserinden NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Reaktif hiperemi sonrası, damarın bazal özelliklerinin tekrar sağlanması amacıyla, nitrogliserin uygulaması öncesi en az 10 dakikalık dinlenme süresi gereklidir. Nitrogliserin uygulamasını takiben 3-4 dakika sonra pik vazodilatasyon görülür. Bu sırada sürekli kayıt alınmalıdır. Belirgin hipotansiyonu ve bradikardisi olan hastalarda nitrogliserin kullanılmamalıdır. Normal bireylerde nitrogliserin sonrası, brakial arterde yaklaşık %20 oranında genişleme saptanmıştır [55].

Akım bağımlı dilatasyon yönteminin en büyük avantajları girişimsel olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve ultrasonografi yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır [8].

4.2.5. Akım Bağımlı Dilatasyon Ölçüm Tekniği

4.2.5.a. Uygun Cihaz

2-D görüntüleme, renkli Doppler inceleme, en az 7 MHz'lik lineer dizilimli vasküler problu, eş zamanlı EKG kaydı ve video kaydı olan B-Mode ultrasonografi cihazları ile yapılmalıdır [48].

4.2.5.b. Yöntem

Hasta sırt üstü yatırılır, kol rahat pozisyonda ayarlanır. Brakial arter longitudinal planda antekübital fossanın 5-10 cm. yukarısında görüntülenir. 2-D gri skala görüntülemesinde lümen, duvar arasında anterior (yakın) ve posterior (uzak) taraftaki intimanın rahat olarak görüldüğü bir segment seçilir. Arterin kesitsel (cross-sectional) incelemesi lateral duvarların yetersiz görüntüsü nedeni ile tavsiye edilmemektedir. 2-D ve M-Mode inceleme kullanılabilir. Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için anatomik bazı yapılar belirlenir (ven, fascia vs.); cilt işaretlenir. Kol ve/veya probu tutmaya yarayan sterotaktik cihazlar kullanılabilir [48].

4.2.5.c. AAD Ölçümü Yapılacak Kişinin Hazırlanması

Sessiz ve ısısı kontrollü bir odada ölçüm yapılmalıdır.

İnceleme tercihen sabah 07: 00 ile 10: 00 arasında olmalıdır.

En az 8- 12 saatlik açlık olmalıdır.

Aktif veya pasif sigara maruziyeti, kahve, C vitamini vs. en az 4- 6 saat öncesine kadar alınmamış olmalıdır.

Test öncesi egzersiz veya uykusuzluk olmamalıdır.

Vazoaktif ilaçlar mümkünse kesilmelidir (4x yarılanma ömrü).

Menstruasyon sorgulanmalıdır.

Operatör oturmalı ve kolunu rahat bir şekilde desteklemelidir.

4.2.6. Endotel Disfonksiyonu ve NSAİİ

NSAİİ kullanımı ile ED'nin değerlendirildiği değişik hasta grupları üzerinde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. ED lehine ve aleyhine sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bazılarından aşağıda bahsedilmiştir.

Verma ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllüler üzerinde endotel disfonksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada endotel disfonksiyonu üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 35 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hastalara 1 hafta süre ile 18 hastaya rofekoksib (25 mg/gün), 17 hastaya naproksen (750 mg/gün) verilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası ön kol akım yanıtı pletismografi yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grupta endotel bağımlı ve endotel bağımsız yanıtlarda farklılık saptanmamıştır [10].

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada ise, COX-2'nin parekoksib (valdekoksibin enjektabl ön ilacı) ile akut selektif inhibisyonu sonucunda asetilkolin aracılı vasodilatasyonda yetersizlik saptanmıştır [4].

Buna karşın Title ve arkadaşları stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda rofekoksib kullanımı ile endotel disfonksiyonu araştırmışlardır. Sonuç olarak ne ultrasonografik ölçümlerde ne de antiinflamatuvar belirteçlerde farklılık saptanmamıştır [12].

Hipertansif hastaların değerlendirildiği başka bir çalışmada rofekoksibin kısa ve uzun dönemde (tedaviden 3 saat ve 1 hafta sonra) ED'ye olan etkileri değerlendirilmiştir. Plaseboya göre rofekoksib alan grupta çalışma sonunda ABD'de düzelme olduğu saptanmıştır [9].

5- GEREK VE YÖNTEM

Çalışma prospektif ve deneysel bir çalışmadır, DEÜTF etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hastalar romatoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğinde OA tanısı ile izlenen veya yeni tanı konmuş hastalar arasından seçildi. Bu hastalar NSAİİ kullanan ya da ihtiyacı olan hastalardır. İki farklı NSAİİ (naproksen ve diklofenak) alan 20 kişilik iki grup oluşturuldu.

Çalışmaya; bilinen koroner arter hastalığı, malignitesi, aktif dispeptik yakınmaları olanlar, böbrek yetmezliği nedeni ile bu ilaçları kullanamayacak hastalar alınmadı. Dışlama kriterleri Tablo 6’te verilmiştir.

Tablo 6: Dışlama Kriterleri

Bilinen Koroner Arter Hastalığı olması
Böbrek Yetmezliği olması
Aktif Dispeptik yakınmalar
Hipertansiyon
Diabetes Mellitus
Antihiperlipitemik ilaç kullanımı
Sigara kullanımı
Malignite
Aktif İnfeksiyonun olması

Kullanılacak olan NSAİİ’ler diklofenak sodyum 150 mg/gün ve naproksen 1000 mg/gün şeklinde belirlendi. Hastalar bir hafta süre ile bu ilaçlardan birini kullanmıştır. Hastalardan kullandıkları ilaçları günlük olarak işaretleyecekleri tedaviye uyum formunu doldurmaları istenmiştir. Tedaviye uyumun sağlıklı değerlendirilebilmesi için tedavi bitiminde yapılan kontrolde boş ilaç kutuları ve blisterlerinin de getirilmesi istenmiştir.

Tedavi başlangıcında hastaların boy, kilo, bel ve kalça çevreleri ölçülmüştür. ABD ile ölçümleri tedavi başlangıcında ve bir hafta sonra tedavi bitiminde yapılmıştır.

Ağrı kesici ilaç kullanmakta olan hastalar için ise hasta tedaviye bir hafta ara verdikten sonra ilk değerlendirmeleri ve ölçümleri yapılmıştır.

5.1. Brakiyal arter ABD ölçümü

Tüm değerlendirmeler sağ koldan yapıldı. Ölçüm süresince EKG monitörizasyonu yapıldı. Arter çapı diyastolde ölçüldü. Üç ölçümün ortalaması alındı. Brakiyal arter çapı (BAÇ) antekübital fossanın 5 cm üzerinden uzunlamasına kaydedildi. 10 dakikalık istirahat sonrası önce bazal görüntüler alındı, daha sonra üst kola yerleştirilen manşon 200 mm/Hg basıncında şişirilerek 5 dakika süreyle arteryel oklüzyon uygulandı. Sonrasında manşon gevşetildi ve 45-60 sn sonra tekrar görüntü alındı.

Endotel bağımlı vazodilatasyon yüzde değişim (%ABD)= [(manşon gevşetildikten sonra BAÇ-Bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]x100olarak tanımlandı.

İşlem sonrası kol 10 dakika dinlenmeye alındı. Ardından sublingual nitroglicerine (NTG) verilerek (5 mg isordil) dört dakika sonrasında tekrar görüntü alınarak endotelden bağımsız vazodilatasyon değerlendirildi. (%NTG)

Endotelden bağımsız nitroglicerine ilişkili vazodilatasyon yüzde değişim (%NTG) = [(NTG sonrası BAÇ-bazal BAÇ)/Bazal BAÇ]x100 olarak tanımlandı.

4.5.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizle verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 bilgisayar paket programı kullanıldı. İki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Mann Witney U testi , kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (chi-square) testi, bağımlı değişkenlerin değerlendirilmesinde Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan ilişkileri Pearson korelasyon analizi ile test edildi. Veriler ± standart deviasyon (SD) şeklinde verilmiştir.

Tüm testler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

6- BULGULAR

İstatistiksel analizler yirmişer kişiden oluşan iki grup üzerinden yapıldı. Hastalar almakta oldukları NSAİİ'ye (naproksen veya diklofenak sodyum) göre sınıflandırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar takip süresini tamamladılar ve tedaviye uyum tamdı.

Yaş, cinsiyet, kan şekeri, serum lipit seviyeleri (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid), akut faz reaktanları bakımından gruplar arasında fark yoktu ($p>0.05$). Her iki grupta da kadın hastaların sayısı daha fazlaydı. Naproksen alan grupta 19 kadın, diklofenak alan grupta 17 kadın hasta bulunmaktaydı.

Grupların klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 7'da özetlenmiştir.

Tablo 7: Çalışma gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

	Naproksen alan grup (n:20)	Diklofenak alan grup (n:20)	Tüm hastalar (n:40)
Yaş	44 ± 7	44 ± 9	58±8
Kadın/erkek	19/1	17/3	36/4
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91±8	96±9	94±8
Total kolesterol (mg/dl)	214 ±29	212 ± 31	213±30
LDL kolesterol (mg/dl)	135 ± 25	134 ± 30	135±27
HDL kolesterol (mg/dl)	52 ± 11	50 ± 12	51±11
Trigliserid (mg/dl)	133 ± 47	135 ± 55	134±51
ESH (mm/h)	19 ± 7	22 ± 12	21±10
C-reaktif protein (mg/dl)	5 ± 6	5±3	5±4

ESH= Eritrosit sedimentasyon hızı

Boy, kilo, vücut kitle indeksi(VKİ), bel-kalça oranı, bel , kalça ölçümü gibi antropometrik ölçüm değerleri gruplar arasında benzerdi ve istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$).

Bulgular tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Çalışma Gruplarının Antropometrik Ölçüm Sonuçları

	Naproksen alan grup (n:20)	Diklofenak alan grup (n:20)	Tüm Hastalar (n:40)
Boy (cm)	157 ± 8	160 ± 9	158±9
Kilo (kg)	77 ± 14	79 ± 10	78±12
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	31 ± 6	31 ± 4	31±5
Bel (cm)	94 ± 12	96 ± 8	95±10
Kalça (cm)	110 ± 12	111 ± 8	110±10
Bel / Kalça oranı	0.85 ± 0.5	0.86 ± 0.4	0.86±0.5

Tüm hastaların NSAİİ tedavisinden önce (bazal) ve tedaviden bir hafta sonra yapılan endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçümleri arasında farklılık saptanmadı (%ABD bazal:, %ABD birinci hafta:11.8±7.4 $p= 0.60$ %NTG bazal:16±7.8, %NTG birinci hafta:14.9±7.3 $p= 0.58$).

Grupların kendi içlerindeki bazal %ABD ve %NTG ile birinci hafta %ABD ve %NTG ölçümleri arasında da fark saptanmadı

Sonuçlar tablo 9’da özetlenmiştir

Tablo 9: Tüm Hastalar ve Grupların Kendi İçindeki Değişimlerin Değerlendirilmesi

	%ABD bazal-%ABD1. hafta	P	%NTG bazal -%NTG 1. hafta	p
Naproksen	11.6± 8 -12.6±9	0.53	16.3±8-15.8±9	0.65
Diklofenak	11.1±7-10.9±6	0.76	15.6±8-13.9±5.6	0.55
Tüm Hastalar	11.4±7.-11.8±7.4	0.60	16±7.8-14.9±7.3	0.58

%ABD: Endotel bağımlı vazodilatasyon

%NTG: endotel bağımsız nitrogliserin ilişkili vazodilatasyon

Naproksen alan grup ile diklofenak alan grup birbirleriyle karşılaştırıldığında gruplar arasında bazal ve birinci hafta ölçümlerinde farklılık görülmedi. Hastaların bulguları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10: Gruplarda ki ABD Ölçüm Sonuçları

	Naproksen alan grup (n:20)	Diklofenak alan grup (n:20)	P değeri
Bazal brakiyal arter çapı (mm)	3.5 ± 0.3	3.4 ± 0.6	0.65
%ABD (bazal)	11.6 ± 7.8	11.1 ± 6	0.42
%NTG (bazal)	16.3 ± 7.9	15.6 ± 7.1	0.75
%ABD (1. hafta)	12.5 ± 8.9	10.9 ± 5.1	0.56
%NTG (1. hafta)	15.7 ± 8.8	13 ± 5.6	0.21

%ABD: Endotel bağımlı vazodilatasyon

%NTG: endotel bağımsız nitrogliserin ilişkili vazodilatasyon

Tüm hastaların bazal %ABD ve bazal %NTG ile yaş, akut faz reaktanları, BAÇ ve antropometrik ölçümler arasındaki korelasyona bakılmıştır. %ABD ve %NTG arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. ESH ve CRP arasında, VKİ ve CRP arasında korelasyon saptanmıştır. Diğer bulgular tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Tüm Olgularda %ABD ve %NTG ile Akut Faz Yanıtları, Yaş ve Antropometrik Ölçümler Arasındaki İlişki

	%ABD		%NTG		ESH		CRP		BAÇ		VKİ	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
%NTG	0.869	0.000										
ESH	0.43	0.791	0.189	0.242								
CRP	0.233	0.147	0.270	0.92	0.408	0.009						
BAÇ	-0.18	0.242	-0.24	0.125	-0.04	0.763	-0.02	0.862				
VKİ	0.166	0.307	0.245	0.127	0.385	0.14	0.452	0.003	0.01	0.935		
Yaş	0.050	0.761	0.132	0.418	-0.26	0.873	-0.02	0.888	0.17	0.281	0.086	0.599

n: 40, r: pearson korelasyon katsayısı

%ABD: Endotel bağımlı vazodilatasyon

%NTG: Endotel bağımsız nitrogliserin ilişkili vazodilatasyon

CRP: C reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

VKİ: Vücut kitle indeksi

BAÇ: Brakiyal arter çapı

Yine tüm hastaların %ABD ve %NTG değerleri ile lipit parametreleri ve AKŞ arasındaki korelasyona bakılmıştır. %ABD ve %NTG değerleri ile bakılan değişkenler arasında korelasyon saptanmazken TG ile HDL ve T. kol ile LDL arasında korelasyon saptanmıştır.

Bulgular tablo 12' de özetlenmiştir.

Tablo 12: Tüm Olgularda %ABD ve %NTG ile AKŞ ve Lipit profili Arasındaki İlişki

	%ABD		%NTG		T.kol		HDL		LDL		TG	
	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	R	p
T.kol	0.045	0.783	0.350	0.832								
HDL	-0.32	0.846	-0.72	0.658	0.143	0.379						
LDL	-0.09	0.573	-0.40	0.948	0.947	0.000	0.042	0.797				
TG	0.147	0.366	0.07	0.965	0.240	0.135	-0.61	0.000	0.175	0.340		
AKŞ	-0.77	0.637	0.07	0.965	0.045	0.958	-0.15	0.927	0.09	0.958	0.121	0.457

r: pearson korelasyon katsayısı

TG: Trigliserid

T.kol: Total kolesterol

AKŞ: Açlık kan şekeri

7-TARTIŞMA

OA toplumda sık olarak görülen ve hastaların genellikle NSAİİ'lere ihtiyacının olduğu bir hastalık grubudur[56].

NSAİİ'lerin yaygın biçimde kullanıldığı diğer hastalıklarında içinde bulunduğu (RA; AS gibi) geniş hasta gruplarını içeren birçok çalışmada kardiyovasküler yan etkilere sahip oldukları gösterilmiştir.

COX-2 spesifik ilaçlarla klasik NSAİİ'ler karşılaştırılmıştır (VIGOR, ADAPT, CLASS, APPROVe, TARGET gibi) [5, 29, 30, 42, 57]. Bu büyük çalışmalardan elde edilen kardiyovasküler olay verileri elimizde bulunmaktadır. Yine NSAİİ'in bu etkilerinin değerlendirilmesine yönelik az sayıda kontrollü prospektif çalışmalarda bulunmaktadır [9-12]. Bu çalışmalar kardiyovasküler riski erken ateroskleroza değerlendiren yöntemleri kullanmaya dayanmaktadır.

ED aterosklerozun gelişiminde en erken basamaktır [58]. Son zamanlarda ED'yi değerlendirmek amaçlı non invaziv ultasonografi yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bu amaçla brakiyal arterin ABD yöntemi ile değerlendirilmesi en sık kullanılan yöntemlerdendir [43, 47].

Bu çalışmaya alınacak hastalar inflamatuvar süreçlerin ön planda olmadığı ve sık olarak NSAİİ ihtiyacı olan OA'li hastalardan seçilmiştir. Diğer ED'ye yol açabilecek nedenler dışlama kriteri olarak kullanılmış ve bu şekilde yalnızca NSAİİ'lerin etkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Bizim çalışmamızda yirmi kişilik iki grup halinde OA'lı hastalar alınmış ve bu hastalarda NSAİİ kullanımının ED üzerine olan etkileri ABD yöntemiyle değerlendirilmiştir. Hastaların ölçümleri tek bir kişi tarafından yapılmıştır.

Hasta grupları yaş, cinsiyet dağılımı ve antropometrik ölçümler açısından benzer dağılım özellikleri göstermektedir. Her iki grupta da kadın hasta oranı daha fazlaydı. Yine grupların akut faz reaktanları (ESH, CRP), lipit parametreleri ,AKŞ değerleri de benzerdir. Hastalar ED'ye yol açabilecek kronik hastalıklar (DM, KAH, HT, enfeksiyon) ve sigara kullanımı açısından sorgulanmıştır [8]. Bu risk faktörleri dışlanmıştır. Bu şekilde birbirine yakın iki grup elde edilmiştir.

Çalışmada NSAİİ olarak naproksen (1000 mg/gün) ve diklofenak (150 mg/gün) tercih edilmiştir. Bu ilaçların tercih edilme nedenleri olarak her iki ilaçla da yapılmış büyük çaplı gözlemsel çalışmalar bulunmasına karşın bu ilaçların birbirleri ile kıyaslandığı prospektif randomize çalışmaların bulunmamasıdır.

Naproxen ile ilgili veriler genellikle kardiyoprotektif olduğu ya da riski artırmadığı yönünde olmakla birlikte diklofenak ile ilgili genellikle kardiyovasküler riski artırdığına dair yayınlar bulunmaktadır. Naproxen genellikle COX-2 selektif ilaçların kullanıldığı çalışmalarda kontrol grubu olarak kullanılmıştır.[5, 6, 57]

Çalışmamızda ki tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçümleri arasında farklılık saptanmadı. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede de bazal %ABD, %NTG ve birinci hafta %ABD, %NTG ölçümleri arasında farklılık saptanmadı. Yine grupların kendi içlerinde bazal ve birinci hafta ölçümleri sonrasındaki ABD ölçümlerinde de farklılık bulunmadı.

Bu sonuçlar Verma ve arkadaşları tarafından sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışma ile benzerdir. Bu çalışmada 35 sağlıklı gönüllü yedi gün süre ile naproxen (n=17, 750 mg/gün) ve rofekoksib (n=18, 25 mg/gün) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Vasküler yanıt ön kol pletismografi ile, tedavi öncesi ve sonrası endotel bağımlı vazodilatasyon asetilkolin kullanılarak, endotel bağımsız ise sodyum nitroprussid kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grup arasında endotel bağımlı vazodilatasyon açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde endotel bağımsız vazodilatasyonda da farklılık saptanmamıştır[10].

KAH'lı hasta grubu üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise altmış kişilik bir hasta grubu alınmıştır. Rofekoksib (25 mg/gün, n=30) ve plasebo (n=30) olmak üzere randomize edilmiştir.

Sekiz hafta süre ile bu tedaviyi alan hastalar bazal ve sekizinci haftalarda ABD, NTG, ve inflamatuvar belirteçler (CRP, solubl intercellüler adezyon molekül -1 [sICAM-1], solubl interlökin-6 reseptörü [sIL-6r] ölçülmüştür. Sekizinci hafta sonunda ne ultrasonografik ölçümlerde ne de inflamatuvar belirteçlerde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir.[12] ABD ve NTG ölçümleri ile yaş, lipit parametreleri, AKŞ, antropometrik ölçümler, BAÇ arasında korelasyon analizi yapıldı. ABD ve NTG arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (p=0.000, r=0.869). Yaş, serum lipitleri, AFR arasında bağlantı saptanmadı. ESH ve CRP arasında (p=0.000, r=0.408), CRP ve VKİ arasında (p=0.003, r=0.452), TG ile HDL arasında (p=0.000, r=-0.61), Tkol ile LDL (p=0.000, r=0.947), arasında ilişki saptandı.

Hastalarımızın ortalama VKİ'leri 30'un üzerinde olarak saptandı. Obezite ile ED arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Genç erişkin bireylerde yapılan çalışmalarda visseral obezite ile bozulmuş ED arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ED'nin olası mekanizması olarak da NO üretiminde ve biyoyararlanımında azalma olabileceği öne sürülmüştür. Bu bilgilerden yola çıkılarak Joseph ve arkadaşları tarafından yaşlı erkek

hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 38 hasta ABD yöntemi ile değerlendirilmiştir. Hastaların abdominal cilt altı ve visseral yağ depoları ölçülerek ABD arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuç olarak adipozite ve vücut yağ dağılımı ve bozulmuş ABD arasında ilişki saptanmamıştır[59]. Bu çalışmada yaş ortalaması 68 olmasına karşın ABD ve yaş arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda da buna benzer şekilde %ABD ve % NTG arasında bir ilişki saptanmadı. Gruplarda VKİ \geq 30 olan hastalar alınarak alt grup analizleri yapılmıştır. Diklofenak alan grupta 14, naproksen alan grupta ise 12 hastanın VKİ \geq 30 olarak bulundu. Obez olanlarla olmayanlar arasında yapılan analizlerde ne %ABD ne de %NTG ölçümlerinde farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.659 vs p=0.572; p=0.968 vs p=0.521). Benzer şekilde yaş ile de bir ilişki bulunamadı.

Bu çalışmada amaçlanan ED'ye yol açabilecek faktörler değerlendirildikten ve bunlar dışlandıktan sonra oluşturulan hasta grubunda sadece NSAİİ'lere bağlı olarak bir değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesiydi. Bu amaçla oluşturulan hasta gruplarında kısa dönem NSAİİ kullanımında ne %ABD ne de %NTG arasında farklılık saptanmadı.

8-SONUCLAR

OA'lı kırk hastanın alındığı ve ED'nin değerlendirildiği bu çalışmada kısa süreli NSAİİ ile tedavi öncesi ve tedavinin birinci haftasında yapılan endotel bağımlı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon ölçümlerinde farklılık saptanmamıştır.

Hastalar almış oldukları ilaçlara (naproksen veya diklofenak) göre sınıflandırıldığında ve grupların kendi içlerinde yapılan ABD ölçümlerinde de farklılık saptanmamıştır.

9-KAYNAKLAR

1. Wolfe, M.M., D.R. Lichtenstein, and G. Singh, Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999. **340**(24): p. 1888-99.
2. Sarzi-Puttini, P., et al., Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. **35**(1 Suppl 1): p. 1-10.
3. Felson, D.T., The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum*, 1990. **20**(3 Suppl 1): p. 42-50.
4. Bulut, D., et al., Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition with parecoxib acutely impairs endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *J Hypertens*, 2003. **21**(9): p. 1663-7.
5. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*, 2006. **1**(7): p. e33.
6. Salpeter, S.R., et al., Meta-analysis: cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 2006. **119**(7): p. 552-9.
7. Konstantinopoulos, P.A. and D.F. Lehmann, The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol*, 2005. **45**(7): p. 742-50.
8. Faulx, M.D., A.T. Wright, and B.D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*, 2003. **145**(6): p. 943-51.
9. Widlansky, M.E., et al., Short- and long-term COX-2 inhibition reverses endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Hypertension*, 2003. **42**(3): p. 310-5.
10. Verma, S., et al., Cyclooxygenase-2 blockade does not impair endothelial vasodilator function in healthy volunteers: randomized evaluation of rofecoxib versus naproxen on endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation*, 2001. **104**(24): p. 2879-82.
11. Chenevard, R., et al., Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 405-9.
12. Title, L.M., et al., Effect of cyclooxygenase-2 inhibition with rofecoxib on endothelial dysfunction and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(10): p. 1747-53.
13. Sari, I., et al., Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(3): p. 283-6.
14. Solomon, S.D., Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol*, 2006. **21**(6): p. 613-7.

15. McGettigan, P. and D. Henry, Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *Jama*, 2006. **296**(13): p. 1633-44.
16. Antman, E.M., et al., Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2007. **115**(12): p. 1634-42.
17. Jones, R., Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med*, 2001. **110**(1A): p. 4S-7S.
18. Vane, J.R. and R.M. Botting, The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 2003. **110**(5-6): p. 255-8.
19. Vane, J.R. and R.M. Botting, Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*, 1998. **47 Suppl 2**: p. S78-87.
20. Vane, J.R. and R.M. Botting, Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 1998. **104**(3A): p. 2S-8S; discussion 21S-22S.
21. Hermann, M. and F. Ruschitzka, Coxibs, non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *Intern Med J*, 2006. **36**(5): p. 308-19.
22. Botting, R., COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thromb Res*, 2003. **110**(5-6): p. 269-72.
23. Vane, J.R., Y.S. Bakhle, and R.M. Botting, Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1998. **38**: p. 97-120.
24. Bjordal, J.M., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclooxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Bmj*, 2004. **329**(7478): p. 1317.
25. Botting, R.M., Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses. *J Physiol Pharmacol*, 2006. **57 Suppl 5**: p. 113-24.
26. Simmons, D.L., R.M. Botting, and T. Hla, Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*, 2004. **56**(3): p. 387-437.
27. Prabhakaran, D. and S.S. Anand, Selective COX-2 inhibition endothelial function in coronary artery disease. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M et al *Circulation* 2003; 107: 405-09. *Vasc Med*, 2003. **8**(1): p. 63-4.
28. Fries, S. and T. Grosser, The Cardiovascular Pharmacology of COX-2 Inhibition. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: p. 445-51.
29. Borer, J.S. and L.S. Simon, Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther*, 2005. **7 Suppl 4**: p. S14-22.

30. Bombardier, C., et al., Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med*, 2000. **343**(21): p. 1520-8, 2 p following 1528.
31. Chaiamnuay, S., J.J. Allison, and J.R. Curtis, Risks versus benefits of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 2006. **63**(19): p. 1837-51.
32. Bresalier, R.S., et al., Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, 2005. **352**(11): p. 1092-102.
33. Silverstein, F.E., et al., Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *Jama*, 2000. **284**(10): p. 1247-55.
34. Solomon, S.D., et al., Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 2005. **352**(11): p. 1071-80.
35. Solomon, S.D., et al., Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation*, 2006. **114**(10): p. 1028-35.
36. Schnitzer, T.J., et al., Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. **364**(9435): p. 665-74.
37. Sowers, J.R., et al., The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(2): p. 161-8.
38. Martinez-Gonzalez, J. and L. Badimon, Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks. *Curr Pharm Des*, 2007. **13**(22): p. 2215-27.
39. Hermann, M. and F. Ruschitzka, Cardiovascular risk of cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Med*, 2007. **39**(1): p. 18-27.
40. Warner, T.D. and J.A. Mitchell, COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 2008. **371**(9608): p. 270-3.

41. Singh, G., et al., Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 2006. **8**(5): p. R153.
42. White, W.B., Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors. *Hypertension*, 2007. **49**(3): p. 408-18.
43. Ter Avest, E., A.F. Stalenhoef, and J. de Graaf, What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond)*, 2007. **112**(10): p. 507-16.
44. Panza, J.A., Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*, 1997. **20**(11 Suppl 2): p. II-26-33.
45. Widlansky, M.E., et al., The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(7): p. 1149-60.
46. Agewall, S., Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*, 2003. **1**(2): p. 107-9.
47. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(8): p. 1983-92.
48. Corretti, M.C., et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002. **39**(2): p. 257-65.
49. Jadhav, U.M., A. Sivaramakrishnan, and N.N. Kadam, Noninvasive assessment of endothelial dysfunction by brachial artery flow-mediated dilatation in prediction of coronary artery disease in Indian subjects. *Indian Heart J*, 2003. **55**(1): p. 44-8.
50. Behrendt, D. and P. Ganz, Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*, 2002. **90**(10C): p. 40L-48L.
51. Cooke, J.P., et al., Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*, 1991. **88**(5): p. 1663-71.
52. Miura, H., et al., Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation*, 2001. **103**(15): p. 1992-8.
53. Joannides, R., et al., Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 1995. **91**(5): p. 1314-9.
54. Dimmeler, S., et al., Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*, 1999. **399**(6736): p. 601-5.

55. Bots, M.L., et al., Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*, 2005. **26**(4): p. 363-8.
56. D'Ambrosia, R.D., Epidemiology of osteoarthritis. *Orthopedics*, 2005. **28**(2 Suppl): p. s201-5.
57. Chin, A. and P. Commerford, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *S Afr Med J*, 2007. **97**(7): p. 500-3.
58. Okura, Y., et al., Cardiovascular risk factor profiles and endothelial function in coronary artery disease patients treated with statins. *Hypertens Res*, 2004. **27**(10): p. 723-9.
59. Joseph, L.J., et al., Body fat distribution and flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in older men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002. **26**(5): p. 663-9.