



Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Yeni Kullanım Seçenekleri

Muharrem SATILMIŞ¹, Ali BİLGİLİ²

¹ Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü, Ankara-TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji ABD., Ankara-TÜRKİYE

Özet: Bu derlemede, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) veteriner ve beşeri hekimlikte geleneksel (antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar) kullanımları açıklanmıştır. Ayrıca prostaglandin (PG)'lerin reproduktif fonksiyonlar, kanserli dokular, beyin hücreleri, meme ve uterus enfeksiyonları, septik artritler, kırık ve kas yaralanmaları gibi doku hasarlarındaki etkileri ile bu etkilere karşı siklooksijenaz (COX) inhibitörü ilaçların kullanım seçeneklerine ilişkin deneysel ve sağaltım amaçlı çalışmalardan bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lipoksijenaz, lökotrien, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, prostaglandin, siklooksijenaz

New Usage Options of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

Summary: In this review paper it was mentioned the conventional (antipyretic, analgesic and anti-inflammatory) use of non-steroid antiinflammatory drugs (NSAID) in veterinary and human was explained. In addition, the experimental and therapeutic studies concerning the effects of prostaglandins (PG) on reproductive functions, cancerous tissues, brain cells, breast and uterus functions, septic arthritis, tissue damages such as fractures and muscle injuries as well as the usage options of NSAIDs that are cyclooxygenase (COX) inhibitors were reviewed.

Key Words: Cyclooxygenase, leukotriene, lipoxigenase, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandin

Giriş

Narkotik olmayan analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) olarak adlandırılmaktadır. Bu grup ilaçların büyük bir bölümü analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkili olmakla birlikte az bir bölümü sadece analjezik, antipiretik etkiye sahiptir. Beşeri ve veteriner hekimlik alanında XIX. yüzyılın ortalarından sonra kullanılmaya başladığı ve bu amaçla kullanılan ilaçlardan asetil salisilik asitin 1874'te Frederic Von Heyden tarafından keşfedildiği bildirilmektedir. Bu tarihten 23 yıl sonra Bayer tarafından salisilik asitin asetil türevi olan aspirin piyasaya girmiş ve 80 yıldan fazla aspirin narkotik olmayan ağrı kesici ilaçların başında gelmiştir. 1960'lı yıllarda aspirinin dışında 20 yeni NSAİ piyasaya girmiştir. Bu ilaçların etki mekanizmalarının 1971 yılına kadar keşfedilememesi ve prostaglandin (PG) sentezi inhibitörlerinin 1991'e kadar tam belirlenememesi, çalışmaların yavaş ilerlemesine neden olmuştur (35).

Bu ilaçlar eokosanoidleri inhibe etmeleri sonucunda merkezi ateş, ağrı, yangı ve preagrasyonu engellemektedirler. Analjezik antiinflamatuvar, anti-

endotoksemik, antitrombotik, antikanserojenik ve kondroprotektif etkileri bulunmaktadır. İyi bilinen siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenaz (LPO) inhibitör etkilerine ilave olarak, hücre zarı, lenfosit, nötrofil fonksiyonları ve lizozomal enzim salınımı gibi olayları da etkileyebildiği belirtilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların bilinen sağaltıcı etkilerinin oluşumunda serbest oksijen radikallerinin parçalanması ve daha zararsız moleküllere dönüştürülmesinde etkili olabileceği bildirilmiştir (3).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebeplere bağlı ağrı ve yangının önlenmesi amacıyla veteriner ve insan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte sağaltım amaçlı kullanılması göz önüne alındığında, vücut ısı yüksek hayvanlarda vücut ısısının düşürülmesi, buzağı ve domuz yavrularında pneumoni semptomlarının yatıştırılması, at ve köpeklerde kolikler gibi değişik hastalıklarda ağrının hafifletilmesi, aynı zamanda hayvan türlerinde travmatik ve postoperatif ağrıların kontrol edilmesinde kullanılmaktadır (37, 38, 45,71).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgili görülen etkilidir. Gastrointestinal perforasyon, ülser ve kanama gibi olaylarda PGE2'nin normal mukoza koruyucu mekanizmalar ile ilişkisine bağlı olduğu belir-

ilmektedir (9). Bu ilaçlar özellikle uzun süreli kullanıldıklarında böbrek rahatsızlığına da sebep olabilmektedirler (17). İmmünokimyasal çalışmalar; arteriyol toplama kanalları ve glomerülü gibi pek çok böbrek dokularında COX-1'in PG aktivitesinde rol oynadığını göstermiştir (66). Ayrıca potansiyel yan etkilere sahip oldukları için diğer NSAİİ ilaçlar veya kortikosteroidler ile eş zamanlı kullanımlarından kaçınılması gerekmektedir (54).

Bu derleme kapsamında NSAİİ'lerin, son yıllarda veteriner ve beşeri hekimlikte geleneksel (antipiretik, analjezik ve antiinflatuvar) kullanım amaçları ile birlikte yeni kullanım seçenekleri ile ilgili yapılan deneysel ve sağaltım amaçlı çalışmalar hakkında bilgiler verildi.

Kanser hücreleri üzerine etkileri ve kullanımı

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kanser hücreleri üzerine etki mekanizması iyi bilinmemektedir. Ancak PG'lerin oksidasyon, deoksiribonükleik asit (DNA) replikasyonunda artma, DNA tamir mekanizmasında bozulma ve apoptozisin baskılanmasına yol açarak hasar görmüş hücrelerin birikimi sonucunda kanser gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir. Hem tümörü besleyen hem de tümör dokusuna komşu kan damarlarında COX-2'nin artması, PG'lerin tümör invazyonu ve metastazında vaskülarizasyon aracılığı ile etkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda prostat kanserli dokuların immünohistokimyasal boyamalarında doku epitellerinde COX-2'nin yaygın ve yoğun olduğu tespit edilmiştir (74). Prostaglandinlerin tümör hücrelerinin hücre dışı matris proteinlerine birleşmesini arttırarak tümörün büyümesine katkıda bulundukları, lökotrienlerin (LT) ise kanserojenik etkilerini hem büyüme faktörü aktivitesini ve tümör hücrelerinin adhezyonunu uyarak, hem de baskılayarak gerçekleştirdikleri bildirilmektedir (36). Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların proinflatuvar PG sentezini inhibe etme özelliklerinin yanı sıra aynı zamanda apoptozise neden olmaları ve angiogenesizi inhibe etme özelliklerinden dolayı neoplastik üremeyi durdurdukları belirtilmektedir. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar kanserojen hücrelerde PG türevi olan LT'lerin apoptozisi baskılayıcı etkilerini ortadan kaldırmaktadır (18, 51).

Birçok insan ve köpek kansinomlarında COX-2 ve PG'lerin (özellikle PGE2) yüksek oranda tespit edildiği bildirilmektedir (46). Epitelyal kanserler ile ilgili yapılan çalışmalarda, epitelyal kökenli dokulardan alınan örneklerde COX-2 kaynaklı PG'de uzun süreli ve belirgin artışlar gözlemlenmiş ve bunların epitelyal kanserlerdeki rolüne işaret ettiği açıklanmıştır (19, 23, 43). Aktinik keratoz ve sku-

möz hücreli kanserde lezyonun tamamında tespit edilen COX-2 bazal hücreli kansinomlarda sadece stromada saptanmıştır (23). Malign melanomada COX-2'nin rolü konusunda ise çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Muller-Decker ve ark. (47) malign melanomda, sadece COX-1'de artışlar gözlemlendiği, COX-2 varlığının ise gözlenmediğini belirlemiştir.

Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmalarda NSAİİ ve özellikle seçici COX-2 ilaçların bazı tümör tiplerinin sağaltıcı ve koruyucu özelliklere sahip olduğuna dair bilgiler artmaktadır (69).

Laboratuvar çalışmalarında hem *in vitro* hem de hayvan deneylerinde cilt kanserlerinde NSAİİ'lerin koruyucu etkisinin olduğu belirtilmektedir (18, 29). Siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin deri kanserlerinde %90 koruyucu olduğu, mevcut tümörü geriletmediği, tümör sayısında ve çok odaklı yerleşiminde azalma sağladığı belirtilmiştir (15, 43). Diklofenak ile yapılan çalışmalarda COX-2'yi baskılayarak kanserli dokular üzerine etkili olduğu belirlenmiştir (30).

Siklooksijenaz 2 ve PGE2 artışı saptanan malign melanomaların sağaltımında, COX-2 inhibitörlerinin, invazyonu azalttığı ve interferon sağaltımının etkinliğini arttırdıkları bazı çalışmalarda belirlenmiştir. Ayrıca COX ve LPO inhibitörlerinin birlikte kullanılması kemoterapi ilaçlarının etkinliklerini artırabilmektedir (36).

Hızlı ölüm görülen osteosarkomlu köpeklerdeki tümörlerin COX-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirildi (48). Kedi tümörlerinde COX-2 ekspresyonunu belirlemek için tümörlerin immünokimyasının araştırıldığı çeşitli çalışmalarda sadece kedi değişken hücre kanserinde % 37 ve oral skuamöz hücre kanserinde % 9 oranında COX-2 varlığını tespit etmişlerdir. Kedi deri skuamöz hücre kanseri, adenokarsinom (meme, bağırsak ve akciğer) ile ilgili sarkomlarda immün reaksiyon aktivitesi bulunamadığı bildirilmiştir (8). Bu durumu araştırıcılar COX-2 ekspresyonunun kedi ve köpek tümörleri arasında farklılıklar olduğunu ve kedi tümörlerinin sağaltımında NSAİİ uygulamalarının farklı olmasına bağlamaktadır. Şu ana kadar kedilerdeki tümör sağaltımlarında NSAİİ ile sağaltıma ilişkin çalışma bulunmadığı bildirilmiştir (8).

Yapılan çalışmalarda kolorektal, göğüs, prostat ve akciğer kanserlerinde NSAİİ'lerin koruyucu etki gösterdikleri bildirilmektedir (7, 14, 32, 42, 75).

Carlos ve ark. (11) yüksek metastazik özelliğe sahip ve sağaltıma zayıf cevap veren yangısal meme kanseri tespit ettikleri köpeklerde, geleneksel kemoterapi ve piroksikam verilerek iki ayrı sa-

ğaltım yapıldığında her iki uygulamada da benzer sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Zong ve ark. (77)'nin bir çalışmasında; *in vitro* nikotine maruz bırakılan insan özefagus kanserli hücrelerde COX-2 proteinlerinin ve kanser hücrelerinin yayılışının arttığı, buna karşın nimesulid ilave edildiğinde hücre göçü ve yayılışı ile birlikte COX-2 proteinlerinin azaldığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda, COX-2 inhibitörü olan selekoksib'in kanser hücrelerinin apoptozisini ve hücre çoğalmasını önleyerek kanser hücreleri üzerinde oldukça etkili bir NSAİİ olduğu belirtilmektedir (2).

Thun ve ark. (69)'nin 1991 yılında, 600.000 gönüllünün 8 yıl düzenli aspirin kullanımına dayanan bir çalışmasında, aspirinin kolon kanser riskini % 40 oranında azalttığı bildirilmektedir. Bu durum 1995 yılında Amerikada 90.000 hemşire'nin 10 yıl düzenli aspirin kullandığı bir çalışma ile de doğrulanmıştır. Ayda 16 kez ve üzeri aspirin kullanımının kolon kanserinden ölüm oranını bariz olarak düşürdüğü bildirilmektedir (59).

Nöroprotektif etkileri ve kullanımı

Son yıllarda NSAİİ'lerin sinir dejenerasyonlarını önleyici etkilerinin araştırıldığı *in vivo* hayvan deneyleri ve *in vitro* hücre kültürü çalışmalarının yürütüldüğü görülmektedir.

Parkinson hastalığında sinir dejenerasyonları ve NSAİİ'ler arasındaki ilişkiler bunlardan birisidir. Sodyum salisilat, aspirin ve meloksikam ön sağaltım amaçlı kullanıldığında, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidroprimidin (MPTP)'in neden olduğu dopamin boşalmasını (korpus stratumda), lokomotor aktiviteyi ve nigral dopaminerjik nöron kayıplarını belirgin bir şekilde koruduğu, buna karşın asetaminofen, diklofenak, ibuprofen ve indometazinin koruyucu etki göstermediği bildirilmiştir (6).

1-metil-4fenilprimidin (MPP⁺) veya 6-hidroksidopamin (6-OHDA)'in nörotoksik etkileriyle oluşturulan deneysel parkinson hastalığı üzerine sodyum salisilat ya da aspirinin benzer etkiler gösterdiği, diklofenakın ise etkisiz olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda primer mezensefalik hücre kültürlerinde aspirin MPP⁺ ve 6-OHDA'nın düşük konsantrasyonlarda neden olduğu dopaminerjik nöron ölümlerini önemli oranda düşürdüğü görülmüştür. Dahası primer mezensefalik hücre kültürlerinde glutamatın neden olduğu dopamin alınımindaki artışları aspirin, asetaminofen ve özellikle ibuprofenin önemli derecede azalttığı görülmüştür (12,41).

Deneysel parkinson hastalığında dopamin azalması ve dopaminerjik nöron kayıplarını tercihli COX-2

inhibitör meloksikamın belirgin bir şekilde önlediği ilk kez Teismann ve Ferger tarafından açıklanmıştır (67). Daha sonra inflamatorik nöron dejenerasyonlarına karşı COX-2 inhibitörlerinin sağaltıcı etkileri çeşitli deneysel veriler ile desteklenmiştir (4,13).

Deneysel çalışmaların sonuçları değerlendirilecek olduğunda hepsi olmasa da bazı spesifik NSAİİ'lerin dopaminerjik nörotoksinlere karşı koruyucu etkiye sahip oldukları görülmektedir. Bununla birlikte nörotoksinlerin neden olduğu patofizyolojik değişiklikleri COX inhibisyonu aktivitesine bağlı olmayan bir mekanizma vasıtasıyla mı önlediğinin açıklanabilmesi için daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmektedir (4).

Reproduktif fonksiyonlar üzerine etkileri ve kullanımı

İneklerde tohumlama ve embriyo transferi sonrası gebeliğin devamı korpus luteum (CL) ve prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}) arasındaki hormonal mekanizmalara bağlıdır (60). Embriyonun gelişmesi ve gebeliğin devamı PGF_{2α}'nın uterus endometriumundan salınımının engellenmesi ve luteal yapının fonksiyonel olarak varlığının devamı ile mümkün olmaktadır (72).

Embriyonun trofoblast hücrelerinden salgılanan interferon-tau (IFN-T) uterus endometriumundan PGF_{2α}'nın salgısını azaltarak CL'un ömrünü uzatmaktadır (26). Bu dönemde embriyoda yeterli büyüme olmaz ise salgılayacağı IFN-T'da yetersiz olacak ve dolayısıyla uterus endometriumundan PGF_{2α} salgılanmasını baskılayamayacaktır (68). Prostaglandin F_{2α} sentez mekanizmasının özel olarak durdurulması gebelik oranını artırmaktadır (10). Yapılan çalışmalarda araştırmacılar bu durumu CL'un ömrünün uzamasıyla birlikte kalitesi zayıf veya yavaş gelişen embriyoların uterus tutunma oranını artırarak sağladığını belirtmektedirler (27, 62).

Son zamanlarda PGF_{2α} sentezini durdurmaya yönelik flunixin meglumin (FM) gibi NSAİİ'lerin uygulandığı görülmektedir (62). Flunixin meglumin kuvvetli bir NSAİİ olup COX-2 enziminin aktivitesini inhibe ederek araşidonik asitten PGF_{2α} üretilmesini engeller (72).

Luteolitik bir hormon olan PGF_{2α} endometriumun epitel hücrelerinde sentezlenir ve oksitosin hormonu endometriumdaki reseptörlerine bağlanarak bu sentez ve salgılama olayını düzenler. İneklerde doğal aşımından sonraki 5-8. günler arasında uygulanan FM, oksitosin ile uyarılan PG FM salınımını ve oksitosin ile indüklenen embriyonik ölümleri

engellemektedir. Oksitosinin ortaya çıkması uterus endometriumundan PGF₂α salgısını stimüle etmesine bağlı olarak embriyonun gelişimini yavaşlatır ve hatta ölümüne neden olur (39).

Flunixin megluminin oral uygulamaları da uterus-tan PGF₂α sentezini ve salınımını engellemektedir. Yapılan bir çalışmada; FM granüllerini günde iki, üç veya dört defa siklusun 15. gününden itibaren 9 gün süreyle düvelerin rasyonlarına ilave edildiğinde siklusun 5-6 gün uzadığı tespit edilmiştir (49).

Scenna ve ark. (62)'nin embriyo transferinden hemen önce ya da sonra 10 ml FM uyguladıklarında gebelik oranı üzerine oldukça olumlu bir etki yaptığı ve grad-2 embriyoların transferinde kontrol grubuna göre % 5 ilave bir gebelik artışı görüldüğü ifade edilmektedir. Başka bir çalışmada ise kontrol grubuna göre ortalama % 10 daha fazla gebelik elde edilmiştir (55). Güzelöğlu ve ark. (27) sabit zamanlı tohumlama yaptıkları düvelere, tohumlama sonrası 15. ve 16. gün 1.1 mg/kg dozunda kas içi FM uygulamasının gebelik oranında yaklaşık % 26 artışa neden olduğunu bildirmektedirler. Ancak Rabaglino ve ark. (56)'nın düvelerde yaptıkları diğer bir çalışmada, Güzelöğlu ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçları elde edemediklerini bildirmişlerdir. Geary ve ark. (24) aynı çalışmayı etçi ırkı sığırlarda yaptıklarını ve Rabaglino ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçlara yakın sonuçlar elde ettiklerini bildirmektedirler.

Gebe ineklerde, embriyonik gelişmenin erken dönemlerinde çeşitli streslere (nakliye, aşırı sıcak soğuk hava vb.) maruz kalma, normalden daha fazla oranda embriyonik ölümlere sebep olmaktadır. Bu şekilde stres altındaki ineklerde FM uygulaması erken dönemdeki strese bağlı embriyonik ölümleri engelledikleri bildirilmektedir (28).

Ake-Lopez ve ark. (1), koyunlarda FM uygulamasının siklus ve luteal evre uzunluğu, kuzulama oranı ve karlılık üzerine yaptıkları çalışmalarında; plazma progesteron seviyesinin siklusun 11. gününde düşmeye başlaması nedeniyle, FM uygulamasına 9-10. günlerde yani luteolizisten önce başlanması gerektiğini ifade etmişlerdir. Progesteronun en önemli etkisinin gebeliğin şekillenmesi ve IFN-T sekresyonunun uyarılması olduğu belirtilmektedir. İnterferon-T'nun esas fonksiyonunun endometriumdan PGF₂α salınımının durdurulması olduğu belirtilmektedir. Goda ve ark. (25) *in vitro* embriyo kültür mediumuna % 0.005 oranında FM kattıkları çalışmada, FM katılmayan gruba göre gelişen blastosist kalitesinde olumlu etkisinin görüldüğünü bildirmektedirler.

Meme enfeksiyonları üzerine etkileri

Mastitis, meme içi enfeksiyonlarıyla ilişkili meme bezlerinin yangısı olarak tanımlanır. Meme içi enfeksiyonlarında beyaz kan hücreleri, ağırlıklı olarak polimorfonükleer hücrelerin akınına uğradığı, yangısal bir cevap gelişir ve somatik hücre sayısının artışıyla sonuçlanır (52).

Bu hücreler sitokinler ve PG aracılığı ile meme bezi içine çekilir (53). Gram (+) ve Gram (-) enfeksiyonlar tümör nekroz faktörü -α ve interleukin (pre-inflamasyonik sitokin)'in konsantrasyonu artar ve Gram (-) enfeksiyonlar COX enziminin üretimini teşvik eden lipopolisakkarid (LPS) salınımı yapar (63). Siklooksijenaz araşidonik asidi inflamatorik rol alan PG, prostasiklin ve tromboksan gibi eikonosoidlere çevirir (70).

Meme içi enfeksiyonlarından dolayı PGE₂, PGF₂α, tromboksan B2 ve prostasiklin gibi preinflamatorik eikonosidlerin sütteki konsantrasyonları da artmaktadır (5).

Klinik mastitislerin sağaltımlarında antibiyotiklere ilave olarak NSAİ'lerin kullanılması, preinflamatorik eikonosidlerin sütteki konsantrasyonlarını düşürdüğü bildirilmektedir. At, sığır, domuz ve küçükbaş hayvanlarda Meloksikam ile yapılan çalışmalarda, mastitis sürecinde süt tromboksan B2 konsantrasyonu ve somatik hücre sayısını düşürdüğü bildirilmiştir (44, 58, 61).

Akut puerperal metritislerde antibiyotik sağaltımına ilave olarak kullanımı

Akut puerperal metritis (APM) doğum sonrası 10 gün içerisinde ortaya çıkmakta ve pis kokulu, sulu kırmızı-kahverengi prulent akıntı ve 39.5 °C'lik vücut ısısı ile karakterize uterus enfeksiyonudur (64). Akut puerperal metritisin sağaltımında yerel ve sistemik antibiyotik sağaltımı temel alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda seftiofur ile başarılı sağaltımlar yapıldığı bildirilmiştir (76). Antibiyotiklere ilave olarak NSAİ'ler ile yapılan sağaltımlar ise tartışılmaktadır (50). Akut puerperal metritisin sağaltımı için kullanılmasının dayanağı antiinflatuvar etkileri ile klinik iyileşmeyi artırmalarıdır. Bu iyileşmenin ise hem süt miktarında hem de reproduktif faaliyetlerde artışlar sağladığı belirtilmektedir (16).

Septik artrit sağaltımında nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımı

Septik artritlerin geleneksel sağaltımı enfeksiyona neden olan etkenin saptanması, eklem drenajı ve parenteral antibiyotik uygulamalarını içerir (73). Ancak septik artritlerin antibiyotikler ile sağaltımla-

rının yapılabilmesine rağmen, sağaltım sonrası eklem kırıkdağında hasar oluştuğu bildirilmektedir. Oluşan bu hasarın nedeninin ise eklem içerisindeki bakterilerin fagositler ve polimorf nükleer hücreler tarafından fagosit edilmesi sırasında bölgeye proteolitik enzimler ve çeşitli inflamatuvar mediyatörler de salınmaktadır. Bakterilerin yok edilmesine yönelik salınan bu maddeler eklem kırıkdağında hasara neden olmaktadır. Septik artritlerde antibiyotik tedavilerine ilave olarak NSAİİ'lerin birlikte kullanılmasının bu hasarı azalttığı belirtilmektedir (65).

Kırık iyileşmesinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etkileri

Prostaglandin E2 iskelet sisteminde kemik oluşumu, kemik kütlesi ve direncinin artırılmasında yerel veya sistemik olarak önemli görev yapar. Kırık oluştuğunda endojen PGE2 düzeyinin yerel olarak arttığı ve PGE2'nin üretiminin engellenmesinin kemik iyileşmesine engel olduğu bildirilmektedir (31). Farelerde PGE2'nin alt tipi olan prostaglandin E receptor 4 (EP4) eksikliğinde kemik iyileşmesinin olumsuz etkilendiğini ve bu reseptörün kırık iyileşmesinde, kemik bütünlüğünün sağlanmasında pozitif düzenleyici bir etki oluşturduğunu belirtilmektedir. Prostaglandin sentezini engelleyen ibuprofen'in, ketorolak ve indometazin gibi kırık iyileşmesini engelleyici etki gösterdiği belirtilmektedir. Seçici COX-2 de hayvan deneylerinde kemik iyileşmesini olumsuz etkilediği gözlenmektedir (40). Krischak ve ark. (34) seçici olmayan (diklofenak) kemiklerin iyileşmesinin erken safhasında osteoblastları engellediğini belirtmektedirler. Rofekoksib ile farelerde yapılan bir çalışmada, anjiyogenezisi engelleyerek hücre proliferasyonunu olumsuz etkilediklerini ve fare femur kırıklarında iyileşmenin engellendiği belirtilmektedir. Siklooksijenaz-2 aktivitesinin kırık iyileşme sürecinde endokondriyal kemikleşme için gerekli olduğu belirtilmektedir (40). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği için kırık sağaltımında alternatif bir kullanım seçeneği bulunmamaktadır.

Kas yaralanmalarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların etkileri

En yaygın kas yaralanmaları, kas ve tendoların aşırı gerilmesi, travmaya maruz kalması sonucu meydana gelmektedir. Oluşan ağrı ve bozulmuş kas fonksiyonlarının sağaltımlarının yapılması da kaçınılmaz bir gerçektir. Bu kas yaralanmaları için ideal bir sağaltımın belirsizliğini koruduğu belirtilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan kas yaralan-

malarında inflamatuvar belirtilere yönelik kullanılıkları görülmektedir. Diğer bir deyişle ağrı ve şişme ile ilgili belirtilere karşı kullanılmaktadır. Ancak yumuşak dokuların iyileşme sürecinde inflamatorik cevap gerekli bir süreçtir. Bu süreçte inflamatorik belirtilere karşı kullanılması hasar görmüş yumuşak dokuların iyileşmesini geciktirebilmektedir. Yine de yumuşak doku yaralanmalarından sonra PG'lerin üretiminde artış olması nedeniyle, bu ilaçların PG sentezini azaltarak yararlı etkiler gösterebileceği belirtilmektedir (57).

Oftalmolojide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar dünyada en fazla reçete edilen ilaçlardır. Aspirin ve diğer kimyasal bileşiklerin antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı uzun yıllardan beri kullanılmakla birlikte son zamanlarda topikal oftalmik formüllerinin hazırlandığı preparatlar kullanılmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların katarakt operasyonlarında kistik maküler ödemin sağaltımı ve koruyucu amaçla, operasyon sonu yangıyı düşürmek ve midriyazisi artırmak için kullanıldığı bildirilmektedir. Bunlara ilave olarak alerjik konjunktivitis ile ilgili kaşıntıyı azaltmak, fotofobi ve ağrıyı hafifletmek için de kullanılmaktadır. Bu ilaçların diabete bağlı retinopati, yaşlanma ile ilgili makular dejenerasyon ve göz tümörleri üzerindeki yararlı etkileri ile ilgili bilgiler son yıllarda artmaktadır. Prostaglandinler göz içerisinde damarların genişlemesine, göz-kan bariyerinin bozulmasına ve lökosit göçüne sebep olmaktadır. Sonuç olarak COX inhibitörleri PG'lerin sentezini engelleyerek sağaltıcı etkiler sağlamaktadır (20, 21, 22, 33).

Sonuç

Bu derleme kapsamında NSAİİ'lar üzerine yapılan literatür taramalarında özellikle son 20 yılda veteriner ve beşeri hekimlikte geleneksel (antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar) etkileri yanında diğer etkilerine yönelik çalışmaların arttığı görülmektedir. Ondokuzuncu yüzyılın ortalarından sonra kullanılmaya başlanmasına rağmen primer etki mekanizmalarının COX inhibisyonunu sağlamalarından kaynaklandığı 1971 yılında ve COX'ların 2 adet izoformunun olduğu (COX-1 ve COX-2) 1991 yılında ortaya konulmuş olması çalışmaların yavaş ilerlemesine neden olmuştur. Bu tarihten sonra yapılan çalışmalarda hastalıkların ortaya çıkmasında COX'ların etkilerinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte yeni kullanım seçenekleri gündeme gelmiştir.

Yapılan bu derlemede bahsedilen çalışmalardan da görüldüğü gibi COX'ların etki mekanizmalarının ortaya çıkmasıyla birlikte geleneksel kullanımları dışında birçok hastalığın tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmaktadır.

Kaynaklar

1. Ake-Lopez R, Segueria Correa JC, Quintal F. Effect of flunixin meglumine on the corpus luteum and possible prevention of embryonic loss in Pelibuey ewes. *Small Rumin Res* 2005; 59: 83-7.
2. Andrews P, Zhao X, Allen J, Li F, Chang M. A comparison of the effectiveness of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs and their derivatives against cancer cells in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61(2): 203-14.
3. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of taurine, hypotaurine and their metabolic precursors. *Biochem J* 1988; 256: 251-5.
4. Asanuma M, Miyazaki I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14(14): 1428-34.
5. Atroshi F, Parntainen J, Sankari S, Jarvinen M, Lindberg LA, Saloniemi H. Changes in inflammation-related blood constituents of mastitic cows. *Vet Res* 1996; 27: 125-32.
6. Aubin N, Curet O, Deffois A, Carter C. Aspirin and salicylate protect against MPTP induced dopamine depletion in mice. *J Neurochem* 1998; 71: 1635-42.
7. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanus A, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Loftus S, Morton DG. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastro* 2006; 131(6): 1674-82.
8. Beam SL, Rassnick KM, Moore AS. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; 40: 496-500.
9. Bertolini A, Ottani A, Sandrini A. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 2001; 44: 437-50.
10. Bineli M, Thatcher WW, Mattos R, Baruselli PS. Antiluteolytic strategies to improve fertility in cattle. *Theriogenology* 2001; 56(9): 1451-63.
11. Carlos H, de M Souza CH, Toledo-Piza E, Amorin R, Barboza A, Tobias KM. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J* 2009; 50(5): 506-10.
12. Carrasco E, Werner P. Selective destruction of dopaminergic neurons by low concentrations of 6-OHDA and MPP+: protection by acetylsalicylic acid aspirin. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 407-11.
13. Carrasco E, Casper D, Werner P. Dopaminergic neurotoxicity by 6-OHDA and MPP+: differential requirement for neuronal cyclooxygenase activity. *J Neurosci Res* 2005; 81: 121-31.
14. Chow LW, Yip AY, Loo WT, Lam CK, Toi M. Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 111 (1-2): 13-7.
15. Denkert C, Kobel M, Berger S, Siegert A, Leclere A, Trefzer U, Hauptmann S. Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res* 2001; 61: 303-8.
16. Drillich M, Voigt D, Forderung D, Heuwieser W. Treatment of acute puerperal metritis with flunixin meglumine in addition to antibiotic treatment. *J Dairy Sci* 2007; 90(8): 3758-63.
17. Erdogan HM, Gunes V, Gokce HI, Uzun M, Cıtil M, Yuksek N. Effects of prolonged intravenous of flunixin meglumine in healthy dogs. *Acta Vet Brno* 2003; 72: 71-8.
18. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forscher T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol* 2007; 156 Suppl 3: 25-33.
19. Fischer SM. Is cyclooxygenase-2 important in skin carcinogenesis? *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2002; 21(2): 183-91.
20. Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36(4): 259- 84.
21. Flach AJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In Tasman W (ed): *Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology*, vol. 2. Philadelphia, PA, Lippincott 1994; pp. 1-32.

22. Flach AJ. Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in ophthalmology. *Int Ophthalmol Clin* 2002; 42(1): 1-11.
23. Friedman ES, La Natra N, Stiller MJ. NSAIDs in dermatologic therapy: review and preview. *J Cutan Med Surg* 2002; 6(5): 449-59.
24. Geary TW, Ansotegui RP, MacNeil MD, Roberts AJ, Waterman RC. Effects of flunixin meglumine on pregnancy establishment in beef cattle. *J Anim Sci* 2010; 88(3): 943-9.
25. Goda S, Hamano S, Miyamura M, Dochi O, Koyama H. Effect of flunixin meglumine in co-culture medium on the development of *in vitro* matured and fertilized bovine embryos. *Reprod Fertil Dev* 2005; 17 (2): 219 (Abst).
26. Güzeloğlu A. İneklerde gebeliğin maternal kabul sürecinde anti-luteolizisin moleküler mekanizması. *Vet Bil Der* 2006; 22 (1-2): 83-8.
27. Güzeloğlu A, Erdem H, Sarıbay MK, Thatcher WW, Tekeli T. Effect of the administration of flunixin meglumine on pregnancy rates in Holstein heifers. *Vet Rec* 2007; 160: 404-6.
28. Hansen PJ. Embryonic mortality in cattle from the embryo's perspective. *J Anim Sci* 2002; 80: 33-44.
29. Higashi Y, Kanekura T, Kanzaki T. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. *Int J Cancer* 2000; 86(5): 667-71.
30. Jarvis B, Figgitt DP. Topical 3.0 % diclofenac in 2.5 % hyaluronic acid gel: a review of its use in patients with actinic keratoses. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(3): 203-13.
31. Jee WS, Ma YF. The *in vivo* anabolic action of prostaglandins in bone. *Bone* 1997; 21: 297-304.
32. Khunder SA, Herial NA, Muygi AB, Federman DJ. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and lung cancer: a metaanalysis. *Chest* 2005; 127(3): 748-54.
33. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010; 55(2): 108-33.
34. Krischak GD, Augat P, Blakytyn R, Claes L, Kinzl L, Beck A. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac recedes appearance of osteoblasts in bone defect healing in rats. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127: 453-8.
35. Latta G, Mück H, Schunk C. Questions and answers on acetylsalicylic acid for headache and migraine. *Bayer Leverkusen* 1996; 1-54.
36. Lee L, Mukhtar H, Bickers, DR, Kopelovich L, Athar M. Cyclooxygenases in the skin: pharmacological and toxicological implications. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 192(3): 294-306.
37. Lees P, May SA, McKellar QA. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal antiinflammatory drugs in dog and cat. 1 General pharmacology. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 183-93.
38. Lees P, Landoni MF, Graudel J, Tountain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Pharmacol Ther* 2004; 27: 479-90.
39. Lemaster JW, Seals RC, Hopkins FM, Schrick FN. Effects of administration of oxytocin on embryonic survival in progesterone supplemented cattle. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 1999; 57(4): 259-68.
40. Li M, Healy DR, Li Y, Simmons HA, Crawford DT, Ke HZ, Pan LC, Brown TA, Thompson DD. Osteopenia and impaired fracture healing in aged EP4 receptor knockout mice. *Bone* 2005; 37: 46-54.
41. Maharaj H, Maharaj DS, Daya S. Acetylsalicylic acid and acetaminophen protect against MPP⁺-induced mitochondrial damage and superoxide anion generation. *Life Sci* 2006; 78: 2438-43.
42. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 90(1): 93-9.
43. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60(5): 1306-11.
44. Mc Dougall S, Arthur DG, Bryan MA, Vermunt JJ, Weir AM. Clinical and bacteriological response to treatment of clinical mastitis with one of three intramammary antibiotics. *N Z Vet J* 2007; 55(4): 161-70.
45. McKellar QA, May SA, Lees P. Pharmacology and therapeutics of non-steroidal antiinflammatory drugs in dog and cat. 2 Individual agents. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 225-35.

46. Mohammed SI, Khan KN, Sellers RS, Hayek MG, DeNicola BD, Wu L, Bonney PL, Knapp DW. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70(5): 479-83.
47. Muller-Decker K, Reinnerth G, Krieg P. Prostaglandin-H- synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int J Cancer* 1999; 82: 648-56.
48. Mullins MN, Lana SE, Dernell WS, Ogilvie GK, Withrow SJ, Ehrhart EJ. Cyclooxygenase- 2 expression in canine appendicular osteosarcomas. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 859-65.
49. Odensvik K, Gustafsson H, Kindalh H. The effect on luteolysis by intensive oral administration in heifers. *Anim Reprod Sci* 1998; 50: 35-44.
50. Odensvik K, Fredriksson G. The effect of intensive flunixin treatment during the postpartum period in the bovine. *Zentralbl Veterinarmed* 1993; 40(8): 561-8.
51. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutics strategy. *Cancer Sci* 2008; 99(8): 1501-6.
52. Paape MJ, Bannerman DD, Zhao X, Lee JW. The bovine neutrophil: Structure and function in blood and milk. *Vet Res* 2003; 34: 597-27.
53. Persson K, Larson I, Sandgren CH. Effects of certain inflammatory mediators on bovine neutrophil migration in vivo and in vitro. *Vet Immunol Immunopathol* 1993; 37: 99-12.
54. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735-40.
55. Purcell SH, Beal WE, Gray KR. Effect of a CIDR insert and flunixin meglumine, administered at the time of embryo transfer, on pregnancy rate and resynchronization of estrus in beef cattle. *Theriogenology* 2005; 64: 867-78.
56. Rabaglino MB, Risco CA, Thatcher MJ, Lima F, Santos JEP, Thatcher WW. Use of a five-day progesterone-based timed AI protocol to determine if flunixin meglumine improves pregnancy per timed AI in dairy heifers. *Theriogenology* 2010; 73(9): 1311-8.
57. Rahusen FT, Weinhold PS, Almekinders LC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen in the treatment of an acute muscle injury. *Am J Sport Med* 2004; 32(8): 1856-9.
58. Salat O, Serieys F, Poutrel B, Durel L, Goby L. Systemic treatment of subclinical mastitis in lactating cows with penethemate hydriodide. *J. Dairy Sci* 2008; 91(2): 632-40.
59. Sano H, Kawatito Y, Wilder RL, Hashimoto A, Mukai S, Asai K, Kimura S, Kato H, Kondo M, Hla T. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3785-9.
60. Santos JE, Thatcher WW, Chebel RC, Cerri RL, Galvao KN. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. *Anim Reprod Sci* 2004; 82-83: 513-35.
61. Serieys F, Raguet Y, Goby L, Schmidt H, Friton G. Comparative efficacy of local and systemic antibiotic treatment in lactating cows with clinical mastitis. *J Dairy Sci* 2005; 88(1): 93-9.
62. Scenna FN, Hockett ME, Towns TM, Saxton AM, Rohrbach NR, Wehrman ME, Schrick FN. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 2005; 78: 38-45.
63. Schmitz S, Pfaffl MW, Meyer HH, Bruckmair RM. Short-term changes of mRNA expression of various inflammatory factors and milk proteins in mammary tissue during LPS-induced mastitis. *Domest Anim Endocrinol* 2004; 26(2): 111-26.
64. Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO. Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 2006; 65(8): 1516-30.
65. Smith RL, Kajiyama G, Schurman DJ. *Staphylococcal* septic arthritis: antibiotic and nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in a rabbit model. *J Orthop Res* 1997; 15: 919-26.
66. Smith WL, Bell TG. Immunohistochemical localization of prostaglandin-forming cyclooxygenase in renal cortex. *Am J Physiol* 1978; 235: 451-7

67. Teismann P, Ferger B. Inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX-1 and COX-2 provide neuroprotection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Synapse* 2001; 39(2): 167-74.
68. Thatcher WW, Bilby TR, Bartolome JA, Silvestre F, Santos JEP. Strategies for improving fertility in the modern dairy cow. *Theriogenology* 2006; 65: 30-44.
69. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. Aspirin and reduced risk of fatal cancer. *N Engl J Med* 1991; 325(23): 1593-6.
70. Vangroenweghe F, Duchateau L, Boutet P, Lekeux P, Rainard P, Paape M, Paape J, Burvenich C. Effect of carprofen treatment following experimentally induced *Escherichia coli* mastitis in primiparous cows. *J Dairy Sci* 2005; 88: 2361-76.
71. Watson ADJ, Nicholson A, Church DB, Pearson MRB. Use of antiinflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Aust Vet J* 1996; 74: 203-10.
72. Weems CW, Weems YS, Randel RD. Prostaglandins and reproduction in female farm animals. *Vet J* 2006; 171: 206-28.
73. Wysenbeek AJ, Leitman M, Amit M, Luskhov G, Robinson D, Boldur I, Nevo Z. Experimental septic arthritis in rabbits treated by a combination of antibiotics and steroid drugs. *Clin Exp Rheum* 1996; 14: 507-12.
74. Yoshimura R, Matsuyama M, Tsuchida K, Kawahito Y, Sano H, Nakatani T. Expression of lipoxygenase in human bladder carcinoma and growth inhibition by its inhibitors. *J Urol* 2003; 170(5): 1994-9.
75. Zell JA, Ziagos A, Bernstein L, Clarke CA, Deapen D, Largent JA, Neuhausen SL, Stram DO, Ursin G, Anton-Culver H. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: effects on mortality after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2009; 115(24): 5662-71.
76. Zhou C, Boucher JF, Dame KJ, Moriera M, Graham R, Nantel J, Zuidhof S, Arfi L, Flores R, Neubauer G, Olson J, 2001. Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 805-8.
77. Zong Y, Zhang S, Zhu ST. Nicotine-enhances migration and invasion of human esophageal squamous carcinoma cells which is inhibited by nimesulide. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (20): 2500-5.

Yazışma Adresi:

Vet. Hek. Muharrem SATILMIŞ
Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü,
06852 Lalahan, Mamak / Ankara
Tel: 0312 865 14 18
E-posta: satilmis96@gmail.com