

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**AMLODİPİN, LASİDİPİN VE NİKARDİPİNİN İNTAKT VE  
ADRENALEKTOMİLİ SIÇANLARDA KARRAGENİNLE  
OLUŞTURULAN İNFLAMASYONA ETKİLERİ**

*Dr. Zekai HALICI*

*Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN*

Uzmanlık Tezi  
**ERZURUM 2005**

## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| <b>ONAY</b>   | IV  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>   | V   |
| <b>ÖZET</b>   | VI  |
| <b>SUMMARY</b>  | VII |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>   | 1   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>  | 3   |
| 2. 1. İnflamasyon ve Fizyopatolojisi  | 3   |
| 2. 1. 1. Akut İnflamasyon   | 3   |
| 2. 1. 2. Kronik İnflamasyon   | 14  |
| 2. 2. Antiinflamatuvar İlaçlar  | 16  |
| 2. 2. 1. Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar                                     | 16  |
| 2. 2. 2. Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar                                 | 17  |
| 2. 3. Kalsiyum Kanal Blokörleri   | 30  |
| 2. 4. Adrenal Bez ve Hormonları   | 38  |
| <b>3- MATERYAL VE METOD</b>   | 43  |
| 3. 1. Hayvanlar   | 43  |
| 3. 2. Kimyasal Maddeler   | 43  |
| 3. 3. İntakt Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan İnflamasyon Modeli             | 43  |
| 3. 4. Adrenalektomili Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan<br>İnflamasyon Modeli | 44  |
| 3. 5. Cotton Pellet Granüloma Testi   | 44  |
| 3. 6. İstatistiksel Analiz  | 44  |
| <b>4. BULGULAR</b>  | 45  |
| <b>5. TARTIŞMA</b>  | 49  |
| <b>6. KAYNAKLAR</b>   | 55  |

**ONAY**

“Amlodipin, Lasidipin ve Nikardipinin intakt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri” isimli çalışmamız Dahili Tıp Bilimleri Bölüm kurulu tarafından 14 Şubat 2005 tarih ve 211 sayılı yazısı ile tez konusu olarak uygun görülmüş ve Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu’ nun 14 Haziran 2004 tarih ve 98 sayılı yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocam Sayın Prof. Dr. Fatma Göçer' e; hoşgörü, emek ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan tez hocam Sayın Doç. Dr. Halis Süleyman' a ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu' na; Farmakoloji Anabilim Dalı' nın diğer öğretim üyelerine; Laboratuvar çalışmam sırasında yardımlarını ve tecrübelerini esirgemeyen teknisyen Sayın Yılmaz Yiğit' e ve teknisyen yardımcısı Sayın Nahit Deniz' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Çalışmamızda amlodipin, lasidipin ve nikardipinin inflamasyonun akut fazına etkisi intakt sıçanlarda karragenin inflamasyon modelinde araştırıldı. Ayrıca antiinflamatuvar etkisi en yüksek olan nikardipinin en etkili dozu adrenaletomili sıçanlarda karragenin testinde incelendi. Nikardipinin etkili dozunun inflamasyonun kronik fazına etkisi cotton pellet granüloma modelinde test edildi ve etki gücü diklofenak sodyumla karşılaştırıldı. Amlodipin, lasidipin ve nikardipin 5 mg/kg dozlarda karragenin inflamasyonunu dördüncü saatte sırası ile % 61, % 80, % 73 azaltırken, 10 mg/kg dozda % 34, % 38, % 87 olarak azaltmıştır. 10 mg/kg dozda kullanılan diklofenak sodyumun bu etkisi % 43 olarak bulundu. Nikardipin (10 mg/kg) ve diklofenak sodyum (25 mg/kg) adrenaletomili sıçanlarda karragenin inflamasyonunu % 11.6 ve % 16.2 olarak önlemiştir. Cotton pellet testinde 10 mg/kg dozlarda kullanılan nikardipin ve diklofenak sodyumun antiproliferatif etkileri % 60 ve % 39.5 olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar kalsiyum kanal blokörlerinin ve diklofenak sodyumun inflamasyonun akut ve kronik fazlarını anlamlı derecede önlediklerini, fakat adrenaletomili sıçanlarda kullanılan nikardipin ve diklofenak sodyumun antiinflamatuvar etkilerinin anlamsız olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlara dayanarak adrenal gland hormonlarının kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etki mekanizmasında ve hücre membran bütünlüğünün korunmasında önemli roller oynadığını söyleyebiliriz.

### **Anahtar kelimeler:**

Kalsiyum Kanal Blokörleri, Antiinflamatuvar Etki, Sıçan, Karragenin, Cotton Pellet, Adrenaletomi

## SUMMARY

### THE EFFECTS OF AMLODIPINE, LACIDIPINE AND NICARDIPINE ON CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION IN INTACT AND ADRENALECTOMIZED RATS

Effects of amlodipine, lacidipine and nicardipine to acute phase of inflammation in the model of carreegeenan in intact rats were investigated in this study. In addition, the most effective dose of nicardipine that has the highest anti-inflammatory impact was investigated in carreegeenan test in adrenalectomized rats. The effective dose of nicardipine was tested to the chronic phase of inflammation in the models of cotton pellet granuloma. And its efficiency was compared with diclofenac sodium. 5 mg kg<sup>-1</sup> doses of amlodipine, lacidipine and nikardipine showed 61 %, 80 % and 73 % inhibition of carrageenan induced inflammation, respectively. 10 mg kg<sup>-1</sup> doses of amlodipine, lacidipine and nikardipine showed 34 %, 38 % and 87 % inhibition of carrageenan induced inflammation, respectively. % 10 mg kg<sup>-1</sup> dose of diclophenac showed 43 % inhibition of the inflammation. Nicardipine (10 mg kg<sup>-1</sup>) and diclophenac sodium (25 mg kg<sup>-1</sup>) showed 11.6 % and 16.2 % inhibition of carrageenan induced inflammation in adrenalektomized rats, respectively. In cotton pellet test antiproliferative effects of nicardipine (10 mg kg<sup>-1</sup>) and diclophenac sodium (10 mg kg<sup>-1</sup>) were evaluated as 60 % and 39.5 %, respectively. Obtained results showed that calcium channel blockers and diclophenac sodium blocked acute and chronic phases of inflammation significantly, but in adrenalectomized rats nicardipine and diclophenac sodium has no antiinflammatory effect. This study showed that nicardipine and diclophenac sodium has not effect through the possible increasing of proinflammatory agents in adrenalectomized rats. As a result; we can say that, adrenal gland hormones play an important role on antiinflammaory action mechanism of calcium channel blockers and protecting the entirety of cell membrane.

**Key words:**

Calcium Channel Blockers, Antiinflammatory Effect, Rat, Carreegeenan, Cotton Pellet

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amlodipin, lasidipin ve nikardipin L-tipi kalsiyum kanallarına yüksek afinite gösteren dihidropiridin türevi kalsiyum antagonisti ilaçlardır (1, 2). Kalsiyum kanal antagonistleri (blokörleri) angina pectoris, hipertansiyon ve hipertansif kriz, kalp aritmileri, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, myokard infarktüsü, raynaud fenomeni, progresif sistemik skleroz, periferel vasküler hastalıklar, kronik renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, conn sendromu, migren ve özafagiyel spazm gibi birçok hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar (2, 3). Amlodipin, lasidipin ve nikardipinler vazoselektif kalsiyum kanal blokörleridir (4).

Kalsiyum kanal blokörleri bu etkilerini sitoplazma membranındaki kanal fonksiyonu yapan ve ilaçları bağlayan L-tipi kalsiyum kanalının  $\alpha$  alt tipine bağlanarak oluştururlar (2, 5). Birçok vücut fonksiyonlarında yer aldığı bilinen kalsiyumun, inflamasyonun kimyasal mediyatörlerinin sentez ve salınımında önemli rol oynadığı gösterilmektedir (6).

Doku ve hücrelerde kalsiyum iyonunun artışı ağrı ve inflamasyona sebep olabildiği gibi, kalsiyumun azalması ağrı ve inflamasyonu önlemekte veya azaltmaktadır (7). Ayrıca intradermal olarak enjekte edilen kalsiyumun akut inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir (8). Bilindiği gibi PNL (polimorf nüveli lökosit) inflamasyonun şiddetlenmesinde rol oynar (9). Birçok deneysel çalışmalar PNL'lerin aktivasyonunda kalsiyum iyonlarının önemli rol aldığını göstermiştir (10). Kalsiyum iyonları hücrelerde 5-Lipooksijenaz enzimini aktive ederek Lipooksijenaz ürünlerinin sentezine yol açar. Ayrıca sitozolik fosfalipaz A<sub>2</sub> (cPA<sub>2</sub>)'yi aktive ederek de eikozanoid sentezini artırır (11, 12). Akut inflamasyonun oluşmasında eikozanoidlerin (araşidonik asit metabolitleri) rolü bilinmektedir (13). Karrageninin oluşturduğu inflamasyonun patogenezinde de arşidonik asit metabolitlerinin rolü gösterilmiştir (14). Karragenin inflamasyon modeli, maddelerin inflamasyonun akut fazına etkilerini araştırmak için, cotton pellet granuloma testi ise inflamasyonun kronik fazına etkilerini araştırmak için kullanılmaktadır (15, 16). Steroidal ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların etki mekanizması inflamasyonun kimyasal mediyatörlerinin sentezini inhibe etme esasına dayanmaktadır (17). Steroidal antiinflamatuvar ilaçlar olarak bilinen glukokortikoidler

adrenal kortekste sentez edilirler. Bazı çalışmalar ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmasında adrenal korteks hormonlarının rolünün olduğunu göstermiştir (18).

Çalışmamızın amacı amlodipin, lasidipin ve nikardipinin inflamasyonun akut fazına etkilerini intakt sıçanlarda karragenin inflamasyon modelinde araştırmak ve tespit edilen en güçlü kalsiyum kanal blokrnn en etkili dozunu adenalektomili sıçanlarda aynı modelde inceleyerek, adrenal gland hormonlarının antiinflamatuvar mekanizmada rolünün olup olmadığını ortaya koymak ve ayrıca cotton pellet granüloma testinde araştırmaktadır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İnflamasyon ve Fizyopatolojisi

İnflamasyon çok basit olarak lokalize lökosit akümülayonu şeklinde tanımlanabilse de, gerçekte çeşitli endojen ve eksojen uyarıların vaskülarize dokularda oluşturduğu kompleks savunma mekanizmasıdır (19, 20). İnflamasyon organizmada enfeksiyöz, fiziksel, kimyasal ve diğer etkenlerin neden olduğu doku hasarına karşı sellüler ve hümorale düzeyde oluşan güçlü ve abartılmış bir fizyolojik cevaptır (19, 20, 21). İnflamasyon ilk kez M. S. I. yüzyılda yaşamış olan Celsus tarafından, kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve şişme ile tanımlanmış olup; sonraları fonksiyon kaybı da bu özelliklere eklenmiştir (22). Böyle bir reaktif cevabın amacı hasarlayıcı etkeni ve ortaya çıkan ürünleri ortadan kaldırmak ve zararlı olduğu yerde sınırlı tutarak kontrol sağladıktan sonra hasarlanmış dokunun tamir ve yenilenmesini mümkün kılmaktır (19, 20, 21).

İnflamasyonlarla ilgili birçok sınıflandırma olsa da kabul gören sınıflandırma inflamatuvar sürecin süresi göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmadır. Bu sınıflandırmaya göre inflamasyon akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır (22, 23).

#### 2.1.1. Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon kısa sürelidir, birkaç dakika ile birkaç gün sürer. Akut inflamasyon eksudasyon (vasküler) ve lökosit akümülayonu (hücresele) ile karakterizedir (19, 24, 25).

#### Vasküler Değişiklikler

Akut inflamatuvar süreçde kan damarları reaksiyonun merkezini oluşturur. Akut inflamasyonun üç temel komponenti bulunmaktadır;

1. Vasküler çap değişikliği (vazodilatasyon), kan akımında artış (konjesyon-staz)
2. Mikrovasküler sahada yapısal değişiklikler, permeabilite artışı
3. Lökositlerin endoteli geçerek zedelene dokuda toplanması

İnflamasyonun en erken fazında çok kısa süreli refleks vazokonstriksiyon olur (26). Bunu takiben arteriöl kapiller yatak ve venüllerde oluşan vazodilatasyon meydana gelir (26, 27). Vazodilatasyon artışı bölgesel kan akımını artırarak, intravasküler hidrostatik basıncı yükseltir. Bu basınç yükselmesi stazı ortaya çıkarır. Staz sonucu ekstravasküler dokuya proteinden zengin sıvı geçerek ödemi oluşturur (20, 23). Staz sonucu doku aralığında biriken bu sıvının o bölgede birikmiş olan toksik ve iritan maddelerin diüle edilmesinin yanı sıra, lökosit ve kompleman faktörlerinin taşınmasında da önemli rolleri vardır (22, 23).

Akut inflamasyonun ikinci ayağını oluşturan lökosit hareketleri üç aşamada oluşur. *Marginasyon* denen ilk aşamada lökositler damar içinden perifere doğru yer değiştirerek vasküler endotelle karşı karşıya gelirler. *Adezyon* denilen ikinci aşamada lökositler endotele sıkı bir şekilde yapışırlar. *Migrasyon* aşamasında ise lökositler kemotaktik ajanlar yardımıyla endotel dışına hasarlı bölgeye göç ederler (22, 23).

Lökositler vasküler lümeden ekstravasküler boşluğa çıkarak, hasarlı bölgede mikroorganizmaları öldürüp, nekrotik dokuları ve yabancı antijenleri parçalayıp, kimyasal mediatörleri ve oksijen radikallerini serbestleştirerek doku hasarına yol açar (22, 28). Lökositlerin bu hakimiyeti ilk 6-24 saat sürerken, takip eden 24-48 saatte bu tablo monositlerin lehine dönüşür (29).

## **İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri**

### **a-Vazoaktif Aminler**

**Histamin:** Histamin biyolojik sistemlerde belirli hücrelerde sentez edilip depolanan endojen aktif maddedir. Özellikle vücudun iç kısımlarının dış ortamla temas ettiği bölgelerde, (akciğer, gastrointestinal sistem, deri gibi) histamin miktarı nisbeten yüksektir (25, 30). Kanda histaminin ana deposu bazofil lökositlerdir. Histaminin en zengin kaynağı bağ dokusu mast hücreleridir. Mast hücreleri histamini sentezler ve salgı granüllerinde depo eder. Antijen-antikör kompleksi, ısı, soğuk, toksinler, travma ve kimyasal ajanlar histaminin salınmasına yol açar. Salgılanan histamin akut hipersensitivite ve allerjik cevapta önemli rol oynar. Histaminin kardiyovasküler

sistemdeki en önemli etkisi (vazodilatasyon nedeniyle) arteriyal kan basıncını düşürmesidir.

Histaminin damarlardaki etkisi kapiller permeabiliteyi artırarak hücre dışı alana plazma, protein ve sıvı sızmasını sağlaması şeklindedir. Lenf dolaşımındaki sıvı miktarı ve protein içeriğindeki artışla ödem oluşur (26). Artmış histamin endotelial hücreleri kasar. Bu durumda da plazma proteini ve plazma sıvısı buradan serbestçe geçer. Endotelde bulunan ve bir adhezyon molekülü olan P selektin' in varlığı sayesinde lökosit migrasyonu artırılır (31).

Cilt içine ufak dozda histamin injekte edilmesi Lewis' in üçlü cevabı denilen bir reaksiyonun oluşmasına neden olur (13). Bu reaksiyonda histamin tarafından damarların genişletilmesi, kapiller permeabilitesinin artırılması ve afferent sinir uçlarının stimüle edilmesi rol oynar (26). İnjektasyon yerinde önce bir kızarıklık ve daha sonra kan sıvısının sızması sonucu ödem papülü oluşur. Bu kızarıklık ve onun yerini alan papül, üçlü cevabın iki ögesini oluşturur. Üçüncü öge ise papül çevresinde oluşan nisbeten geniş bir alana yayılan ve dış sınırı düzensiz olan hale şeklindeki kızarıklıktır (30). Bu kızarıklık akson refleksi sonucu cilt damarlarının genişlemesine bağlıdır.

Histamin damar dışındaki diğer düz kasları nadiren gevşetir, genellikle kasar. Vazodilatatör etkiden  $H_1$  ve  $H_2$  reseptörleri, permeabilite artışından ise sadece  $H_1$  reseptörleri sorumludur. Kasılma çoğunlukla  $H_1$ , gevşeme ise  $H_2$  reseptör aktivasyonu ile olur. İnsan bronş düz kaslarında  $H_1$  reseptörlerinin kasıcı etkileri baskındır. Barsak kaslarında histamin cevapları bölge ve türe göre değişir. Fakat klasik etki kasılmadır (30). Mesane, üreter, safra kesesi, iris ve çoğu diğer düz kas histamin tarafından çok az etkilenir.

Histamin çeşitli sinir uçlarını stimüle eder. Bu yüzden epidermisten salındığında kaşıntıya yol açar, dermiste ağrı hissi uyandırır. Periferik nöronlarda histamin reseptörleri genellikle  $H_1$  tipindedir.

## Serotonin

Serotonin ya da diğ er adıyla 5-HT (5-Hidroksitriptamin) esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir (32, 33). Serotonin sentezinin başlangıç ve hız kısıtlayıcı enzimi triptofan hidroksilazdır (32). Yetişkin bir insanda ortalama 5-10 mg serotonin bulunmaktadır. İntestinal mukozada bulunan enterokromaffin hücrelerde lokalize olmuştur. Serotonin burada dü z kasları stimüle ederek gastrointestinal motiliteyi artırır (33). Kandaki tüm serotonin trombositlerde depolanır. Trombositlerde serotonin sentez edilmez, trombositler serotoninini plazmadan alırlar ve depolarlar. Trombosit agregasyonu ile salınımı uyarılır (20). Serotoninin lokal enjeksiyonu o bölgede inflamasyona yol ç ar (34).

## b-Plazma Proteazları

**Kompleman Sistemi:** “Kompleman”, çoğ unluğ u enzim prekürsörü olan toplam 20 kadar proteini kapsayan genel bir tanımdır. Normalde bu proteinlerin tümü plazma proteinleridir ve kapiller damardan dokuya sızan plazmada da bulunurlar. C1’ den C9’ a kadar sıralanan komponentler normalde plazmada inaktif halde bulunurlar. Aktivasyonları klasik ve alternatif olmak üzere iki yolla olur (33, 35, 36). C3’ ün ayrışması en kritik aşama olup, her iki yolda bu noktadan sonra ortak aktivasyon şeklini izler. Antijen-antikor kompleksleri klasik yolu, mikrobial yüzeyler ve polisakkaritler ise alternatif yolu aktive ederler.

1.Opsionizasyon ve Fagositoz: Kompleman reaksiyon zincirinin bir ürünü olan C3b, nötrofil ve makrofajların fagositozunu uyarır. Bu hücrelerin antijen-antikor kompleksini bağlamış olan bakteriyi içlerine almalarını sağlar. Bu işlem *opsionizasyon* adını alır ve yok edilen bakteri sayısını yüzlerce kat artırabilir (19, 20, 35, 36).

2.Lizis: Kompleman reaksiyon zincirinin en önemli ürünlerinden biri *litik kompleks* adını alan, kompleman faktörlerinden birçoğ unun oluşturduğ u ve C5b6789 olarak gösterilen moleküler komplekstir. Bu kompleksin bakteri yada diğ er istilacı organizmaların membranlarını direkt yırtma etkisi vardır (19, 20, 35, 36).

3.Aglütinasyon: Kompleman ürünlerinin istilacı organizmanın yüzeyini değiştirerek birbirlerine yapışmalarını ve aglütinasyonlarını kolaylaştırıcı etkidir (19, 20, 35, 36).

4.Virusların Nötralizasyonu: Kompleman enzimleri ve diğer kompleman ürünlerinin bazı viruslerin yapılarına saldırarak, onları avirulan hale getirmesidir (19, 20, 35, 36).

5.Kemotaksi olay: C5a fragmanı nötrofil ve makrofajların kemotaksisini ve böylece çok sayıda fagositin antijenik ajanın bulunduğu bölgeye göçmesini sağlar (19, 20, 35, 36).

6.Mast Hücreleri ve Bazofil Aktivasyonu: C3a, C4a ve C5a mast hücreleri ve bazofilleri aktifler. Aktiflenen bu hücreler lokal sıvılara histamin, heparin ve diğer maddeleri salgırlar. Bu maddelerin salgılanması bölgesel kan akımını, dokulara sıvı ve plazma proteinlerinin sızmasını artırır ve antijenik ajanın hareketsizleştirilmesini ve inaktivasyonunu sağlar.

İnflamatuvar Etkiler: Mast hücreleri ve bazofilleri uyararak oluşturdukları inflamatuvar etkilerinin yanısıra, diğer birçok kompleman ürününün de lokal inflamatuvar etkisi vardır. Bu kompleman ürünleri artmış olan kan akımını daha da artırarak kapillerlerden dokuya protein sızmasını sağlarlar. Sızan bu proteinler doku aralıklarında pıhtılaşarak saldırgan organizmaların dokular arasında yayılmasının engellenmesini sağlar.

**Pıhtılaşma Sistemi:** Koagülasyon, sıvı olan kanın pıhtı ya da trombus denilen jel kıvamlı katı bir maddeye dönüşmesidir. Pıhtılaşma plazma proteinlerinden fibrinojenin fibrine dönüştüğü zaman gerçekleşir. Fibrinojen karaciğer tarafından yapılan ve normal insanların serumunda her zaman bulunan çubuk şeklinde bir proteindir (37). Fibrin başlangıçta gevşek ağ gibidir. Oluştuktan hemen sonra kovalent çapraz bağların oluşmasıyla kuvvetlenir. Bu olay faktör XIII denilen bir plazma enzimi sayesinde gerçekleşir. Fibrinojen kanda her zaman bulunur. Trombin normalde kanda bulunmaz, yalnızca pıhtılaşma olayı uyarıldığı zaman oluşur (37). Uyarılmadan önce kanda protrombin denilen inaktif şekilde bulunur. Kan damarının yaralandığı bölgede enzimatik olarak trombine çevrilir. Trombin de faktör XIII' ü aktive eder. Pıhtılaşmaya bırakılan kan örneğinde pıhtılaşma sonrası ayrılan sıvıya serum denir (38). Serum

plazmadan farklı olarak fibrinojen ve bazı pıhtılaşma faktörlerini kapsamaz. Bunun dışında bileşimi plazma ile aynıdır. Pıhtılaşma olayında rol oynayan trombin lökosit adezyonunu kuvvetlendirir. Fibrinojenin fibrine dönmesi sırasında oluşan fibrinopeptidler de vasküler permeabilityi artırırken lökositler için de kemotaktiktirler.

**Kinin Sistemi:** Hageman faktörün aktivasyonu sonrası oluşan bir sistemdir. İnflamatuvar reaksiyonlarda önemli rolleri vardır (20, 39). Kinin sisteminin aktivasyonu dolaşımdaki yüksek moleküler ağırlıklı kininojenin bradikinine dönüşmesini sağlar. Bradikininde histamine benzer şekilde vasküler permeabilityi artırır, arterioler dilatasyon yapar. Ekstravasküler düz kas kasılmasına yol açar (3). Ayrıca deriye enjekte edildiğinde ağrı oluşturur (40). Bradikininin etkisi kısa sürelidir. Çünkü plazma ve dokularda bulunan kininazlarla hızlı bir şekilde parçalanır. Bradikininler, substans P ve prostanooidler ağrı yollarını stimule ederek inflamasyonun *dolor'* unu oluştururlar. Kininler etkilerini B1 ve B2 olarak adlandırılan iki tip reseptörle oluştururlar (39, 41). B1 reseptörleri doku hasarı ve inflamasyon gibi patolojik durumlarda indüklenirken, normal dokularda bulunmaz (40). B2 reseptörleri afferent sinir uçlarında ve SSS' de bulunur, ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır (40, 42). Kininler vücutta bulunan inflamasyon veya doku hasarında, aktifleşen çeşitli hücrelerden serbest radikaller ve proinflamatuvar etkili maddelerinin de salınımına katkı sağlarlar. Mast hücrelerinden histamin salınımını da artırırlar.

**P Maddesi:** P maddesi SSS' de yaygın olarak bulunur (43). P maddesinin periferden gelen ve nosiseptif uyarıları santral sinir sistemi (SSS)' ne taşıyan primer duyuşal nöronlarda, omuriliğin arka boynuzunda ve duyuşal trigeminus çekirdeğindeki akson uçlarında glutamat ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir. P maddesi SSS' de ağrının birinci nörondan ikinci nörona taşınmasında rol oynar. Yapılan birçok deneysel çalışma P maddesinin inflamatuvar cevaba katkısı olduğunu desteklemektedir (44). Lewis' in üçlü cevabında vazodilatasyon yapması ve ayrıca karrageninle oluşturulan inflamasyon modelinde (sıçan pençesinde yapılan ölçümlerde 15. dakika ve sonrasında) P maddesinin artması bu kanıtı desteklemektedir (27).

### **c-Araşidonik Asit Metabolitleri (AA)**

Araşidonik asit (AA) poliansatüre bir yağ asidi olup hücre membranındaki fosfolipidlerde önemli bir miktarda bulunur. Sellüler fosfolipaz aktivasyonu ile membran fosfolipitlerinden ortaya çıkar (45). Hücresel fosfolipazlar mekanik, kimyasal, fiziksel uyarı veya C5a gibi iltihabi mediatörlerce aktive edilirler.

AA metabolizması iki major yoldan biri şeklinde ilerler. AA metabolizmasından kaynaklanan ürünler başta inflamasyon, ateş, ağrı ve hemostaz olmak üzere, birçok biyolojik olay üzerine etkilidir (46, 47). Bu ürünler kısa zamanlı hormonlar olarak değerlendirilirler (47). Yapıldıkları yerde lokal olarak etki ederler ve daha sonra çok hızlı bir şekilde spontan veya enzimatik olarak yok edilirler. 1930 yılında Von Euler prostat bezinde bulunduğu bir maddenin düz kasları kastiğini farketmiş ve bulunduğu yerden esinlenerek bu maddeye “Prostaglandin (PG)” adını vermiştir. Araşidonik asit metabolitlerine Eikozanoidler de denir. Eikozanoidler prekürsör yağ asitlerinden oluşumlarında rol oynayan enzim türüne göre; siklooksijenaz ürünleri, lipooksijenaz ürünleri ve 450 monooksijenaz ürünleri şeklinde 3 ana gruba ayrılır (17).

**Siklooksijenaz Ürünleri:** Burada PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve tromboksan (TXA<sub>2</sub>) bulunur. Araşidonik asit siklooksijenaz enzimi (COX) ile siklik endoperoksitlere (PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>) dönüşür (48). PGH<sub>2</sub> çok labil bir madde olup diğer biyolojik ürünlerin öncüsüdür. Prostaglandin E, F ve D' ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşurlar ve bunlara primer PG' ler adı verilir (48). Primer PG' ler inflamasyonda anahtar mediatör olarak rol oynarken, bunların her biri spesifik bir enzim etkisi ile oluşur. Bu enzimlerin bazılarının dokulardaki dağılımı sınırlıdır. Örneğin trombositlerde tromboksan sentetaz enzimi vardır. Dolayısıyla güçlü bir trombosit agregan ajan ve vazokonstrüktör olan TXA<sub>2</sub>, ana prostaglandin ürün olarak bu hücrelerde bulunur (49, 50). Diğer yandan endotel tromboksan sentetaz içermez. Ancak PGI<sub>2</sub> oluşumunu sağlayan prostasiklin sentetaz içerir. PGI<sub>2</sub> güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü ve ayrıca önemli bir vazodilatatördür (49, 50). PGD<sub>2</sub>, siklooksijenaz yolunun mast hücrelerindeki ana metabolitidir. PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> ile birlikte bulunur. PGD<sub>2</sub> vazodilatasyona neden olur ve ödemi artırır. Aspirin ve ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) proksimal siklooksijenaz aktivitesini inhibe

ederler. Bu antinflatuvar ajanlardan lipooksijenaz yolu etkilenmez. Son yapılan çalışmalarda siklooksijenazın (COX) iki formu olduğu gösterilmiştir (49). COX-1 ile COX-2 arasındaki en önemli fark COX-1' in esas olarak konstitütif, COX-2' nin ise indüklenebilir olmasıdır (51). Bu iki enzim %60 oranında homolog aminoasit dizilişine sahip olup farklı genler tarafından kodlanmaktadır (46). İlginç olarak gastrik mukozada COX-1 mevcutken, COX-2 yoktur. Bu bölgede mukozal prostaglandinler COX-1 etkisiyle oluşurlar ve aside bağlı hasarı engellediklerinden koruyucudurlar. NSAİİ ve aspirin siklooksijenazı inhibe ederek prostaglandin sentezini bloke edip inflamasyonu azaltırken, gastrik ülserde de zemin hazırlar. Antiinflatuvar etkilerini korumak ve gastrik mukoza üzerindeki zararlı etkilerinden kaçınmak için birçok oldukça seçici COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bunlardan gastrik mukoza ülserasyonu oluşturmadan antiinflatuvar etkiler beklenmektedir. COX-1 ayrıca damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubülüs hücrelerinde ve vezikula seminaliste fazla miktarda bulunur. COX-2' nin başta endotoksinler, interlökin 1<sub>α</sub>, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör<sub>α</sub> olmak üzere inflamasyona neden olan değişik faktörlerce (bazı büyüme faktörleri, trombosit aktive edici faktör, endotelin, koryonik gonadotropin, serotonin ve ayrıca mekanik bir uyarı olan sürtünme stresi) indüklenir. Bu nedenle COX-2' nin olması, inflamasyon gibi patolojik olaylardan sorumlu olan PG' lerin sentezlenmesinde rol aldığını düşündürmektedir (17, 46). COX-2' nin sentezlenmesinden sorumlu olan gen glukokortikoidler ile baskılanabilir. Sadece dışardan verilen glukokortikoidler değil bazal glukokortikoidlerin de COX-2' yi süprese edebildikleri gösterilmiş olup, COX-1 geni için bu sözkonusu değildir (52). COX enzimi ürünleri olan PG' lerin değişik etkileri bulunmaktadır. PGE1' in İntradermal injeksiyonu eritem ve hiperaljezi oluşturur. Karragenin, histamin, bradikinin ile oluşan ödematöz cevabı potansiyelize eder. Pirojen olduğu söylenmektedir. PGE2 ise hiperaljezi oluşturur. Çok düşük dozlarda bile olsa karragenin, histamin, bradikinin ile oluşan ödematöz cevabı potansiyelize eder. Düşük dozlarda diğer inflamasyon mediatörlerinin etkilerini artırırken yüksek dozlarda direkt inflamatuvar etki oluşturur. PGG2' in etkileri PGE2' ye benzemektedir.

**Lipooksijenaz Yolu:** 5-lipooksijenaz nötrofillerde baskın olarak bulunan AA metabolizması enzimidir. 5-HPETE (hidroperoksi türevi ana ürünler) AA' nın 5-



hidroperoksi ürünüdür. 5-HPETE oldukça kararsızdır; ya 5-HETE' ye indirgenir ya da topluca lökotrienler diye adlandırılan bileşiklere dönüşür (53). 5-HPETE' den türeyen ilk lökotrien, lokotrien A4 (LTA4) olup bu enzimatik hidrolizle LTB4' e dönüşür veya glutasyon eklenmesiyle LTC4 oluşur (54). Bunların alt ürünleri olan LTD4 ve LTE4 vazokonstriksiyon, bronkospazm ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar. LTB4 lökosit, monosit ve doğal öldürücü hücrelerin güçlü stimülasyonuna ve kemotaksisine, nötrofil aktivasyonuna, lizozomal enzim ve süperoksit salınımına ve sitokinin üretimine yol açan proinflamatuvar bir maddedir (54, 55).

Özet olarak; ağrı ve ateş mekanizması da dahil olmak üzere eikozanoidler akut inflamasyonun her aşamasında yer alırlar.

#### **d-Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)**

Trombosit aktive eden faktör (PAF) fosfolipid kökenli mediatör olup mast hücresi ve bazofil başta olmak üzere birçok hücreden salınır. Trombosit agregasyonuna ve degranülasyona sebep olması nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. PAF asetil gliserol eter fosfokolin yapısındadır. Fosfolipaz A<sub>2</sub> etkisiyle nötrofillerin, monositlerin, bazofillerin, endotelin, trombositlerin ve diğer bazı hücrelerin membran fosfolipidlerinden elde edilir (56). Trombositlerin uyarılmasının yanı sıra vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyona sebep olur. Vazodilatasyonun stimüle edilmesinde ve damar geçirgenliğinin artırılmasında, histaminden 100 ila 10000 kez daha güçlüdür. Aynı zamanda lökosit adezyonunu, kemotaksisini, lökosit degranülasyonunu ve oksidatif reaksiyonları artırır. Hedef hücreleri spesifik reseptörleri üzerinden etkiler. Böbrek kan akımını azaltır. Kalpte negatif inotrop etkiye neden olur (56, 57). Eikozanoidler başta olmak üzere diğer bazı mediatörlerin sentezini de stimüle eder.

#### **e-Sitokinler**

Sitokinler aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan polipeptid yapıdaki maddelerdir. Hücrel immün cevap üzerine etkilerinin

yanısına inflamatuvar yanıtın oluşumunda da ilave önemli rolleri vardır (19, 25, 32, 35, 43). İnflamasyonun oluşmasında rol alan en önemli sitokinler; interlökin-1 (IL-1, IL-8), tümör nekrozis faktör (TNF  $\alpha$  ve  $\beta$ ), interferon (IFN  $\gamma$ ) ve kemokinlerdir. Sistemik akut faz reaksiyonlarını stimüle eden bu sitokinlerin endotel, lökositler ve fibroblastlar üzerine lokal etkileri de bulunmaktadır (25, 43).

IL-1 ve TNF- $\alpha$ , aktive olmuş makrofajlar tarafından sentezlenir (19, 35). Sitokinlerin sekresyonu endotoksinler, immün kompleksler, fiziksel travma ve bazı inflamasyon mediatörleri tarafından stimüle edilir. IL-1 ve TNF- $\alpha$ , endotelyal aktivasyon olarak isimlendirilen bir grup değişikliği stimüle eder (25). Bu değişiklikler adhezyon moleküllerinin artmış dışa vurumu, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, eikozanoidlerin ve nitrik oksit (NO) sentezlenmesi ve endotel trombojenisitesinin artmasıdır. TNF- $\alpha$  ayrıca nötrofillerin agregasyonu ve aktivasyonunu stimüle eder. Mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyarak doku hasarına neden olur (20).

IL-1 ve TNF- $\alpha$  enfeksiyonlara ya da yaralanmalara eşlik eden sistemik akut faz reaksiyonlarını uyarır (19, 43). Bunun yanı sıra TNF- $\alpha$  septik şokta hipotansif etkilerin ortaya çıkmasına neden olan NO sentezini de indükler. IFN- $\gamma$  makrofaj ve nötrofiller için güçlü bir aktivatördür. Onların oksidatif yıkımdan sorumlu enzimlerini arttırarak fagosit edilmiş mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar. Aynı zamanda önemli bir "NO sentaz" uyarıcısıdır (25).

Kemokinler inflamatuvar hücreler için kemotaktik moleküller olmaları ve bazı sitokin etkilerini göstermeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılmışlardır. İlk tanımlanan kemokinlerden birisi olan Interlökin-8 (IL-8) güçlü bir kemotaktik ajandır. Başlıca nötrofilleri aktive eder (19, 25, 43). IL-1 ve TNF- $\alpha$ ' ye cevap olarak aktive olmuş makrofajlardan, endotelden ve fibroblastlardan salınır.

### **g-Nitrik Oksid ve Oksijen Kaynaklı Serbest Radikaller.**

**Nitrik Oksit (NO):** Otokrin ve parakrin bir hücresele ajan olan NO, normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde

önemli bir etkidir. Memelilerde nitrik oksidin varlığı ilk kez 1916 yılında gösterilmiş olup 1985' de aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur (58). Makrofajlar tarafından mikroorganizmalar ve tümör hücrelerine karşı sitotoksik bir metabolit olarak kullanılır. Siklik guanosin monofosfatın (cGMP) düzeyini yükselterek, damar düz kaslarında gevşemeye yol açan guanil siklazı aktive eder.

Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür. Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir (59, 60). Nitrik oksit sentaz enzimleri yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (61). Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve trombositlerde bulunur (62). Nöronlarda bulunan, nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) adını alır. cNOS kardiyomiyositler, hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Yapısal NOS tarafından yapılan nitrik oksit hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. Yapısal NOS enzimleri ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken, iNOS etkilenmez (63). iNOS' un inflamasyon olayının fizyopatolojisinde önemi rol aldığı bilinmektedir. Bu enzimler IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , gram negatif bakterilerin duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tarafından oluşturulan mediatörler ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerle uyarılmaktadır (64). Yapısal NOS çeşitli organ sistemleri için bazal seviyelerde gereklidir (62). Arterlerde venlerden daha fazla NO üretilir (65).

NO inflamasyonda birçok rol üstlenir (64, 66). İnflamasyondaki bu rolleri: damar düz kas gevşemesi, trombositlerin çeşitli aşamalarda aktivasyonu, aktive makrofajlarda mikroorganizmaları öldüren ajan olması, lökosit endotel ilişkisinin sağlanması, endotel hücre adhezyon moleküllerinin salınımı ve lenfosit proliferasyonu şeklinde özetlenebilir (64, 67, 68, 69, 70, 71).

Nitrik oksidin serbest oksijen radikalleriyle etkileşimi ve antioksidan özellikleri ile ilgili araştırmalardan elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Aktif makrofajların mikrosidal aktivitelerini NO aracılığıyla gösterdikleri ileri sürülmekle birlikte asıl mediatörün NO' dan üretilen nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) gibi ikincil bir oksidan madde olabileceği

düşünülmektedir (72). Ayrıca nitrik oksidin yara iyileşmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir (73).

### **h-Lizozomal Unsurlar**

Nötrofil ve monositler lizozomal granüller içerirler. Nötrofillerde üç tip granül izlenir. Spesifik granüller laktoferrin, lizozim, defensin, alkalen fosfataz ve kollejenaz gibi enzimler içerir. Primer granüller myeloperoksidaz, lizozim, defensin, asit hidrolazlar ve nötral proteazlar içerir. Tersiyer granüllerde ise; asit hidrolazlar ve jelatinazlar bulunur. Bu enzimlerin birçoğu matriks proteinlerini parçalayarak, destrüktif doku hasarına neden olurlar (19, 20, 35, 74).

### **2.1.2. Kronik İnflamasyon**

Kronik inflamasyon aktif iltihap ve iyileşme süreçlerinin birlikte görüldüğü uzun süreli bir inflamasyon olarak kabul edilir (21, 38).

Kronik inflamasyon akut inflamasyonu izleyebilir. Bu geçiş zedeleyici etkenlerin ısrarla devam etmesi veya iyileşme süreçlerinde bozukluklar nedeniyle ortaya çıkar. Zedelenmenin bazı türlerinde ise zedeleyici etkene karşı yanıt başlangıçtan itibaren kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonu ortaya çıkaran zedeleyici etkenler akut inflamasyon yapanlardan daha az toksik olmalarına rağmen, iyileştirme süreçlerinde bir yetersizlik olması daha uzun süren bir zedelenmeye neden olabilir. Fibrozis birçok kronik inflamatuvar hastalığın ortak özelliğidir ve organ disfonksiyonunun önemli nedenlerinden biridir. Kronik inflamasyon; inatçı enfeksiyonlar, potansiyel toksik ajanlara uzun süre maruz kalma ve otoimmün hastalıklar sırasında oluşabilir (75, 76).

### **Kronik İnflamasyon Hücreleri**

Kronik inflamasyon proliferatif hücrelerin oluşmasıyla ortaya çıkar. Bunlar makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleridir (77). Makrofajlar kemik iliği orijinli hücrelerden oluşan dolaşımdaki monositler ve doku makrofajlarından ibaret mononükleer fagositik sistemin bir komponentidir (78). Kandaki monositlerin yarı ömrü yaklaşık 1 gün kadardır (78). Monositler ekstrasvasküler dokuya ulaştıkları zaman bir değişim geçirirler ve daha büyük, makrofaj olarak adlandırılan, fagositik hücreleri oluştururlar (79).

Makrofajların da aktive olabilmeye özellikleri vardır (80). Aktive olduklarında hücrenin büyüklüğü ve lizozomal enzim içeriği artar. Metabolizması daha aktif hale gelir. Fagosite ettikleri organizmaları ve bazı tümör hücrelerini öldürebilmeye yetenekleri ortaya çıkar. Makrofajları aktive edici sinyaller hassaslaşmış T lenfositlerden salınan sitokinler (özellikle IFN- $\gamma$ ), bakteriyel endotoksinler, akut inflamasyon sırasında oluşan çeşitli mediatörler ile fibronektin gibi ekstrasellüler matriks proteinlerinden oluşur. Aktive olan makrofajlar çok sayıda biyolojik olarak aktif ürün salgırlar (81). Bunlar; sitokinler, eikosanoidler, reaktif oksijen ürünleri, nötral proteazlar, kompleman komponentleri ve koagülasyon faktörleridir. Bu mediatörler kronik iltihabın karakteristik özellikleri olan doku destrüksiyonunu, anjiogenezisi ve fibrozisi oluştururlar.

Akut iltihapta iritan maddenin temizlendiği ve iyileştiği yerlerde makrofajlar ölürler ve lenfatiklere girerek vücuttan atılırlar. Ancak kronik iltihap odağında makrofaj birikimi kalıcıdır. Lenfosit kökenli faktörlerin devamlı salgılanması iltihabi odakta makrofajların toplanmasını veya immobilize olmasını sağlayan önemli bir mekanizmadır. IL-4 veya IFN- $\gamma$  da makrofajları uyararak, bu hücrelerin birleşmelerine ve dev hücreler adı verilen büyük, çok nükleuslu hücreleri oluşturmalarına yol açarlar. Uygun koşullarda makrofajlar çoğalma kapasitesine de sahiptirler.

Kronik iltihapta rol oynayan diğer hücre tipleri lenfositler ve plazma hücreleridir (81). Lenfositler non-immün inflamasyonda olduğu gibi herhangi bir immün reaksiyonda da mobilize olurlar. T lenfositler kronik inflamasyonda makrofajlarla karşılıklı bir ilişki halindedir.

Plazma hücreleri B lenfosit aktivasyonu sonucunda oluşurlar. İnflamasyon bölgesindeki antijenlere karşı veya değişen doku komponentlerine karşı antikor oluştururlar. Eozinofiller karakteristik olarak parazitik enfeksiyonlar çevresinde veya allerjilerde olduğu gibi immunglobulin E (IgE) ile oluşturulan immün reaksiyonlarda rol oynarlar.

## **Granüloamatöz İnflamasyon**

Granüloamatöz iltihap kronik iltihabın ayrı bir paternidir. Büyümüş skuamöz epitel hücrelerine benzer bir görünümde aktive makrofajların kümelenmesi ile karakterizedir. Granülomlar tüberküloz başta olmak üzere nisbeten az sayıda patolojik durumlarda görülürler (75). Bundan dolayı granüloamatöz paterni tanımak sınırlı sayıda ancak bazıları yaşamı tehdit eden hastalıkları belirlemek açısından önemlidir.

Granülomlar parçalanması güç olan yabancı cisimlere karşı da oluşabilir ve yabancı cisim granülomları olarak adlandırılır (75). Granülomlar T hücreleri tarafından immünolojik yanıt verilen bazı organizmalara (listeria, salmonella) karşı veya hazmedilemeyen partiküllere karşı meydana gelebilir (75, 76). Bu durumlarda aktive T lenfositlerden salgılanan sitokinler makrofajların epiteloid hücreye veya dev hücreye dönüşmesini sağlarlar (82). Granülomlar ayrıca sarkoidoz, Wegener granüloamatozisi ve crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda da görülebilir (83). İlginç olarak hodgkin ve non-hodgkin lenfoma gibi bazı malignansilerde de granülom formasyonu görülmektedir (84). Kısaca söylemek gerekirse granülom kronik enfeksiyona karşı organizmayı korumaktadır (75).

## **2.2 Antiinflamatuar İlaçlar**

Ağrı ve inflamasyon tedavisinde kullanılan ilaçların başında steroidal antiinflamatuar ilaçlar (SAİİ) ve steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) gelir (46, 85). NSAİİ' ler antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlardandır. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansı %5 olarak hesaplanmaktadır (86). Ayrıca inflamatuvar olaylarda yukarıda belirttiğimiz antiinflamatuar ilaçlar haricinde penisilamin, kolşisin, kinin türevleri, altın bileşikleri ve antiinflamatuar etkisi kanıtlanmış bazı bitkiler de kullanılmaktadır (87, 88, 89).

### **2.2.1. Steroidal Antiinflamatuar İlaçlar (SAİİ)**

Steroidal antiinflamatuar ilaçlar NSAİİ' lere göre daha belirgin antiinflamatuar etki oluştururlar (90). Bu etkileri muhtemelen lizozomal membran

stabilizasyonu, kapiller geçirgenliğin azalması, lökositlerin inflamasyon alanına göçünün önlenmesi, hasarlı hücrelerin fagositozunun (özellikle T lenfosit yapımının azalması) ve lökositlerden IL-1' in salınımının inhibisyonuna bağlıdır. Kortizol iNOS, COX ve fosfolipaz A2' nin sentezini baskılar (91). Fosfolipaz A2 aktivitesini dolaylı yoldan, bir inhibitör protein olarak bilinen lipokortinin salınımını artırarak baskılar ( 90, 91, 92). Fosfolipaz A2 inhibisyonu araşidonik asit salınımını azaltarak PG' ler, tromboksanlar ve lökotrienlerin oluşumunu da inhibe ederek SAIİ' lerin antiinflamatuvar etkisinin en önemli mekanizmasını oluşturur (93).

## 2.2.2 Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Klasik NSAİİ' ler ağrı, ateş, kızarıklık ve ödemin giderilmesinde etkili oldukları için inflamasyonla seyreden hastalıkların tedavisinde en fazla tercih edilen ilaçlardır (94). Bu ilaçların antiinflamatuvar etkileri SAIİ' lerinkinden daha düşüktür. Fakat yukarıda belirttiğimiz üç etkinin bir arada bulunması NSAİİ' lerin kullanımını oldukça artırmıştır. Ayrıca günümüzde inflamasyon, ağrı ve ateşte NSAİİ' lerin öncelikli kullanılmasının en önemli nedenlerinden biri de narkotik analjezikler gibi bağımlılık yapmaması ve etkilerine karşı tolerans gelişmemesidir (95, 96). NSAİİ' lerin kısa tarihçesine bir göz atıldığında ilk kez 1820 de kolşisin, 1860 da salisilik asitin tanımlandığı ve ilk Aspirin tabletinin 1898 de sentezlendiği dikkati çeker. NSAİİ isminin 1949' da ilk kullanılışı fenilbutazon' un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. 1971 de bu serüven Dr. John Wyane' in etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar ve ilk siklooksijenaz enzimini tanımlaması ile yeni bir boyut kazanırken, John Wyane' e de Sir ünvanı ve Nobel yolu açılmıştır (97). 1976 da ise, serüvende yeni bir durak olan, prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz=COX) enzimi elde edilmiş, böylece NSAİİ' lerin etki mekanizmaları, yan etkileri ve güvenlik profili üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır.

### *Sınıflandırma*

#### 1. Salisilatlar

- a- Asetil salisilik asit, salisilik asit, metil salisilat ve Sodyum salisilat
- b- Diflunisal

#### 2. Paraaminofenol türevleri

- a- Asetaminofen

b- Fenasetin

### **3. Pirazolon türevi ilaçlar**

a- Aminopirin

b- Propifenazon

c- Metamizol sodyum

d- Fenilbutazon

e- Oksifenbutazon

### **4. Profenler (Fenilpropionik asid türevleri)**

a- İbuprofen

b- Naproksen

c- Fenbufen

d- Tiaprofenik asid

e- Ketoprofen

f- Fenoprofen kalsiyum

g- Flurbiprofen

h- İndoprofen

k- Zomepirak

### **5. Fenilasetik asid türevleri**

a- Nabumeton

b- Fenklofenak

c- Diklofenak sodyum

### **6. İndol asetik asid türevleri**

a- İndometasin

b- Asetmetasin

c- Tolmetin

d- Ketorolak

e- Sulindak

### **7. Fenamik asid türevleri**

a- Mefenamik asid

b- Flufenamik asid

c- Etofenamat

### **8. Oksikamlar ve diğer ilaçlar**



- a- Piroksikam
- b- Tenoksikam
- c- Prokuazon
- d- Azapropazon
- e- Metotrimoprazin

#### **9. COX-2 inhibitörleri**

- a- Meloksikam
- b- Nimesulid
- c- Etodolak
- d- Selekoksib
- e- Rofekoksib

COX enzim aktivitesi ile membran fosfolipitlerinden prostaglandin sentezine giden yol kontrol edilir. Bu enzimin NSAİİ ile inhibisyonu, prostaglandin sentezinde azalma oluşturur. Lipooksijenaz yolunun inhibisyonu ise lökotrienlerin sentezini inhibe eder.

#### **NSAİİ'lerin Etki Mekanizmaları:**

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etki mekanizmaları COX ve lipooksijenaz (LO) ürünlerinin sentezinin inhibisyonu, toksik oksijen radikallerinin ve lizozomal enzim salınımının engellenmesi, nötrofil agregasyonu, adezyon ve kemotaksisinin önlenmesi, oksidatif fosforilizasyonun uncouplingi şeklinde sıralanabilir. NSAİİ'ler siklooksijenaz yolunu inhibe ederek prostaglandin sentezini önlerler. Ancak lipooksijenaz yolunu inhibe edemezler ve lökotrien oluşumunu önleyemezler. Aspirin kovalent bağ yaparak, hem COX-1 hem de COX-2 enzim sentezini inhibe eder. Geri dönüşlü siklooksijenaz inhibitörü olan tüm diğer NSAİİ'lerin primer olarak etkisi ilacın farmakokinetik klirensi ile ilişkilidir. NSAİİ'ler kabaca yarılanma ömrü 6 saatten kısa ve 10 saatten uzun olan iki gruba ayrılır.

İnsan vücudunda terapötik dozlardaki aspirin ve diğer NSAİİ'lerin prostaglandin biosentezini azalttığına ilişkin birçok önemli kanıtlar vardır (17). Ve bu ilaçların antiinflamatuvar etkinlikleri ile, siklooksijenazı inhibe edebilme potansiyelleri

arasında anlamlı bir korelasyon görülmüştür (22, 90). Buna rağmen bazı istisnalar bulunmaktadır. Fakat bu istisnalar *in vivo* ortamı taklit edemeyen deneysel ortamların kullanılmasına bağlanmaktadır (98). Birçok bulgu NSAİİ'lerin primer terapötik etkisinin prostaglandin sentez inhibisyonu ile oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca NSAİİ'ler supresör T lenfositlerini sitimüle ederek yardımcı T lenfositlerin IL-1 salgılamalarını baskılar. İnflamasyonda aktive olan makrofaj ve fibroblastlardan IL-1'den başka sitokinler de salınmaktadır. IL-6, TNF ve interferon da inflamasyonda rol oynarlar. NSAİ ilaçların IL-1 ve IL-6 yapımını ve salınımını inhibe ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmektedir. İnflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal dokuda ve kartilaj yüzeylerinde polimorf nüveli lökosit sayısı artmakta ve bunlardan diğer mediyatörler gibi proteolitik enzimler de salınmaktadır. Bu enzimler inflamasyonun başlamasına ve aynı zamanda periartiküler kemiğin yıkımına sebep olmaktadır. NSAİ ilaçlar lizozomal membran stabilizasyonu sağlayıp lizozomal enzimlerin salınımını önleyerek de etkilerini göstermektedirler. Aynı zamanda cAMP düzeyini artırarak da lizozomal enzim salınımını inhibe ettikleri ileri sürülmektedir (99). NSAİ ilaçların iltihaplı dokuda serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını inhibe ettikleri veya oluşmaları bağlayarak inaktive ettikleri çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (100). NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunan diğer özellikleri ise sırayla; nötrofil agregasyonu, adezyon ve kemotaksisinin önlenmesi, NADPH oksidaz ve fosfolipaz C aktivitesinin antagonizma edilmesi olarak sayılabilir (97, 101).

### **NSAİİ'lerin Kullanıldığı Yerler**

Bu ilaçlar, analjezik olarak kullanıldıklarında genellikle diş ağrısı gibi hafif şiddette ağrılara karşı etkin olurlar (95). Merkezi sinir sistemi üzerinde opiatların istenmeyen etkilerine (solunum bozukluğu, fiziksel bağımlılıkta artış) sahip değildirler. NSAİİ'ler ateşli durumlarda vücut sıcaklığını düşürürler, fakat normal vücut ısısını değiştirmezler. Gerçekte seçkin COX-2 inhibitörleri etkin antipiretik etkilidirler.

Romatizmal eklem iltihapları ve kemik eklem iltihaplarının tedavileri NSAİİ'lerin temel klinik uygulamaları arasında bulunur (102). Hastaların rofekoksib ve selekoksib'le yapılan kronik tedavilerinde gastrik toksisitesiz bir şekilde inflamasyonun baskı altına alınması, selektif COX-2 inhibitörlerinin diğer NSAİİ'lerden daha

avantajlı olduğunu göstermektedir (103). Genel olarak NSAİİ' ler sadece hastalıktan kaynaklanan inflamasyon ve ağrıların yarattığı semptomlarda rahatlamayı sağlarken hastalığın dokulara verdiği patolojik zararın ilerlemesini engelleyemez.

NSAİİ' lerin diğer kullanım alanları prostaglandin biyogenezini önleme kapasitelerine bağlıdır. Prostaglandinler duktus arteriosusun gelişiminde de yer edinmektedir. Bu nedenle indometasin ve benzeri ajanlar yeni doğanlarda kapanmamış duktusları kapatmak için kullanılmaktadır. Diğer yandan non-selektif NSAİİ' lerin hamile kadınlarda kullanımı, intrauterin duktus arteriosusun prematüre kontraksiyonuna sebep olabilir. Fetal hayatta COX-1 ve COX-2 tarafından sentezlenen prostaglandinlerin (vazodilatatör PG), duktus arteriosusun açıklığını sürdürülmesinde etkili olduğu gözlenmektedir (104). Fetal duktusun açık kalmasını sağlayan izoformların oluşmasını önlediği için, gebe kadınlarda selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımında tedbirli olmak gerekir.

Menstrüasyon esnasında endometrium tarafından salınan prostaglandinler primer dismenorede ki diğer semptomların ve sert krampların nedeni olabilir ki bu durumun tedavisi NSAİİ' lerle sağlanmaktadır. Yeni bir çalışma selektif COX-2 inhibitörü refekoksibin, dismenore tedavisinde naproksen sodyum kadar iyi olduğunu ortaya koymuştur.

Sistemik mastositozisli hastalardaki hipotansiyon ve şiddetli vazodilatasyonun major mediatörünün mast hücrelerinden fazla oranda salınan PGD2 olduğu bulunmuştur. Bu hastaların sadece antihistaminiklerle tedavisi efektif değildir. Ancak tedaviye NSAİİ' lerin eklenmesi ile efektif olarak bu epizotlar önlenmektedir (105).

PGE2 bazı kanserlerdeki hümorale hiperkalsemi ile ilişkili bulunmuştur. NSAİİ' ler ile tedavi bazı hastalarda serum kalsiyum düzeylerini efektif bir şekilde düşürmektedir (106).

NSAİİ' lerin önemli bir kullanım alanıda kolon kanserinin önlenmesidir. Epidemiyolojik çalışmalar sık olarak aspirin kullanımının kolon kanserinin insidansında önemli ve çarpıcı bir azalma meydana getirdiğini göstermektedir (107). İlginç olarak bu

azalış 325 mg'lık tabletlerden haftalık 4 ya da 6 tane alınacak kadar az bir dozla sağlanmaktadır.

### **NSAİİ'lerin Yan Etkileri**

NSAİİ'lerin kullanımına bağlı görülen en sık yan etkiler gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. GIS semptomları; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GIS kanaması, barsak inflamasyonu gibi geniş bir yelpaze içinde dağılmıştır (108). Genitoüriner sistemde glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiller nekroz, serum kreatinin seviyesinin yükselmesi, su retansiyonu, proteinüri oluşabilmektedir (109, 110). Solunum sisteminde ise bronkospazm, astım provakasyonu ve pnömonitis görülmesi nadir değildir (111). Karaciğerde toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği, Reye sendromu gibi çeşitli rahatsızlıklar oluşabilir (112, 113). Nöropsikiyatrik yan etkileri başağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, depresyon, konfüzyon, hallusinasyon gibi problemlerin ortaya çıkışıyla görülmektedir (86). Kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, irritabilite, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, kişilik değişiklikleri ve hatta paranoid reaksiyonların da görüldüğü bildirilmektedir. Yaşlı hastalarda bu yan etkilerin daha fazla olduğu, yine bu yan etkilerin yüksek doz kullanımında daha sık ortaya çıktığı bilinmektedir. Dermatolojik olarak yan etkiler ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erüpsiyonu, morbiliform erüpsiyonlar, vezikülobüllöz erüpsiyonlar, ekfoliyatif eritrodermi, fotosensitivite reaksiyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir (114, 115). Ayrıca Stevens Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz gibi toksik etkilerden de bahsedilmektedir. Hematolojik yan etkiler ise kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositozdur (115, 116). NSAİ ilaçlar prostaglandin sentezini inhibe etmeleri nedeniyle (antinatriüretik etkileri ve vazokonstriksiyona eğilim yaratmaları) hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını yükseltmektedir (117). NSAİ ilaçların salisilatlarda olduğu gibi glikozaminoglikan sentezini bozduğu ve kıkırdak matriksinin temel maddesi olan proteoglikan kaybını artırdığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. İnflamasyon ile seyreden eklem hastalıklarında proteoglikan sentezini bozmakta ve ekstrasellüler matriksin rezorbsiyonunu artırmaktadırlar (118).

## NSAİİ' lerin Kontrendikasyonları

NSAİİ' ler gastrointestinal kanama hikayesi veya semptomları bulunan şahıslarda kullanılmamalıdır. Hamilelik süresini uzattığı, düşük doğum ağırlıklı bebek, doğum öncesi ve sonrası kanama eğilimi arttırdığı için gebelerde de kullanılmamalıdır (96). Özellikle viral enfeksiyon geçiren çocuklarda aspirin başta olmak üzere NSAİİ kullanımı ölümcül olabilen Reye Sendromu oluşturduğu için çocukluk çağı viral enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır (113). Yan etkilerde bahsettiğimiz gibi NSAİİ' ler astımı provoke ettikleri için astım hikayesi olan şahıslarda kontrendikedir (111).

### 1. Salisilatlar

**Asetilsalisilik asit:** Aspirin adıyla tanınan, bu grup içinde en fazla kullanılan ve en ucuz olanıdır. Asetilsalisilik asit (ASA) PG, prostasiklin, tromboksan A<sub>2</sub> sentezini inhibe eden COX' lara özgül olmayan bir antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili ilaçtır (119). ASA COX-1' i COX-2' ye göre daha fazla inhibe eder ve bu inhibisyon irreversibldir (120). ASA eikozanoid mediatörlerinin sentezini inhibe etmesinin yanında kallikrein sisteminin kimyasal mediyatörlerini de engeller. Bunun sonucunda lezyonlu damarlarda granüositlerin yapışmasını inhibe eder. Lizozomları stabilize ederek ve polimorf nüveli lökositlerin ve makrofajların iltihap odağına göçünü frenler (121). ASA' nın iltihap odağındaki periferik etkileri yanında aynı zamanda subkortikal bölgede ağrı uyarılarını da inhibe ettiği düşünülmektedir. ASA yükselen ısıyı düşürür. Normal vücut ısısı üzerine etkisi hafiftir. Isının düşmesi yüzeysel damarların vazodilatasyonuna bağlıdır. Ayrıca ısı kaybı terleme yoluyla da olmaktadır (122). ASA' nın tromboksan sentezini inhibe eder. Buna bağlı olarak trombosit agregasyonu oluşmaz ve kanama zamanı uzar (123). Diğer salisilatlar siklooksijenazı inhibe ederler ancak siklooksijenazı asetilleyemedikleri için inhibitör etkileri kısadır ve yan etkileri reversibldir. ASA' nın etkisi irreversibl olduğundan trombosit agregasyonunu yeni trombositler meydana gelinceye kadar bozar.

ASA antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden dolayı romatoid artrit, gut, romatizmal ateş, juvenil romatoid artrit, spondiloartropati gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır (124). Antipiretik etkisinin güçlü olması nedeniyle ateş tedavisinde sıklıkla

kullanılan ASA düşük dozlarda da platelet agregasyonunu inhibe ettiği için kardiovasküler alanda ve serebrovasküler trombüsün kronik tedavisinde de kullanılır (125). Aynı zamanda kesin olmamakla birlikte kolon kanseri profilaksisinde de kullanılmaktadır (126).

### **Diflunisal**

Salisilik asidin difluorofenil türevi olan diflunisal ASA' göre daha yeni bir antiinflamatuvar ajandır. Antiinflamatuvar etkisi ile birlikte analjezik ve daha zayıf olan antipiretik etkileri de vardır. Plazma yarılanma ömrü ASA yakın veya daha uzundur. En sık görülen yan etkileri; dispeptik şikayetler, bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Nefrotoksisite ve hepatotoksisitesi zayıftır.

### **Sodyum Salisilat**

Sodyum salisilatın analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkisi ASA' ya göre zayıftır. Tromboksan sentazı zayıf inhibe ettiği için antiagregan etkisi belirgin değildir. COX enzimini ASA' ya göre zayıf inhibe etmesine rağmen romatizmal hastalıklarda ASA kadar etkili olduğu bilinmektedir. Diğer salisilat türleri sistemik etki oluşturmak için kullanılmazlar.

## **2. Paraaminofenol Türevleri**

### **Parasetamol (Asetaminofen)**

Bu grupta günümüzde artık sadece parasetamol kullanılmaktadır. Analjezik ve antipiretik etkinliği bakımından aspirine alternatif bir ilaçtır. Ancak aspirin gibi antiinflamatuvar etkinliği olmadığı için inflamasyon hadiselerinin tedavisinde kullanılmaz (127). Çok iyi tolere edilir. Çok az yan etkiye sahip olmasına rağmen aşırı doz alınması öldürücü sonuçlar doğurabilir. Asetaminofenin zayıf antiinflamatuvar etkinliği yüksek peroksit içeren ortamlarda (inflamasyonlu dokularda da olduğu gibi) siklooksijenazı inhibe edememesine bağlıdır (128). Tersine antipiretik etkinliğinin varlığı da beyin gibi peroksitlerin az olduğu ortamlarda siklooksijenaz inhibisyonu

sağlamasına bağlanmaktadır. Asit baz dengesini bozmaz. Gastrik irritasyona neden olmaz. Trombositlere, kanama zamanına ve ürik asit atımına etkisi yoktur. Yarılanma ömrü 2 saat olan bu ilacın tamamı GİS' den emilir. Özellikle aspirinin kontrendike olduğu durumlarda analjezik ve antipiretik amaçlı kullanımı uygundur (129). İntoksikasyonunda ağır karaciğer hasarı oluşur (130). Çok nadir olarak methemoglobinemi, hemolitik anemi, nefropati, larinks ödemi ve bronkospazm yapabilir (128, 131).

### 3. Pirazolon Türevleri

Bu grupta; metamizol, aminopirin, propifenazon, fenilbutazon ve oksifenbutazon yer alır.

Metamizol: Güçlü analjezik ve zayıf antipiretik, antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır (132). Vücutta aktif metaboliti olan 4-metil aminoantipirine dönüşür (132). Bu aktif madde ise COX inhibisyonu yapar. Metamizolun klinik kullanımında hem oral hem de parenteral formları vardır. Yaptığı COX inhibisyonu ve antiinflamatuvar etkinliği zayıf olmasına karşılık analjezik etkinliği oldukça güçlüdür. Omuriliğe uzanan ve ağrı inhibisyonu yapan yolakları aktive etmesi de analjezik etkisine katkıda bulunur (132).

### 4. Fenilpropiyonik Asit Türevleri

Bu grup ilaçlar analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etki gösterirler. COX' un her iki izoformunu da inhibe ederler (133).

İbuprofen: Mide barsak kanalından %80 oranında ve çabuk absorbe edilir. Bir saat içerisinde analjezik etkisi başlar. Yüksek oranlarda plazma proteinlerine bağlanır. Yarılanma ömrü 1–2 saat olup sinoviyal dokuda plazmadakinden daha uzun süre kalır. Biyoyararlanımı açısından aç karnına alınması tavsiye edilebilir. İyi tolere edilen bir ilaçtır. Aspirine göre gastrointestinal sistem yan etkileri daha az olarak ortaya çıkmaktadır (133). Diğer NSAİ ilaçlarda görülen renal, hepatik ve hematolojik yan etkiler nadir de olsa beklenebilir. Antikoagülan ilaçlar ile etkileşimi nadirdir. Nadiren

allerjik kaynaklı kemik iliği depresyonu yapabilir (127). Son yapılan çalışmalarda ibuprofenin Alzheimer tedavisinde kullanıldığı ve olumlu sonuçlar alındığı gösterilmiştir (134). Yenidoğan ve prematürelde kullanılması patent duktus arteriozus açıklığını kapatmada oldukça yararlıdır (135).

Naproksen: Fenilpropionik asit türevleri içinde yarılanma ömrü en uzun olanıdır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. İltihabi dokuda lökosit aktivasyonu ve migrasyonu üzerinde belirgin inhibitör etki meydana getirmektedir (131). Aspirin gibi trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır.

Ketoprofen: Hem santral hem de periferik analjezi etkisi vardır (136). Ankilozan spondilit, romatoid artrit, gut artrit, bursit, tendinit ve travmatik snovitte kullanılır (137).

Tiaprofenik asit: Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan farklı olarak kıkırdak dokusundaki proteoglikan sentezini inhibe etmemesi ile dikkati çekmektedir. Osteartrozda kıkırdak proteinlerini yıkan kollajenaz ve proteoglikanaz enzimlerini azaltır. Uzun süreli araştırmalarda kıkırdak matriks biyosentezi üzerinde toksik etkisinin gözlenmemesi osteoartit gibi uzun süreli NSAİ ilaç gereksinimi olan hastaların tedavisinde tercih edilme nedeni olabilir.

## 5. Fenilasetik Asit Türevleri

Bu grubun üyeleri; diklofenak, nabumeton ve fenklofenaktır.

Diklofenak: Siklooksijenazın güçlü bir inhibitörüdür ve indometazine yakın antiinflamatuvar etki gösterir. Diklofenak ile hem COX-1 ve COX-2 hem de lipooksijenazın inhibe edildiği ve ayrıca lökositlerde araşidonik asit konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (131, 138). Sinovial sıvıya geçebilmektedir. Aspirin ile birlikte kullanılırsa diklofenak'ın plazma düzeyleri azalır. Rektal, parenteral ve topikal kullanımı mümkündür.

Nabumeton: Zayıf siklooksijenaz inhibisyonu sağlar. Ön ilaç olarak alındıktan sonra karaciğerde naftil asetik aside dönüşür (139). Bu metabolit naproksene benzer.



## 6. İndolasetik Asit Türevleri

İndometasin: Bir indol türevi olan indometasin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar arasında en etkili antiinflamatuvar etkiye sahip olanıdır (140). Prostaglandin sentezini güçlü bir şekilde inhibe eder. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak inaktive ettiği gösterilmiştir (131). Bazı araştırmalarda da indometasinin kondrosit metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu ve proteoglikan sentezini inhibe ettiği belirtilmektedir.

İndometazin yan etkileri doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Günlük dozun (150 mg) artırılması yan etkilerin sıklığını ve şiddetini arttırmaktadır.

Ketorolak: Trimetamin propiyonik asidin pirolopirol derivativesidir. Yapısı itibariyle tolmetine benzer. Güçlü siklooksijenaz inhibitörü özelliği yanında güçlü analjezik etkisi de bulunmaktadır (131). Suda çözünebilir olması nedeniyle daha çok parenteral kullanımlarına yer verilmektedir.

Süлиндak: Sulfoksid grubu içeren karaciğerde biyotransformasyonu sonucu sülfide çevrildikten sonra etkin hale gelen bir ön ilaçtır. Sülfid safra ile atıldıktan sonra barsaktan reabsorbe olur. Mideden inaktif halde geçtiğinden gastrik yan etkilerinin oldukça azaldığı düşünülmektedir. Renal prostaglandin ve prostasiklin sentezini fazla inhibe etmediği ve bu nedenle de böbrek üzerine olan yan etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir (138). Araştırmalarda hipertansiyonlu hastalarda tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü antihipertansif ilaçların etkinliğinde azalmaya neden olmadığı belirtilmektedir.

## 7. Fenamik Asit Türevleri

Mefanemik asit, flufenamik asit ve etofenamat bu grubun üyeleridir.

Mefanemik asit: Fenamatlar gurubunda yer alan mefanemik asit antiinflamatuvar etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek göstermektedir (138). Analjezik etkisi aspirine eşdeğer, antiinflamatuvar etkisi ise aspirinden daha zayıftır.

Flufenamik asit: Antiinflamatuvar etkisi mefenamik asitten daha güçlü olmasına rağmen analjezik etkisi daha zayıftır (131). Yan etkileri açısından mefenamik aside benzer özellikler göstermektedir.

Etofenamat: Flufenamik asidin lipofilik ester türevidir. Doku içine nüfuz etme özelliği nedeniyle topikal kullanımları tercih edilir.

## 8. Oksikamlar

Bu grupta; piroksikam, tenoksikam ve meloksikam yer alır.

Piroksikam: Enolik asidin oksikam türevidir. Güçlü siklooksijenaz inhibisyonu yapan ancak lipooksijenaz yolunu etkilemeyen bir ilaçtır (93).

Eliminasyon yarılanma ömrünün oldukça uzun bir süre (50 saat) olması nedeniyle günde tek doz kullanımı olarak dahilindedir (141).

Tenoksikam: Güçlü siklooksijenaz inhibisyonu sağlayan tenoksikam bir oksikam türevidir. Farmakolojik etkileri piroksikama benzer. Tek farkı eliminasyon yarılanma ömrü piroksikamdan daha uzundur (60–70 saat). Günde tek doz kullanımı mümkündür.

## 9. COX–2 Selektif İnhibitörleri

Bu grup içinde meloksikam, nimesulid, rofekoksib ve selokoksib vardır.

Meloksikam: Yeni bir enolik asit türevi olarak çıkarılan bu ilacın selektif COX–2 inhibisyonu yaptığı bazı araştırmalarda gösterilmektedir (142). Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 20 saattir. Rektal veya intramuskuler kullanımı da mümkündür. Hastalar tarafından iyi tolere edilir (143).

Nimesulid: Sulfonanilid grubu içermesi nedeniyle diğer enol ve karboksil grupları ihtiva eden NSAİ ilaçlardan farklıdır. Selektif COX–2 inhibitörüdür (144). Nimesulidin COX–2 inhibisyonu doza bağımlıdır. Doz arttıkça COX–2 selektivitesi azalır daha çok COX–1 inhibisyonu oluşur (144). Ayrıca prostaglandin sentezi inhibisyonundan farklı

olarak oksijen radikallerinin oluşumunu ve myeloperoksidaz enziminin serbestleşmesini de inhibe etmektedir (145). Bununla paralel olarak nimesulidin beyinde de oksijen kökenli serbest radikallerini azalttığı bildirilmiştir (146).

Yan etkileri diğer NSAİ ilaçlar ile benzerlik göstermektedir. Ancak gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu üzerinde durulmaktadır. Hatta steroidlerle beraber nimesulid verilmesi steroidlerin mide dokusuna olan hasarını bile önlemektedir (147).

Son yıllarda spesifik olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar diğer nonsteroidal antiinflamatuvarlar gibi analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretiklerdir (148, 149). Bu ilaçların analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin diğer NSAİ ilaçlar kadar olduğu ancak Tromboksan A2' yi inhibe etmedikleri için trombosit fonksiyonlarını, platelet agregasyonunu ve kanama zamanını etkilemedikleri araştırmalarda gösterilmektedir (150).

#### *Rofekoksib ve Selokoksib;*

Bu ilaçlar COX-2' yi nimesulid ve meloksikama göre yüzlerce kat daha fazla inhibe ederler (116).

Yiyeceklerle etkileşimleri minimaldir. Gastrointestinal emilimi tama yakındır. Yarı ömürleri uzun olduğu için günlük tek doz yeterlidir. Karaciğerde sitozolik enzimlerle inaktive edildiği için ilaç etkileşiminin az olması en önemli avantajlarından biridir. İlacın % 72' si idrarla, % 14' ü feçes yoluyla atılır (51). Akut ağrı ve primer dismenorede yüksek doz önerilirken, romatoid artrit ve osteoartrozda düşük doz kullanımı önerilmekte olup etkisi naproksen sodyumla eşdeğerdir. Yapılan çalışmalar spesifik COX-2 inhibitörü olan rofekoksib ve selekoksibin aspirin gibi kolon kanserini önlemede etkin olduğunu bu nedenle profilaktik olarak kullanılmasının yarar sağlayabileceğini göstermiştir (151). Diğer yeni bir gelişme ise bu ilaçların Alzheimer hastalığının gelişmesini ve ilerlemesini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (152). COX-2' lerin kardiyovasküler sisteme olan etkileri yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. İlk olarak bu ilaçların kan basıncını yükselttiği gösterilmiş olup, bu etki

selekoksib kullanan hastalarda rofekoksib kullananlara göre daha az görülmektedir (153). Vasküler endotelde PGI2 sentezi ağırlıklı olarak COX-2 üzerinden olmaktadır ve bu etki özellikle endotel hücrelerinde çeşitli inflamatuvar olaylar sonucu artış göstermektedir (154). Yapılan çalışmalar kalpte geç faz iskemik hasarda COX-2 mediatörlerinin koruyucu etkili olduğunu göstermiştir (155). Teorik olarak vasküler endotelde COX-2 enzimi üzerinden olan PGI2 sentezinin koksibler ile inhibe edilmesi, buna karşın trombositlerde tromboksan üretiminin COX-1 üzerinden devam etmesi koksiblerin özellikle trombojenik açıdan önemli bir risk taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin klinik anlamı yapılan prospektif ve retrospektif çalışmalarda halen incelenmektedir (156).

### **2.3 Kalsiyum Kanal Blokörleri**

Kalsiyum canlı organizmada sayılamayacak kadar çok yapısal ve fizyolojik görevler üstlenmiş olup uyarılabilir hücreler başta olmak üzere birçok hücre fonksiyonunun sürmesi için olmazsa olmaz bir iyonudur (157, 158). Bu iyonun plazmadaki konsantrasyonu oldukça sabit olup 8.5-10.4 mg/dl arası gibi dar bir aralıkta değişerek üç fraksiyon şeklinde bulunur (158, 159). Kalsiyumun yaklaşık % 41' i plazma proteinleriyle birleşmiş olarak, % 50' si iyonize durumda, % 9 kadarı da iyonize olmayan bir durumda bağlanmış şekilde bulunur. Hücre dışında bulunan kalsiyum hücre içinde bulunan miktardan yaklaşık 10000 kat daha fazla yoğunlukta bulunur. Çok düşük konsantrasyonlarda olan hücre içi kalsiyum ya sitoplazmada serbest halde ya da hücre içi organellerde bağlanmış bir şekilde bulunmaktadır (159, 160, 161).

Konumuz gereğince kalsiyum iyonunun inflamasyondaki rolüne bakacak olursak inflamasyonun kimyasal mediatörlerinin sentez ve salınımında da önemli roller üstlendiğini görürüz (6, 162, 163). Yapılan deneysel çalışmalar kalsiyum iyonunun dokularda azaltılması ile ağrı ve inflamasyonun azaldığı bunun aksine kalsiyum iyonunun dokularda artırılması ile ağrının ve inflamasyonun arttığı gösterilmiştir (11, 164). Bu çalışmalardan yola çıkarak kalsiyum iyonunun sıçanlara intradermal olarak enjekte edilmesi ile deneysel olarak inflamasyon oluşturulmuştur (162). Kalsiyum iyonunun inflamasyondaki rolünü gösteren bir başka kanıt ise PNL' lerin aktif hale

gelmesiyle artan hücre içi kalsiyumun hücre içi kontraktıl elamanlarını aktif hale getirerek PNL'lerin hareketlilik kazanmasını sağlaması ve PNL'ler içinde bulunan süperoksit anyonu lizozomal enzim ve PAF sekresyonunu artırmasıdır (20, 161, 165, 166). Bilindiği gibi inflamasyonun en önemli mediatörleri araşidonik asit metabolitleridir. Membran fosfolipitlerinden araşidonik asit sentezlenmesini gerçekleştiren fosfolipaz A2 enziminin de aktivasyonu için kalsiyum iyonları gerekmektedir (11, 167). Ayrıca inflamasyondaki diğer önemli mediatörlerden olan nitrik oksidin sentezlenmesinden sorumlu olan NOS (nitrik oksit sentaz) enziminin aktivitesi intrasellüler kalsiyum iyonunun artmasına bağlıdır (64, 167).

Kalsiyum kanal blokörlerinin en önemli özelliği voltaja bağımlı kalsiyum kanal proteini veya oligomerik kompleksi üzerinde kendilerine özgü reseptörlere yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak kalsiyum kanalları açık hale geldiğinde, yüklü kalsiyum iyonlarının içe akışını inhibe etmeleridir (160). Bu etkiyle damar düz kası ve miyokard hücrelerine  $Ca^{+2}$  girişini azaltır ve böylece sitosolik  $Ca^{+2}$  düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ikili ilişkisini bozarlar, sonuçta vasodilatasyon ve negatif inotropik etki meydana gelir (168). Kalsiyum kanal blokörlerinin düz kas hücreesindeki etkisi venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır (169). Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokörlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır (170). Bu ilaçlardan fenilalkilamin ve benzotiazepin grubunda olanlar kalp hızını ve ritmini etkileyebilirler. Dihidropiridin grubunda olanlar ise kalp debisini arttırabilirler.

### **Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Kullanıldığı Yerler**

Anjina Pectoris: Kalsiyum kanal blokörlerinin tipik kullanım endikasyonu anjina pektorisdir. Kalsiyum kanal blokörleri damar düz kas hücreesindeki L tipi kanalları bloke ederek kalsiyum iyonunun hücreye geçişini engelleyerek koroner vazodilatasyon oluştururlar (171). Kalsiyum kanal blokörleri ile oluşan koroner vazodilatasyon kişinin iskemik atak geçirmesini önlemekle kalmayıp, aynı zamanda anjinal ağrıyı da azaltır (170).

Hipertansiyon: Bu ilaçlar çok iyi birer antihipertansiftir. Diabetik hipertansif hastalarda güvenliği ve etkisi bakımından son yıllarda ilk tercih ilaç haline gelmişlerdir (170).

Supra Ventriküler Taşikardi: Verapamil ve diltiazem AV (atrioventriküler) nodu inhibe ederek bu etkiyi gösterirler.

Postinfarkt Korunma: Postinfarkt dönem öncesinde sol ventrikül yetmezliği olmayanlarda hem verapamil, hem de diltiazemin koruyucu etkileri mevcutken, nifedipinde bu söz konusu değildir.

Bu kullanım yerlerinden başka raynaud fenomeninde, progresif sistemik sklerozda, periferel vasküler hasatalıkta, kronik renal yetmezlikte, akut renal yetmezlikte, Conn sendromunda, primer pulmoner hipertansiyonda, ekzersiz orijinli astımda, sol ventrikül diastolik kalp yetmezliğinde, akalazyada ve migrende kullanılmaktadırlar (2, 3, 5, 170, 172, 173, 174 ).

### **Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Yan Etkileri**

Son yıllarda yan etkileri bakımından üzerinde en çok tartışılan ilaç grubudur. Çünkü kalsiyum kanal blokörleri, kimyasal olarak heterojenite gösterdiklerinden etkilerinde de farklılıklar görülür. İlaçların kısa veya uzun etkili, dihidropiridin veya non-dihidropiridin oluşundan kaynaklanan farklı yan etkileri vardır. Vazodilatasyon, negatif inotropik etki, ileti bozuklukları, gastrointestinal etkiler, metabolik etkiler ve ilaçlarla olan etkileşimleri global yan etki profilini meydana getirir. Vazodilatasyon ve onun sonucuna bağlı klinik bulgular yaklaşık olguların % 10–20' sinde hakimdir. Baş ağrısı, yüzde kızarıklık, baş dönmesi, sıcaklık basması, göz ağrısı, kulak çınlaması, bazen bulantı kusma, özellikle verapamil kullananlarda konstipasyon, ileti bozuklukları, bradikardi, ayak bileği ödemi, hipotansiyon, sedasyon, diş eti hipertrofisi, bazı cilt döküntüleri, kas krampları, miyaljiler ve hipokalemi bu grup ilaçların yan etkilerinin genel klinik bulgularıdır (175, 176). Son yıllarda yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda kalsiyum kanal blokörlerinin yaşlı hastalarda kullanılmasının Alzheimer hastalık riskini

artırdıkları gösterilmiştir (177). Kısa etkili kalsiyum antagonistlerine bağlı yan etki profilinin sakıncaları göz önünde bulundurularak uzun etkililer tercih edilmelidir (160, 178, 179).

### **Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Sınıflandırılması**

A-Selektif olanlar

a-Dihidropiridinler (nifedipin, nikardipin, nitrendipin, amlodipin, nizoldipin, isradipin, lasidipin, felodipin, nimodipin)

b- Fenilalkilaminler (verapamil, gallopamil)

c- Benzotiazepin (diltiazem)

B- Non - selektif olanlar

a-Flunarizin

b- Sinnarizin

c- Prenilamin

d- Perheksilin.

**Dihidropiridin Türevleri (DHP):** Değişik derecelerde vasküler selektif özellik göstererek vasküler düz kas üzerine miyokardiumdan daha fazla inhibitör etki yaparlar. Nifedipin DHP' lerin protitipidir. Birbirleri arasında majör ayırıcı faktör etki süresi ve vasküler selektifite derecesidir. DHP' lerin esas ortak etkileri ise arteriol dilatasyondur (169).

**Nifedipin:** Ağır hipertansiyonun, prinzmetal varyant anjinanın, raynaud fenomeni ve arteriyel vazokonstriksiyonla oluşan diğer sendromların tedavisinde oldukça başarılıdır. Maksimum kan seviyesine 20-45 dakikada ulaşır. Bu ilaçların tamamı karaciğerde metabolize olur ve ilacın % 70-80'i böbreklerden atılır (169). Damar düz kası membranlarında esas olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek vazodilatasyona neden olur. Lasidipin gibi trombosit agregasyonunu azaltır (180). Verapamile göre vazodilatatör etkisi yüksek, kalp üzerine etkisi düşüktür. Nifedipin tedavinin başlangıcında daha belirgin olmak üzere natriüretik ve diüretik etki gösterir. Bu etki esas olarak tübüler sodyum transportunun inhibisyonuna bağlıdır. Nifedipin kronik stabil anjinada, hipertansiyonda, hipertrofik kardiomyopatide, kronik hipertansif

kalp yetmezliğinde aort yetmezliğinde, primer pulmoner hipertansiyonda kullanılmaktadır (160, 172). Kalbe olan etkileri oldukça düşük olduğundan rahatlıkla beta blokör veya nitratlarla beraber kullanılabilir (160, 181). Yan etkileri diğer DHP türevlerine benzemekle beraber farklı olarak submandibular tükürük bezlerinin fonksiyonlarını bozduğu, tükürük salgısını azalttığı gösterilmiştir (176).

**Nitrendipin:** Vazoselektiftir. Orta derecede etki süresi olan bir ilaçtır. Yaşlılarda etkilidir. Hipertansiyon tedavisinde tek başına rahatlıkla kullanılabilir. Nikardipin gibi başlangıçta natriüretik-diüretik etki gösterir. Atenolol ile beraber kullanıldığında kan basıncını çok iyi bir şekilde düşürerek hipertansiyona bağlı gelişen organ hasarlarını azalttığı gösterilmiştir (182).

**Nikardipin:** Nikardipin nifedipinle pek çok benzerlikler taşır. Nifedipine göre daha az negatif inotropik etkilidir. Bu nedenle sol ventrikülün kontraktilesini ve diastolde gevşemesini nifedipin gibi azaltmaz. Konjestif kalp yetmezliğinde rahatlıkla kullanılabilir. Arteriyol düz kası üzerinde daha fazla etkisi vardır (182). Antihipertansif etki yanında antianginal etkisi de vardır. Doza bağlı olarak sistemik vasküler direnci ve kan basıncını düşürür, kardiyak outputu artırır (4). Kalbin iletim sistemi ve elektrofizyolojik parametreler üzerinde belirgin bir depresan etkisi yoktur. İşığa sensitivitesi olmadan suda çözünür olması İV uygulamasını sağlamıştır. İV uygulama avantajı, kardiyak bypass ve kardiyak kateterizasyon sırasında oluşan pre ve post koroner arter vazokonstriksiyonunu azaltarak hastalarda mortalite ve morbiditeyi oldukça azaltmasıdır (183). Tedavi dozu günde 3'e bölünerek verilir. Yan etkileri diğer DHP türevlerine benzemekle beraber gingival hiperplazi oluşturma insidansı diğer DHP türevlerinden daha siktir (175).

**Nisoldipin:** Yavaş kalsiyum kanalları için oldukça spesifiktir. Nisoldipinin vazodilatör etkisinin nifedipinden 20 kat daha fazla olduğu öne sürülmüştür. Oldukça vasküler selektiftir (178). Bu nedenle diğer DHP türevlerine göre daha fazla koroner ve periferik vazodilatasyon yapar. Yapmış olduğu bu koroner vazodilatasyon nedeniyle miyokardın oksijen gereksimini çok iyi bir şekilde karşılar ve iskemik postinfarkt sol



ventrikül disfonksiyonunda kullanılır (171, 178). Uzun süre kullanıldığında reversible gingival hiperplazi yapar (160).

**Amlodipin:** En spesifik avantajı yavaş etkili ve uzun aktivite süresi olmasıdır. Uzun yarı ömrü nedeniyle kronik kullanımda plazma seviyesi yükselir. Eliminasyon yarı ömrü 35–48 saattir. Kronik kullanımda plazma seviyesi yükselir (183). Günlük dozu 5–10 mg/gün olup bu dozlarda vazodilatatör etkileri çok azdır (171, 183, 184). İskemik epizodlarda, amlodipinin 10 mg' ı ST değişikliğini ve semptomatik anjinayı azaltır (171). Prinzmetal anjinada amlodipin, semptomları ve ST değişikliklerini azaltır. Hipertansiyon tedavisinde kullanılırken kan noradrenalin seviyelerini yükselterek refleks sempatik aktivasyon oluşturabilir (184). Yapılan klinik çalışmalar amlodipinin ayrıca antiaterojenik etkisinin de olduğunu, bu nedenle tansiyonu düşürmekle kalmayıp aterom plaklarının gelişim ve büyümesini de önleyerek hipertansiyon ve aterosklerozise bağlı gelişen birçok komplikasyonu gelişmeden önlediği gösterilmiştir (185, 186). Antiaterojenik etkisini vasküler endotelde bulunan aterom plaklarında oluşan inflamasyonu nitrik oksid sentaz inhibisyonu ile azalttığı ve/veya durdurduğu yapılan hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (186). Ayrıca yapılan son çalışmalarda amlodipinin kanser tedavisinde kullanılan epidermal büyüme faktör reseptör (EDRF) aktivasyonunu sağlayan EDRF kinazın fosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş olup kanserli ve aynı zamanda hipertansiyonlu hastalarda kullanımının çok önemli faydalar sağlayacağı söylenmektedir (187). Bunu destekleyen bir başka çalışmada ise amlodipinin epidermoid karsinomanın büyüme ve gelişmesini *invivo* ve *invitro* ortamda durdurduğu gösterilmiştir (188). En önemli yan etkisi hastaların yaklaşık % 10' da görülen periferik ödemdir. Verapamille karşılaştırıldığında ödem daha sık, konstipasyon daha azdır (175). Diltiazemle karşılaştırıldığında halsizlik daha sıktır (175).

**Lasidipin:** Üçüncü kuşak DHP türevi kalsiyum antagonistidir (189). Etkisi yavaş ortaya çıkar. Uzun etki sürelidir (190). Bu nedenle diğer kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımına bağlı olarak gelişen refleks taşikardi sıklığı oldukça azdır. Lasidipin ayrıca, 24 saatlik dönemdeki maksimum ve minimum antihipertansif etki arasındaki farkı da çok azaltır ve böylece gündüz ve gece saatleri arasındaki kan basıncı

kontrolünü optimal düzeye çıkartır (173, 174). Lasidipin yüksek oranda vazoselektiftir. Yaygın olarak hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Antihipertansif etkisine ek olarak hipertansiyona bağlı gelişen sol ventrikül hipertrofisini azalttığı, miyokardial kan akımını artırdığı da gösterilmiştir (191). Bu son etkiyi kardiyak outputu artırarak, sistolik ve diastolik kardiyak rezervleri eski haline getirerek oluşturur (191). Nikardipinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada amlodipinin hipertansiyonu önlemede nikardipinden daha etkili olduğu gösterilmiş olup yan etki profili bakımından da daha güvenli olduğu bulunmuştur (192). Sıçanda kardiyodepresan etkilerini hipotansif dozun 54 kat üzerinde gösterirken, verapamil ve diltiazemde kardiyodepresan etki hipotansif dozların yalnızca 3-6 katında ortaya çıkmaktadır. Şaşırtıcı bir bulgu olarak, amlodipin de bir dihidropiridin olduğu halde, lasidipinden ziyade dihidropiridin olmayan öteki iki bileşiğe yakın non-selektif bir profili vardır. Lasidipinin koroner sistemde belirgin bir gevşetici etkisi vardır (171). İzole organ preparatlarında ve hayvan modellerinde gerçekleştirilen sayısız deneyde de gösterilmiş olduğu gibi, bu etki periferik arteriyollerde daha güçlü olmaktadır. Lasidipinin koroner dolaşım üzerindeki yararlı etkileri, birkaç hafta süreyle standart antihipertansif dozlarda tedavi edilen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda doğrulanmıştır. Ayrıca lasidipin üç potansiyel doku koruyucu özellik gösterir. ilki hipertansif hastalarda adenozin difosfatın uyardığı trombosit agregasyonunu azaltır, ikinci olarak sıçan kortikal membranlarında öteki kalsiyum antagonistlerinden daha güçlü bir antioksidan etki gösterir, son olarak yine öteki kalsiyum antagonistlerinininkinden daha güçlü antiaterojenik bir etkisi vardır. Lasidipinin bu etkilerinden farklı olarak internal anal sfinkterdeki artmış basıncı azaltarak anal fissürde de kullanılmaktadır (193). Lasidipinin en sık görülen yan etkileri DHP' lerin tipik yan etkileri olan tibial ödem, baş ağrısı, yüzde kızarma, palpasyonlar ve baş dönmesidir (173, 174). Bu yan etkiler diğer kalsiyum kanal blokerlerine göre oldukça düşük olup tolerabilitesi oldukça yüksek bir ilaçtır (194).

**Nimodipin:** DHP türevidir. Çok fazla lipofilik olduğu için beyine rahatlıkla geçer. Nimodipin ilk 96 saat içinde kullanıldığında subaraknoid kanamanın komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olur (195). Tedaviye mümkün olduğunca hızlı başlayarak 5 gün boyunca kullanılmalıdır. Yapılan çalışmalarda nimodipinin bu etkisinin subaraknoid kanamada beyin oksijenlenmesini artırarak gösterdiği

söylenmektedir (196). Diğer bir çalışmada ise nimodipinin subaraknoid kanama sonrasında oluşan arteriyel vazospazmında intraarteriyel verilmesi vazospazmı çözerek birçok komplikasyonun oluşmasını önlediği gösterilmiştir (197). Migrende (serebroselektif) ise nimodipin verapamil ve nifedipin kadar etkindir. Fakat yan etkileri daha azdır (198). En belirgin yan etkisi hipotansiyondur.

**Felodipin:** Nitro grubu içermeyen ve amlodipinden farklı olarak nötral ve lipofilik olan bir DHP türevidir. Günde bir kez kullanılır. Çok fazla vazoselektif özellik gösterdiği için konjestif kalp yetmezliği tedavisinde diğerlerine tercih edilir. Hipertansiyonun monoterapisinde nifedipin kadar etkindir. Teofilinle kullanıldığında bu ilacın kan konsantrasyonunu artırarak toksisiteye yol açabilir (175).

**İsradipin:** DHP türevidir. Eliminasyon yarılanma ömrü 8-10 saat olup karaciğerde metabolize edilir. Güçlü vazoselektivite gösterir. Kalp ritmi ve kasılması üzerine etkisi çok azdır. En önemli etkisi damar düz kaslarına olup koroner, serebral ve periferik damarları gevşetir. Deneysel olarak antiaterojenik etkisi iyi test edilmiştir. Hipertansiyon tedavisinde tek başına kullanılabilir. Tekrarlayan dozlarda natriürez ve diürez yapar. Yan etkileri ayak bileği ödeminin beklenenden daha az olması dışında diğer DHP' lerle benzerlik gösterir.

**Verapamil:** 1963 yılından beri kullanılan fenilalkilamin türevi olan verapamil çok geniş klinik ve deneysel çalışmaların yapıldığı kalsiyum antagonistlerindedir (178). Diğer kalsiyum kanal blokörlerinden en önemli farkı; nodal doku üzerinden etkili olması nedeniyle supraventriküler taşikardilerde etkili bir tedavi sağlamalarıdır. Negatif inotrop etkisi vardır. AV ritmini yavaşlatır (181, 199). Ayrıca miyokardial kontraksiyonu diğerlerine göre daha fazla inhibe eder. Sinüs hızını düşürür. Verapamil kronik stabil anjinalarda afterload'u düşürmesi ve hafif negatif inotropik etkili olması nedeniyle kullanılır (199). Vazodilatasyon etkisi nedeniyle cluster tipi baş ağrısı çeken hastalarda profilaktik amaçla kullanılır. Bu tür baş ağrısının sıklık ve sayısını azalttığı gösterilmiştir (200). Verapamilin yukarıdaki etkilerinin dışında yapılan deneysel çalışmalar histaminle indüklenen gastrik lezyonları da önlediğini göstermiştir. (201).

Oral dozların tamamına yakını absorpsiyon olmasına rağmen, oral biyoyararlanım yalnızca % 10-20' dir (160).

**Diltiazem:** Benzotiazepin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Mide barsak kanalından düşük oranda absorbe edilir. Nifedipin ve verapamilden farklı olarak diltiazemin yalnızca % 35' i böbrekler yoluyla atılır. Günde 4 kez kullanılır. Klinik pratikte diltiazem ve verapamil benzer tedavi spektrumu ve kontrendikasyonları nedeniyle non-DHP' ler ya da kalp hızını azaltan ajanlar olarak sınıflandırılırlar. Her iki ajanda AV nod üzerinde frekansa bağlı inhibisyon yaparlar. Klinik izlenimler diltiazemin sinüs nodunda verapamilden daha etkin olduğu ve kalp hızını daha fazla düşürdüğü yönündedir. Akut miyokard infarktüsü geçirmiş insanlarda uzun süre kullanılmasının kardiyoprotektif etkinlik gösterdiği ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Diltiazem kronik stabil efor anjinasında, Prinzmetal varyant anjinada, hipertansiyonda, supraventriküler taşiaritmilerde ve kronik atriyal fibrilasyonda kullanılmaktadır. Son olarak hipertrofik kardiomyopatili kişilerde diltiazem kullanılması sol ventrikül diastolik dolma zamanını kısaltarak klinik iyileşme sağlamıştır (202). Yapılan son deneysel çalışmalar diltiazemin antitüssif etkisinin de olduğunu göstermiştir (203).

**Flunarizin:** Farmakolojik etki profili sinarizine benzemekle beraber sinarizinden daha lipofiliktir. Eliminasyon yarılanma ömrü çok uzundur (17 gün). Esas kullanım alanı klasik migren ve cluster baş ağrısının profilaktik tedavisidir. Yapılan çalışmalarda antikönvülsan etkinliğinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca vertebrobaziler arter yetmezliğine, Meniere hastalığına ve diğer vestibüler olaylara bağlı vertigoları düzeltebilir. Yan etkisi sinarizinkine benzer (160, 177, 179).

## 2.4 Adrenal Bez ve Hormonları

Her iki böbreğin üst kısmında retroperitoneal yerleşime sahip yağ dokusu içine gömülü olarak bulunan, işlevsel olarak iki farklı bölümden oluşan, her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan böbrek üstü bezleri fibröz bir kapsülle sarılı olup, kolaylıkla

böbreklerden ayrılabilir (204, 205). Bez iki farklı kısımdan oluşmakta olup, % 90' ını oluşturan bir korteks kısmı ürogenital kabartıdan gelişir ve mezoderm menşelidir. Korteksin sardığı medulla kısmı ise nöroektodermden gelişir (205). İnsanda sürrenal bezin korteks ve medullası anatomik olarak birbirleriyle devam etmekle beraber, bu iki bölge salgı tipleri ve fonksiyonlarına bağlı olarak iki ayrı organ niteliği taşımaktadır. İlginç olarak, adrenal bezler fetusta oldukça büyük olduğu halde erişkinde küçük bir yapı olarak kalmaktadır, bu da bu bezlerin fetal hayatta da önemli rollerinin olduğunu düşündürmektedir (205). Sürrenal bezler vücudun homeostazında çok önemli rol alırlar.

Adrenal korteks hem yapı hem de fonksiyonel olarak farklılıklar gösteren üç ana katmandan oluşur. Bunlar dıştan içe doğru;

Zona glomeruloza,

Zona fasikulata,

Zona retikularis katmanlarıdır (204, 205).

*Zona glomeruloza* adını alan dış bölüm yuvarlak hücre bölümlerinden oluşmuş olup su ve tuz metabolizmasını kontrol eden mineralokortikoid sentez ve salınımından sorumlu katmandır ve bezin toplam hacminin % 15' ini oluşturur. En önemli hormonu aldosterondur. İnsanda kortizol yapımı için gerekli 17-hidroksilaz *zona glomeruloz*ada bulunmaz. *Zona fasikulata* bezin toplam hacminin % 65' ini oluşturup, esas olarak karbonhidrat metabolizmasına etki eden glukokortikoidlerin yapıldığı yerdir. *Zona retikularis* ise, bezin toplam hacminin % 7' sini oluşturur. Androjenlerin sentez ve salınımından sorumlu katmandır.

Böbreküstü bezi A. Phrenica İnférieur (aorta) ve A. Renalis' den menşeyini alan çok sayıda küçük arter tarafından beslenir (204, 205). Sinirsel kontrolü ise, Plexus Suprarenalis ve Nervus Vagus tarafından yapılır. Her bir bezden tek bir ven çıkar (V. Suprarenalis) ve venöz kanı solda V. Renalis' e, sağda Vena Cava İnférieur' a taşır (205).

## **Adrenal Korteks Hormonları**

Korteksten sentezlenip salınan steroid hormonlardan en önemlileri kortizol, kortikosteron, aldosteron, deoksikortikosteron, kortizon ve androjenler olup ana kaynağı kolesteroldür (206). Bu hormonlardan en potent olan kortizoldür (207). Adrenalektomize hayvanlarda mineralokortikoid, hayatı kurtarmakla birlikte hayvan gene de normalden farklıdır. Protein, karbonhidrat ve yağ tüketimi bozuktur. Hayvanlar her çeşit strese direnç gösteremezken, en ufak bir enfeksiyon dahi ölümlerine yol açmaktadır. Bu deneyim, adrenal korteks hormonlarının metabolizmadaki önemini ve farklı etkilerini gün yüzüne çıkartmıştır (208).

Adrenal korteks hormonlarının salınımı hipofiz ön lobundan salınan adrenokortikotropik hormonun (ACTH) kontrolü altındadır (209). Hipotalamustan çıkan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ön hipofizden ACTH salınımını stimüle eder (210). ACTH adrenal korteksi, özellikle de zona fasikulata ve zona retikularisi aktive ederek glukokortikoid oluşumunu ve salınımını sağlar. Spontan ACTH salınımı, sabah erken saatlerde maksimal seviyeye ulaşarak metabolizmayı güne hazırlarken, gece saatlerinde salınım minimuma iner. ACTH' nın bu yükselmesi, serum kortizol ve kortizon seviyesini, sabah 7' de en yüksek seviyesine ulaştırırken, akşam 8' den sonra en düşük seviyeye indirir. Buda göstermiştir ki; adrenal korteks hormonları sirkadian ritimle salgılanmaktadır (211). Ayrıca, ciddi enfeksiyon, travma, yanık ve her çeşit cerrahi operasyonlar esnasında oluşan stres sırasında salınan adrenalin, ACTH salınımını stimüle ederek, glukokortikoid salınımı ile vücut savunma mekanizmalarını destekler, boşalmış olan enerji depolarının da doldurulmasını sağlar (212, 213).

## **Kortizolün Etkileri**

Glukozun periferik kullanımını bloke ederek hipoglisemiye neden olur. Karaciğerde proteinlerden glikoz yapımını uyararak (glikoneogenesis) tükenmiş olan glikojeni artırıp yeniler. Bu etkiyi karaciğerdeki glikoneogenesis için gerekli tüm enzimleri artırarak ve ekstrahepatik dokulardan özellikle kaslardan amino asitleri metabolize ederek oluşturur. Bunu yaparken doku proteinlerinden amino asit mobilizasyonuna neden olduğundan protein katabolizması yaratarak hiperaminoasidemi

oluşturur (214). Vücutta amino asit seviyesini düşürürken karaciğerde amino asit seviyesini artırır. Hem glukoneogenezisin artması hem de hücrelerin glikoz kullanımlarının azalması kan glukoz seviyesini artırarak adrenal diabet oluşturur. Yağ metabolizması üzerine etkileri protein metabolizması üzerine etkilerine benzerlik gösterir. Dokularda yağ asit metabolizmasını artırarak plazma serbest yağ asit seviyesini artırır. Aşırı kortizol salınımı yağı vücudun göğüs ve baş bölgesinde depolattırırken ekstremitelelerdeki yağ depolarını boşaltır. Buna *sentripedal obesite* denir. Kortizolün antiinflamatuvar etkileri karışıktır. İnflamasyon gelişmiş bir şahsa kortizol verildiği zaman, inflamasyon erken dönemde bloke olur ve iyileşme hızlanır.

Bu etkilerini;

1. Prostaglandin sentezinin inhibisyonu ile proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve  $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-6 vs. ) üretimini durdurarak (215, 216),
2. Lizozomal membranları stabilize ederek,
3. Kapiller permabiliteyi azaltarak (lökositlerin inflamatuvar bölgeye göçünü azaltıp),
4. Histaminin vasodilatör etkisini antagonize ederek ve küçük damarların katekolaminlere karşı vasokonstriktif cevabını kolaylaştırarak,
5. T lenfositleri süprese ederek, eozinofil sayısını azaltarak (217),
6. Lökositlerin fagositoz gücünü azaltarak,
7. NO sentaz, siklooksijenaz ve fosfolipaz A2' nin sentezini baskılayarak gösterir (209, 212).

### **Mineralokortikoidler**

En önemlisi aldosterondur. Aldosteron tek başına toplam mineralokortikoid aktivitenin % 95' ini üstlenir. Aldosteron böbrek tubulus çeperinde sodyum ve potasyum transportunu sağlayan en önemli rolü yanında, hidrojen iyonlarının transportunda da etkilidir. Aldosteron aynı zamanda tükrük kanalları, GIS ve ter bezlerinde de etkilidir. Aldosteronun homeostazisteki en önemli görevi extrasellüler sıvı hacmini artırmasına dayanır. Aldosteronun artması sodyum iyon konsantrasyonunu çok az artırsa da extrasellüler sıvı hacmini oldukça artırır. Aldosteron distal tübül, toplayıcı tübüller ve toplayıcı kanallarda sodyumun absorpsiyonunu artırırken, eş zamanlı potasyumu atar. Plasma aldosteron konsantrasyonunun yükselmesi, idrar oluşumunu tamamen kesebilir (208).

### **Adrenal Androjenler**

Adrenal bezlerden salgılanan birçok seks hormonu bulunmaktadır. Bunların içinde en önemlisi; dehidroepiandrosterondur (DHAE) (218). Bu bileşik üretilen androjenlerin öncüsü olup androjenik etkisi zayıftır. DHAE idrarla atılan 17-ketosteroidlerin temel öncü maddesidir (207). Adrenal orijinli androjenlerin etkileri oldukça zayıftır. Bu androjenler erkeklerde ikincil seks karakterlerin oluşumuna (ses kalınlaşması, kıllanma) kadınlarda ise virilizme neden olur (219).

### **Adrenal Medulla Hormonları**

Adrenal medulladan salgılanan ana hormanlar norepinefrin ve epinefrin olup, ortalama olarak sekresyonun % 80' i epinefrin, % 20' si norepinefrindir (220). Bu ketakolaminlerin temel görevi vücudu olabilecek psikojenik veya fiziksel strese saniyeler içinde hazır hale getirmektir (218). Katekolaminler biyolojik etkilerini hedef hücre membranında kendilerine özgün reseptörleri ile birleşerek ortaya koymaktadır. Bu hormonların etkileri birleştikleri reseptörler aracılığıyla dokudan dokuya farklılıklar göstermektedir (218).

### **Biyolojik Etkileri**

Fiziksel aktivite, aşırı soğuk, korku, heyecan, hipoglisemi ve çeşitli stres durumlarında dolaşıma norepinefrin salgılanır. Norepinefrin salgılanması ile tüm damarlarda vazokonstriksiyon, göz pupillarında genişleme, kalp aktivitesinde artma, gastrointestinal kanalda inhibisyon ve enerji sağlayan maddelerin kana geçişini birkaç dakika gibi kısa süre devam eden kontrolünü sağlar (220, 221).

### **Katekolaminlerin Metabolik Etkileri**

Katekolaminler, glikojen ve trigliseritlerin yıkımını indükleyerek kana glukoz ve serbest yağ asitlerinin geçişini artırır (220). Katekolaminler kan basıncını yükseltir çünkü periferik direnci artırır. Katekolaminler özellikle de epinefrin kalp kası kasılmasını artırır. Kalp debisini yükseltir (220). Düz kaslar üzerine etkileri değişken



olup sindirim sistemi, uterus ve mesane kaslarında gevşemeye yol açarken mide ve mesane sfinkterlerinde kasılmaya neden olur. Pulmoner vasküler kaslarda gevşemeye yol açarak kanın oksijenlenmesini artırır (220, 221).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1. Hayvanlar**

Bu çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesindeki deneysel hayvan laboratuvarından temin edilen ve ağırlıkları 200-215 gram arasında değişen toplam 84 adet Albino Wistar erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22<sup>o</sup>c) barındırıldı ve beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamaları Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 14 Haziran 2004 tarih ve 98 sayılı yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

#### **3.2. Kimyasal maddeler**

Çalışmamızda kullanılan amlodipin, lasidipin, nikardipin, diklofenak sodyum ve tiopental sodyum sigmadan temin edildi.

#### **3.3. İntakt Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan İnflamasyon Modeli**

Deneyin bu serisinde amlodipin, lasidipin ve nikardipinin antiinflamatuvar etkileri karrageninle oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırıldı (14). Hayvan gruplarına adı geçen ilaçlar sırası ile 5 ve 10 mg/kg dozlarda sonda ile per oral yoldan uygulandı. İlaçların antiinflamatuvar etki güçleri aynı yoldan 10 mg/kg dozda uygulanan diklofenak sodyumla karşılaştırıldı. Kontrol grubuna ise aynı hacimde çözücü olarak distile su verildi. İlaçlar verildikten bir saat sonra bütün sıçanların ayak pençesine 0.1 ml % 1'lik karragenin enjekte edildi. Karragenin enjekte edilmeden önce hayvanların ayak hacimleri diz eklemine kadar pletismometrede ölçüldü. Karrageninin oluşturduğu inflamasyonlu pençe hacim artışı (pençe ödemi), her saat başı beş kez ölçüldü.

İlaçların antiinflamatuvar etkileri kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak tespit edildi.

### **3.4. Adrenalektomili Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan İnflamasyon Modeli**

Deneyin bu serisinde intakt sıçanlarda karragenin inflamasyon modelinde en etkili bulunan nikardipinin antiinflamatuvar etkisi adrenalektomili sıçanlarda karragenin testinde incelendi. Bu metodun tatbiki için 25 mg/kg ketamin anestezisi altında sıçanların böbrek üstü bezleri çıkartıldı (18). Ameliyat sonrası sıçanlar 7 gün boyunca su yerine % 1'lik sodyum klorür solusyonu ve pellet yemi ile beslendiler. 8. gün hayvanların bir grubuna nikardipin 10 mg/kg, diğer bir grubuna ise diklofenak sodyum 25 mg/kg dozda peroral yoldan uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara ise aynı hacimde distile su aynı yoldan verildi. İlaçlar verildikten bir saat sonra tüm sıçanların ayak pençesine 0.1 ml % 1'lik karragenin enjekte edildi ve yukarıda belirtilen prosedür uygulanarak ilaçların antiinflamatuvar etkileri tespit edildi.

### **3.5. Cotton Pellet Granüloma Testi**

Bu deneyde nikardipin ve diklofenak sodyumun inflamasyonun proliferasyon fazına etkileri araştırıldı (16). Sıçanların bir grubuna nikardipin 10 mg/kg, diğer bir grubuna ise diklofenak sodyum 10 mg/kg dozda peroral yoldan sonda ile verildi. Kontrol grubuna ise aynı hacimde çözücü olarak distile su verildi. İlaçlar verildikten 30 dakika sonra sıçanlar 25 mg/kg ketamin ile anestezi edildi ve steril şartlar altında önceden hazırlanan 7 mg  $\pm$ 1 mg ağırlığında pamuk bilyeler (cotton pellet) interskapuler bölgede cilt altına yerleştirildi. İlaçlar yedi gün boyunca günde 1 kez olmak üzere aynı yoldan uygulandı. 8. gün sıçanlar yüksek doz tiopentalla (50 mg/kg) öldürülerek pamuk bilyeler etrafındaki granülom dokusuyla birlikte çıkartıldı. İlaçların antiproliferatif etkisi kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak tespit edildi.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi. Sonuçların değerlendirilmesi için tek yönlü Varyans analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### **İntakt Sıçanlarda Karragenin Testi**

Tablo 1 de görüldüğü gibi amlodipin, lasidipin ve nikardipin 5 mg/kg dozlarda karragenin inflamasyonunu dördüncü saatte sırası ile % 61, % 80, % 73 azaltırken, 10 mg/kg dozda % 34, % 38, % 87 olarak azaltmıştır. 10 mg/kg dozda kullanılan diklofenak' ın bu etkisi % 43 olarak bulundu.

Kontrol grubunda inflamasyonlu pence hacmi normale göre 0.42 ml artış gösterdi. Amlodipin, lasidipin, nikardipin ve diklofenak sodyum alan gruplarda bu artış sırası ile 0.16, 0.08, 0.11, 0.27, 0.26, 0.06 ve 0.24 ml olarak belirlendi.

##### **Adrenalektomili Sıçanlarda Karragenin Testi**

Nikardipin (10 mg/kg) ve diklofenak sodyum (25 mg/kg) adrenalektomili sıçanlarda karragenin inflamasyonunu dördüncü saatte % 11.6 ve % 16.2 olarak önledi. Nikardipin, diklofenak sodyum ve kontrol grubunda inflamasyonlu ayak hacminin normale göre artışı sırası ile 0.61, 0.58 ve 0.69 ml olarak bulundu (Tablo 2) .

##### **Cotton Pellet Granüloma Testi**

Tablo 3'den görüldüğü gibi 8 gün sonra sıçanların cilt altından çıkartılan pamuk bilyelerin ağırlıklarının ortalaması nikardipin (10 mg/kg) ve diklofenak sodyum (10 mg/kg) grubunda  $178.8 \pm 59$  ve  $261.2 \pm 17$  mg olurken, kontrol grubunda bu ağırlık  $447.5 \pm 34$  mg olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre nikardipin ve diklofenak sodyumun antiproliferatif etkileri % 60, ve % 39.5 olarak değerlendirildi.

**TABLO 1: Amlodipin, Lasidipin, Nikardipin ve Diklofenak Sodyumun İntakt Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan İnflamasyona Etkileri.**

| İlaçlar                  | Hayvan Sayısı | Doz (mg/kg) | Sıçanların Ayak Hacmi (ml)'de |  | İnflamasyonlu Ayak Hacminin Normale Göre Artışı (ml)' de | Antiinflamatuvar Etki (%)' de | P        |
|--------------------------|---------------|-------------|-------------------------------|--|--|-------------------------------|----------|
|                          |               |             | İnflamasyondan Önce           | Karragenin İnflamasyonundan 4 saat Sonra |  |                               |          |
| <b>Amlodipin</b>         | 6             | 5           | 0.83                          | 0.99                                     | 0.16 ± 0.02  | 61                            | P<0.001  |
| <b>Amlodipin</b>         | 6             | 10          | 0.79                          | 0.87                                     | 0.08 ± 0.08  | 80                            | P<0.0001 |
| <b>Lasidipin</b>         | 6             | 5           | 0.89                          | 1.00                                     | 0.11 ± 0.18  | 73                            | P<0.0001 |
| <b>Lasidipin</b>         | 6             | 10          | 0.82                          | 1.09                                     | 0.27 ± 0.14  | 34                            | P<0.05   |
| <b>Nikardipin</b>        | 6             | 5           | 0.82                          | 1.08                                     | 0.26 ± 0.09  | 38                            | P<0.02   |
| <b>Nikardipin</b>        | 6             | 10          | 0.83                          | 0.89                                     | 0.06 ± 0.10  | 87                            | P<0.0001 |
| <b>Diklofenak sodyum</b> | 6             | 10          | 0.82                          | 1.06                                     | 0.24 ± 0.13  | 43                            | P<0.01   |
| <b>Kontrol</b>           | 6             | -           | 0.84                          | 1.26                                     | 0.42 ± 0.10  | -                             | -        |

**TABLO 2: Nikardipin ve Diklofenak Sodyumun Adrenalektomili Sıçanlarda Karrageninle Oluşturulan İnflamasyona Etkileri.**

| İlaçlar                  | Hayvan Sayısı | Doz (mg/kg) | Sıçanların Ayak Hacmi (ml)' de |   | İnflamasyonlu ayak hacminin normale göre artışı (ml)' de | Antiinflamatuar etki (%)' de | P      |
|--------------------------|---------------|-------------|--------------------------------|---|--|------------------------------|--------|
|                          |               |             | İnflamasyondan Önce            | Karragenin İnflamasyonundan dört saat sonra |  |                              |        |
| <b>Nikardipin</b>        | 6             | 10          | 0.85                           | 1.46  | 0.61 ± 0.12  | 11.6                         | P>0.05 |
| <b>Diklofenak sodyum</b> | 6             | 25          | 0.86                           | 1.44  | 0.58 ± 0.11  | 16.2                         | P>0.05 |
| <b>Kontrol</b>           | 6             | -           | 0.82                           | 1.51  | 0.69 ± 0.25  | -                            | -      |

**TABLO 3: Nikardipin ve Diklofenak Sodyumun İnflamasyonun Proliferasyon Fazına Etkileri (Cotton Pellet Granüloma Testi).**

| <b>İlaçlar</b>           | <b>Hayvan Sayısı</b> | <b>Doz (mg/kg)</b> | <b>Cilt altına yerleştirilen pamuk bilye ağırlığı (mg)</b> | <b>8 gün sonra çıkartılan pamuk bilye ağırlığı (mg)</b> | <b>Antiproliferatif Etki (%)’ de</b> | <b>P</b> |
|--------------------------|----------------------|--------------------|--|---|--------------------------------------|----------|
| <b>Nikardipin</b>        | 6                    | 10                 | 7 ± 1  | 178.8 ± 59  | 60.0                                 | P<0.03   |
| <b>Diklofenak sodyum</b> | 6                    | 10                 | 7 ± 1  | 261.2 ± 17  | 39.5                                 | P<0.05   |
| <b>Kontrol</b>           | 6                    | -                  | 7 ± 1  | 447.5 ± 34  | -                                    | -        |

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda amlodipin, lasidipin ve nikardipinin inflamasyonun akut fazına etkisi intakt sıçanlarda karragenin inflamasyon modelinde araştırıldı. Ayrıca anti inflamatuvar etkisi en yüksek olan nikardipinin en etkili dozu adrenaletomili sıçanlarda karragenin testinde incelendi. Nikardipinin etkili dozunun inflamasyonun kronik fazına etkisi cotton pellet granüloma modelinde test edildi ve etki gücü diklofenak sodyumla karşılaştırıldı. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarımız tüm kalsiyum kanal blokörlerinin intakt hayvanlarda karragenin inflamasyonunu anlamlı bir şekilde önlediğini gösterdi. Amlodipin 5 ve 10 mg/kg dozlarında karragenin inflamasyonunu anlamlı olarak azalttı. Amlodipinin 10 mg/kg dozdaki antiinflamatuvar etkisi 5 mg/kg dozundaki etkisinden istatistiksel olarak daha anlamlı olmasına rağmen etkili dozları (5 ve 10 mg/kg) arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Amlodipinin antiinflamatuvar etki gücü doz artışına paralellik gösterirken, lasidipinin antiinflamatuvar etki gücünün doza bağımlı olmadığı görüldü. Lasidipin 5 mg/kg dozda daha güçlü antiinflamatuvar etki oluşturdu. Lasidipinin etkili dozları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Nikardipinin 5 ve 10 mg/kg dozlardaki antiinflamatuvar etkisi ve dozlar arasındaki fark anlamlı bulundu. Nikardipinin en etkili dozu 10 mg/kg olarak belirlendi. Deney sonuçları karragenin testinde kullanılan kalsiyum kanal blokörlerinden en etkili ilacın nikardipin olduğunu göstermiştir.

Bilindiği gibi kalsiyum kanal blokörleri ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine girişini inhibe ederler. Birçok çalışmalar kalsiyum iyonunun inflamasyonun kimyasal mediyatörlerinin sentez ve salınımında önemli rol üstlendiklerini göstermişlerdir (6, 8, 222).

İnflamasyonun oluşmasında histamin, serotonin, bradikinin, nitrik oksit, lipooksijenaz ürünleri, sitokinler, serbest oksijen radikalleri, lizozomal enzimler ve PG'ler gibi inflamasyon mediyatörlerinin rolü bilinmektedir (7, 74, 223, 224). Adı geçen bu inflamasyon mediyatörlerinin karragenine bağlı inflamatuvar reaksiyonun oluşmasında rollerinin olduğu gösterilmiştir (225, 226). Bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamil histaminin mide dokusu üzerindeki hasar oluşturucu etkisini antagonize etmiştir (201).



Mast hücresinde intrasellüler kalsiyum iyonunun artışı, bu hücrelerin aktivasyonuna ve inflamasyonda önemli rol oynayan histamin salgılanmasına neden olur (163). Ayrıca verapamilin antiinflamatuvar etkisinin de olduğu yapılan birçok çalışmalarda gösterilmiştir (227, 228). Yine bir başka çalışmada T-tipi kalsiyum kanal blokörü olan mibefradilin, sıçanlarda histaminle oluşturulan pençe ödemi indometazine göre daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır (229). Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin (nifedipin, nisoldipin, nikardipin) inflamasyon patogenezinde yer alan PG, O<sub>2</sub> anyonu ve elastaz gibi inflamasyon mediyatörlerinin üretimini azalttığı bilinmektedir (230).

Ayrıca kalsiyum kanal blokörlerinin antiaterojenik etkisinin antiinflamatuvar etkiden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Şöyle ki verapamil inflamasyon mediyatörleri olarak bilinen sitokinlerin ve NO' in üretimini azaltarak PNL'lerin migrasyon ve adezyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturur (227, 228). Amlodipinin antiaterojenik etkisinin ise nitrik oksid sentez inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar etkiden kaynaklandığı rapor edilmiştir (231).

Amlodipin anjiyotensinle oluşturulan oksidatif strese O<sub>2</sub> radikalinin üretimini azaltmış, süper oksit dismutaz düzeyini ise yükseltmiştir. Ayrıca Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek LDL'lerin oksidasyonunu önlemiştir (232).

Amlodipin inflamasyona bağlı olarak yükselen TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeyini de düşürür (233). Edinilen bu bilgiler ve araştırmalar dihidropiridin türevlerinin ve diğer kalsiyum kanal blokörlerinin antiaterojenik etkilerinin antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinden kaynaklanmış olabileceğini göstermektedir (185).

Çalışmamızda kullanılan amlodipin, lasidipin ve nikardipin karragenin inflamasyonunu anlamlı bir şekilde azaltmıştır. Bilindiği gibi karrageninle indüklenen inflamasyon reaksiyonu iki fazdan oluşur; bunlar erken (enjeksiyon sonrası başlar ve bir saat sürer) ve geç faz (1 saat sonra başlar ve 3 saat sürer) olarak adlandırılır (234). Erken fazın histamin, serotonin ve bradikinin salınımına bağlı olduğu, geç fazın ise genellikle PG oluşumuna bağlı olarak geliştiği gösterilmiştir (84).

Ayrıca karragenin inflamasyonunun geç fazında nötrofil infiltrasyonunun yanı sıra hidrojen peroksit, superoksit ( $O_2$ ) ve hidroksil radikalleri gibi oksijen kaynaklı serbest radikallerde rol oynar (235). Karragenin ödeminin oluşmasında COX ve Lipooksijenaz enzimlerinin de rol aldığı bilinmektedir (236). Karragenine bağlı ödemde artmış damar permeabilitesinin düzenlenmesinde nitrik oksidinde görev alabileceğini düşündüren bulgular vardır (237). Karragenin inflamasyonunun erken fazında bradikinin üretiminin artması, L ve T tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonuna ve hücre içi kalsiyum düzeyinin artmasına yol açar (238). Vajja BNL ve arkadaşları karragenin inflamasyonunda hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesine bağlı olarak IL-1 $\beta$  salgısının arttığını göstermişlerdir (239). Çalışmamızda kullanılan amlodipin, lasidipin ve nikardipinin antiinflamatuvar etkisi karragenin injeksiyonunun dördüncü saatinde doruk noktaya ulaşmıştır. Bu süre yukarıda belirtildiği gibi karragenin inflamasyonunun geç dönemi olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarımızdan ve literatürlerden edinilen tüm bu bilgiler, kalsiyum iyonunun inflamasyon olayına yol açan inflamasyon mediatörlerinin sentez ve salınımlarında önemli rol üstlendiklerini göstermektedir.

Çalışmamızda Nikardipin 10 mg/kg dozda intakt hayvanlarda karragenin inflamasyonunu en güçlü inhibe eden ilaç olarak belirlendi ve antiinflamatuvar etkisi adrenaletomili sıçanlarda karragenin testinde incelendi. Nikardipin adrenaletomili sıçanlarda karragenin inflamasyonunu kontrole göre % 11.6 olarak inhibe etti. Bu oran kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Nikardipin intakt hayvanlarda karragenin inflamasyonunu adrenaletomili hayvanlara göre % 75.4 oranında istatistiksel olarak daha anlamlı bir şekilde azaltılmıştır. Adrenaletomili sıçanlarda nikardipinin antiinflamatuvar etkisi karragenin inflamasyonunun erken fazında daha düşük idi. Adrenaletomili hayvanlarda da intakt hayvanlarda olduğu gibi karragenin pençe ödeminin hacim artışı her saat başı beş kez ölçüldü. Nikardipinin anti inflamatuvar etkisi (adrenaletomili sıçanlarda) ölçülen tüm saatlerde anlamsız olarak bulundu. Hatta intakt hayvanların kontrol grubundaki inflamasyonlu ayak hacminin normale göre artışı  $0.42 \pm 0.10$  ml olurken, 10 mg/kg dozda nikardipin alan adrenaletomili hayvan grubunda bu hacim artışı  $0.61 \pm 0.12$  ml olarak hesaplanmıştır. Bu bilgiler adrenaletomili hayvanlarda karragenin inflamasyonunun intakt hayvanlara göre daha şiddetli olduğunu göstermektedir.

İntakt ve adrenalektomili hayvanların kontrol grupları arasındaki inflamasyonlu pençe hacim artışı karşılaştırıldığında bu farkın % 60.8 oranında adrenalektomili hayvanlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İntakt hayvanlarda kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etki mekanizmasının açıklanmasına yönelik çok sayıda literatür bulunmaktadır (185, 227, 228, 230, 233, 240, 241). Fakat adrenalektomili hayvanlarda kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etkileri çalışılmamıştır. Adrenalektomili hayvanlarda kalsiyum kanal blokörlerinin kendi reseptörleri üzerinde etkisiz kalmaları söz konusu olabilir mi? Kalsiyum kanal blokörlerinin adrenalektomili hayvanlarda antiinflamatuvar etkilerinin kayıp olması, L-tipi kalsiyum kanalının nikardipini bağlayan  $\alpha-1$  alt biriminin ilaca karşı duyarlılığının azalmasından ileri gelmiş olabilir. Fakat kalsiyum kanalları ile ilişkisi olmayan diklofenak sodyumunda antiinflamatuvar etkisinin adrenalektomili hayvanlarda anlamsız olması adrenal gland hormonlarının inflamasyonun baskılanmasında merkez görev yapan endojen faktör olduğunu göstermektedir. Deney sonuçlarımız adrenalektomili hayvanlarda kalsiyum kanallarının blokajının (nikardipinle) ve inflamasyon mediyatörlerinin inhibisyonunun (diklofenak sodyumla) inflamasyonun baskılanmasında önemsiz olduğunu ortaya koymuştur.

Kalsiyum kanal blokörleri kainik asid ve glutamatla indüklenen sitotoksisiteyi anlamlı bir şekilde azaltırken, sodyum nitroprussiatla oluşturulan sitotoksisiteyi önlemede başarısız olmuştur (242, 243, 244). Glutamatla oluşturulan hücre hasarı kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesi sonucu ortaya çıkan bir olaydır (245, 246). Sodyum nitroprussiatla bağlı hasar ise muhtemelen hücre membran bütünlük kaybı ile ilişkilidir (244). Kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olarak hücre içi kalsiyum düzeyinin yükselmesine, kalsiyumun hücre içi erken artışı denir. Bu hücre içi kalsiyumun erken artışı (NOS, proteaz, fosfolipaz, protein kinaz aktivasyonu ile) serbest oksijen radikallerinin oluşumuna ve hücre ölümüne yol açar (247, 248). Geç artış ise radikal oluşturmaz, bu olay hücre membran bütünlük kaybı ile ilişkilidir (249). Sodyum nitroprussiatın bir nitrik oksid (NO) salıvericisi olduğu bilinmektedir. Nitrik oksidin ufak konsantrasyonlarda sitoprotektif, yüksek konsantrasyonlarda ise sitotoksik olduğu gösterilmiştir (250). İntamasyonlu hastalıklarda glukokortikoid düzeyi yükselir (251); bu yükselme vücudun

inflamasyona karşı geliştirdiği bir savunma mekanizması olarak görülebilir. Adrenalektomi yapılan hayvanlarda görülen ölümlün, infeksiyon ve inflamasyona karşı direncin düşmesinden ileri geldiği gösterilmektedir (252).

Bilindiği gibi glukokortikoidler inflamasyon mediyatörlerinin sentezini inhibe ederek ve proinflamatuvar sitokinlerin genini baskılayarak antiinflamatuvar etki oluşturur (253). İnflamasyonda artmış olan nitrik oksid üretiminin glukokortikoidler tarafından inhibe edildiği bilinmektedir (254). Adrenalektomili hayvanlarda CRH sentez ve salgısının artması doğaldır. CRH' ın makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle ederek inflamasyon oluşturduğu ve bu inflamasyonun CRH reseptör inhibitörü antalarminle inhibe edildiği rapor edilmiştir (255).

Nikardipin ve diklofenak sodyumun inflamasyonun kronik fazına etkileri intakt sıçanlarda cotton pellet granuloma testinde incelendi. Cotton pellet testi ilaçların antiproliferatif aktivitelerinin değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan kronik inflamasyon modelidir (232).

Nikardipin 10 mg/kg dozda cilt altına yerleştirilmiş pamuk bilyelerinin ağırlıklarını kontrol grubuna göre % 60 oranında azaltmıştır. Nikardipinin antiproliferatif etki gücü aynı dozda kullanılan diklofenak sodyum' unkinden % 65.8 daha yüksek bulundu. Cotton pellet granüloma testinden elde edilen sonuçlar, nikardipinin antiproliferatif etkisinin diklofenak sodyuma göre daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Nikardipin ile diklofenak sodyumun antiinflamatuvar etkileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Nikardipinin kronik inflamasyona etkisinin araştırıldığı bu doz, intakt sıçanlarda karragenin inflamasyonundaki en etkili dozdur.

Akut inflamasyon oluşumundan çok kısa bir süre sonra proliferatif hücrelerin oluşması ile inflamasyon kronikleşerek devam eder; bu hücreler yaygın veya granüloma şeklinde olur (225). Antiproliferatif etki ilaçlar tarafından kollajen liflerinin oluşumunun engellenmesi ve mukopolisakaridlerin supresse edilmesi şeklindedir (18).

Nikardipin alan sıçan gruplarından çıkarılan pamuk bilyelerin hacmi makroskopik olarak kontrol grubuna göre çok daha küçüktü. Kontrol grubunda pamuk

bilyenin bulunduğu çevre dokuda belirgin hiperemi gözükmekteydi. Nikardipin alan sıçan grubunda hiperemi diklofenak sodyum ve kontrol grubuna göre daha hafifti.

Kronik inflamasyonda nötrofil infiltrasyonu ve eksudasyondan daha ziyade monosit infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonu rol oynar. Aktive edilmiş monositler ve makrofajlar; antitümör, antimikrobik ve patojenlere karşı fagositoz fonksiyona sahip kan hücreleridir (237).

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki, karragenin adranalektomili sıçanlarda intakt sıçanlara göre % 60.8 daha fazla inflamasyon oluşturmuştur. İntakt sıçanlarda karragenin inflamasyonu kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlı olarak gelişmiş olabilir. Adrenalektomili sıçanlarda karrageninin oluşturduğu şiddetli inflamasyon hücre membran hasarına yol açmış olabilir. Adrenalektomili sıçanlarda hücre hasarına yol açan şiddetli inflamatuvar reaksiyonunun meydana gelmesi doğal glukokortikoidlerin üretilmemesine ve proinflamatuvar etkili CRH düzeyinin yükselmesine bağlı olarak geliştiği düşünülebilir. Kalsiyum kanal blokörleri intakt sıçanlarda karragenin inflamasyonunu L-tipi kalsiyum kanallarını bloke ederek baskılamış olabilirler.

Nikardipinle kalsiyum kanallarının blokajı adrenalektomili sıçanlarda karragenin inflamasyonunun giderilmesinde yeterli olamamıştır. Bu bilgilere dayanarak adrenal gland hormonlarının kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etki mekanizmasında ve hücre membran bütünlüğünün korunmasında önemli roller oynadığını söyleyebiliriz.

Ayrıca nikardipin kronik inflamasyonu klasik non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi monosit infiltrasyonu ve fibroblast proliferasyonunu azaltarak, kollojen liflerinin oluşumunu engelleyerek ve mukopolisakkaridleri supresse ederek baskılamış olabilir. Kalsiyum kanal blokörlerinin antiinflamatuvar etki mekanizmasına açıklık getirilebilmesi için daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Seth SD, Seth S. Calcium channels and calcium channel blockers. *Indian Physiol pharmacol.* 1991; 35 (4): 217-231.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Medicine* 1999; 341 (19): 1447-1457.
3. Opie LH. Pharmacological difference between calcium antagonists. 1999: *Eur Heart J.* 18 (Suppl A); 71-79.
4. Singh BN, Josephson MA. Clinical Pharmacology, Pharmacokinetics and hemodynamic effects of nicardipine. *Am Heart J.* 1990; 119 (2 pt 2); 427-434.
5. Pitt B. Diversity of calcium antagonists. *Clin Ther* 1997;19; 3-17.
6. Abdollahi M, Nikfar S, Abdoli N. Potentiation by nitric oxide synthase inhibitor and calcium channel blocker of aspartame-induced antinociception in the Mouse formalin test. *Fundam G clin parmacol* 2001;15; 117-123.
7. Ben-Sreti MM, Gonzalez JP, Sewel RDE. Effect of elevated calcium and calcium antagonists on 6-7 benzomorfan-induced analgesia. *Eur J pharmacol* 1983; 75; 385-390.
8. Gürdal H. Sara Y, Tulunay FC. Effect of calcium channel blockers on formalin-induced nociception and inflammation in rats. *Pharmacology* 1992; 44; 290-296.
9. Higgins AJ. The biology pathophysiology and control of eicosanoids in inflammation. *J Vet pharmacol Therap.* 1985;8; 1-8.
10. Elferinik JGR, Bonen GJJ, Koster BM. The role of calcium in neutrophil migration: the effect of calcium and calcium-antagonists in electroporated neutrophils. *Biochim and Biophys Res comm.* 1992;182: (2); 864-869.

11. Carnevale KA, Cathcart MK. Calcium-Independent phospholipase A2 is required for human monocyte chemotaxis to monocyte chemoattractant protein 1. *J. Immunology*. 2001; 167; 3414-3421.
12. Leslie CC. Properties and regulation of cytosolic phospholipase A2. *J. Biol chem* 1997; 272; 16709.
13. Maling HM, Webster ME, Williams MA, Saul W, Anderson W. Inflammation induced histamine, serotonin, bradikinin and compound 48/80 in the rat: Antagonist and mechanism of action. *J pharm Exp Ther* 1974;191; (2) 300-310.
14. Marzacco S, Rosanna DP, Ivana S, Raffaella S, Rosaria M, Giuseppina M, Salvatore C, Aldo P, Giuseppina A. Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *Euro J Pharmacol* 2004; 484; 321-350.
15. Al-Tuwajjri AS, Mustafa AA. Verapamil enhances the inhibitory effect of diclofenac on the chemiluminescence of human polymorphonuclear leucocytes and carragenan-induced rat's paw oedema. *Int J. Immunopharmac* 1992;14 (1); 83-93.
16. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y, Öztaşan N, Süleyman B. Anti-Inflammatory effects of selective cox-2 inhibitors. *Pol J. Pharmacol* 2004;56; 775-780.
17. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Management of pain* 2000;30 (4); 773-781.
18. Süleyman H, Demirezer LÖ, Kuruüzüm A, Banoğlu ZN, Göçer F, Özbakiş G, Gepdiremen A. Antinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. Roots. *J. Ethnopharmacol* 1999; 65; 141-148.
19. Prof. Dr. Şemsettin Ustaçelebi. Bölüm 2 İmmunoloji. Prof Dr. Turgut İmir (ed). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. İstanbul: Güneş kitapevi 1999;119-325

20. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. eds. Basic Pathology, Çeviri: Çevikbaş U. Temel Patoloji, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 26-46.
21. Arthur C.Guyton, John E. Hall Text Book of Medical Physiology. Çeviri:Yıldırım G. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 392-402
22. Dunne MW. Inflammation and repair in Port CM, ed. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States with Contributors. Philedelphia: Lippincott, 1990:165-176.
23. Bullock BL. Inflammation and repair. in: Pathophysiology, New York: Lippincott, 1996: 276-311.
24. Maslinsk D, Gajewski M. Some aspects of inflammatory process. Folia Neuropathol. 1998: 36 (4);199-204.
25. Dr. Nuri Karadurmuş. İnflamasyonda nöroendokrin sistem aktivasyonu. Gülhane askeri tıp fakültesi dahiliye anabilim dalı seminerleri 2003
26. Moncada, S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, aspirin-like drugs and the edema of inflammation. Nature 1973: 246; 217-219
27. Ogonowski AA, May SW, Moore AB, Barret LT, O'Bryant CL, Pollock SH. Antiinflammatory and analgesic activity of an inhibitor of neuropeptide amidation. J Pharm Exp Ther 1997: 280(2); 846-853
28. Dawson J, Sedwick A, Edwards J, et al. A comparative study of the cellular, exudative and histological responses to carrageena, dextran and zymosan in the Mouse. Int. J. Tissue React. 1991:13(4); 171-185
29. Imhof BA, Dunon D. Basic mechanism of leukocyte migration. Horm Metab Res 1997: 29 (12); 614-621.
30. Kayaalp SO. (yazar). Otakoidler İcinde: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Ankara: Hacettepe-Taş., 2000: 1469-1536



31. Tamiya R, Hanada M, Narita N, Inagaki S, Tohyama M, Tagaki H. Histaminergic neurons receive substance P-ergic inputs in the posterior hypothalamus of the rat. *Exp Brain Res* 1990; 79; 261-265.
32. Pamela C, Champe Richard A. *Biochemistry*. Çeviri: Dirican M. Harper Biyokimya 2. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi Ltd Şti., 1997: 257-267
33. M. Tuncer (yazar). Serotonin agonist ve antagonistleri. Kayaalp O. (ed). *Tıbbi Farmakoloji Onuncu Baskı* Ankara: Hacettepe Taş 2002: 1396-1466
34. Maleki N, NAYebi AM, GARjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Int Immunopharmacol*. 2005; 5(12):1723-30.
35. Mark Peakman, Diego Vegani. *Basic and clinical immunology*. Churchill livingstone 1997: 1-150
36. Arthur C.Guyton, John E. Hall *Text Book of Medical Physiology*. Çeviri: Direskeneli GS. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 402-413
37. Arthur C.Guyton, John E. Hall *Text Book of Medical Physiology*. Çeviri: Özlük K. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 419-429
38. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. eds. *Basic Pathology*, Çeviri: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*, istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 5. Bas1995: 61-83
39. Sharma JN, Buchanan WW. Pathogenic responses of bradykinin system in chronic inflammatory rheumatoid disease. *Exp Toxicol Pathol* 1994; 46 (6); 421-33.
40. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflamatory pain. *TINS* 1993; 16 (3); 99-104
41. Hail JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacology and Therapeutics* 1992; 56;131-190.

42. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1993; 110;1227-1231
43. Dökmeçi İ. (yazar). Noropeptidler. agonistler ve antagonistler. İçinde: *Farmakoloji Temel Kavramlar*. Istanbul. Nobel Tip Kitabevi. 2000: 357-378
44. Bileviciute I, Lundeberg T, Ekblom A, Theodorsson E. Bilateral changes substance P, neurokinin A, calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat knee joint synovial fluid during acute monoarthritis. *NeurosciLett* 1993; 153; 37-40.
45. Pastor PG, Randazzo A, Paloma LG, Alcaraz MJ, Paya M. Effects of petrosaspongiolide M, a novel phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor, on acute and chronic inflammation. *J Pharm Exp Ther* 1999; 289(1); 166-172
46. Jürgen Steinmeyer. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000;2;379-385
47. Richardson C, Emery P. The clinical implications of inhibition of the inducible form of cyclo-oxygenase. *Drug Saf* 1996; 15; 249-260.
48. Griswold DE, Adams JL. Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): Rationale for selective inhibition and progress to date. *Med Res Rev* 1996;16;181-206.
49. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin ArthritisRheum* 1997;26;2-10
50. Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25; 363-372.
51. Horatio B, Fung PharmD, Harold L et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clinic. Treapeutics* 1999; 21:1-7.

52. Fuj Y, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H<sub>2</sub> synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265; 1670-1673
53. Borgeat P, Hamberg M, Samuelsson B. Transformation of arachidonic acid and homo-gamma-linolenic acid by rabbit polymorphonuclear leukocytes. Monohydroxy acids from novel lipoxygenases. *J Biol Chem* 1976; 251; 7816- 7820.
54. Malmsten CL. Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. *Am J Med* 1986; 80; 11-17.
55. Bhattacharjee P, Eakins KE, Hammond B. Chemotactic activity of arachidonic acid lipoxygenase products in the rabbit eye. *Br J Pharmacol* 1980; 73;254-255.
56. Montrucchio G, Alloatti G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *The American Physiological Society* 2000;80 (4);1670-1687.
57. Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *The Japanese Biochemical Society* 2002; 131 (6); 773-778.
58. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *Br J Surg* 1995 ;82; 1598-610.
59. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991; 43; 109 -134.
60. Aygün Kuyumcu, Arife Polat Düzgün, M. Mahir Özmen, H. Tanju Besler. Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü. *Ulus Travma Derg* 2004; 10(3); 149-159
61. Forstermann U, Gath I, Schwarz P, Closs EI, Kleinert H. Iso-forms of nitric oxide synthase: properties, cellular distribution and expressional control. *Biochem Pharmacol* 1995; 50; 1321-1332.

62. Sarela AI, Mathie RT. The role of nitric oxide in surgical practice. *Surgery* 1996;14;154-6.
63. Barker JE, Strangward HM, Brand MP, Hurst RD, Land JM, Clark JB, Heales SJ. Increased inducible nitric oxide synthase protein but limited nitric oxide formation occurs in astrocytes of the hph-1 (tetrahydrobiopterin deficient) mouse. *Brain Res* 1998;804:1-6.
64. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leukocyte Biology* 1993; 54; 171-178.
65. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329; 2002-12.
66. Lyons CR. The role of Nitric oxide in inflammation. *Adv Immunol* 1995;60;323-371
67. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1987; 84; 9265-9269
68. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2; 1057-1058
69. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991;88; 4651-4655
70. Khan BV, Harrison DG, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Nitric oxide regulates vascular cell adhesion molecule 1 gene expression and redox-sensitive transcriptional events in human vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 1996; 93; 9114-9119

71. Sternberg J, McGuigan F. Nitric oxide mediates suppression of T cell response in murine *Trypanosoma brucei* infection. *Eur. J. Immunol* 1992; 22; 2741-2744
72. Kalff JC, Carlos TM, Schraut WH, Billiar TR, Simmons RL, Bauer AJ. Surgically induced leukocytic infiltrates within the rat intestinal muscularis mediate postoperative ileus. *Gastroenterology* 1999;117; 378-87.
73. Schaffer MR, Tantry U, Van Wesep RA, Barbul A. Nitric oxide metabolism in wounds. *J Surg Res* 1997;71; 25-31.
74. Takeuchi A, Kobayashi K, Yukiyaama Y, et al. Role of protease, protease-inhibitor-complexes in inflammation. *Int J Tissue React* 1984; 6(1); 1-8.
75. Co DO, Hogan LH, Il-Kim S, Sandor M. T cell contributions to the different phases of granuloma formation. *Immunol Lett* 2004; 29;92(1-2);135-142.
76. Mielke ME, Peters C, Hahn H. Cytokines in the induction and expression of T-cell-mediated granuloma formation and protection in the murine model of listeriosis. *Immunol Rev* 1997;158:79-93.
77. Dunne M. *Pathophysiology: Concepts of altered health states with contributors*. Philadelphia: Lippincott, 1990: 165-176
78. L Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O.Kelley. *The basic histology*. Çeviri: Aytekin Y. *Temel Histoloji*. İstanbul: Barış Kitabevi, 1993: 112-150
79. Rosenberger CM, Finlay BB. Phagocyte sabotage: disruption of macrophage signaling by bacterial pathogens. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2003; 4; 385-396.
80. Risco C, Pinto da Silva P. Cellular functions during activation and damage by pathogens: immunogold studies of the interaction of bacterial endotoxins with target cells. *Microsc Res Tech* 1995; 31; 141-158.
81. Trowbridge HO. Immunological aspects of chronic inflammation and repair. *J*

Endod 1990: 16 (2); 54-61.

82. Dominic O, Laura H, Hogan Shin Il, Kim Matyas Sandor. T cell contributions to the different phases of granuloma formation. *Immunology Letters* 2004: 92; 135-142

83. Gepdiremen A, Mshvildadze V, Suleyman H, Elias R. Acute and chronic antiinflammatory effects of *Hedera colchica* in rats. *J Ethnopharmacol.* 2004:94(1);191-195.

84. Ramprasath VR, Shanthi P, Sachdanandam P. Anti-inflammatory effect of *Semecarpus anacardium* LINN. Nut extract in acute and chronic inflammatory conditions. *Biol Pharm Bull* 2004: 27(12);2028-2031.

85. Sinom LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N england J Med* 1980:302(22);1237-1243

86. Hasçelik Z. Hacettepe farmakoloji ders notları. Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi Yayınları, 2002: 18-25

87. Perez RM. Anti-inflammatory activity of compounds isolated from plants. *ScientificWorld Journal* 2001: 29;1:713-84.

88. Rethy LA, Balo-Banga JM. The allergic and other side effects of non-steroid antiinflammatory drugs and gold salts. *Orv Hetil.* 2004 Sep 19;145(38):1943-9.

89. Abu-Shakra M, Toker R, Flusser D, et al. Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Arthritis Rheum* 1998: 41 (7); 1190-1195.

90. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 1987: 1(2);89-96.

91. Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession C, Cate RL, Tizard R, Sinclair LK, et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potent

anti-inflammatory activity. *Nature* 1986: 320; 77-81.

92. Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol Sci* 1994: 15;71-6.

93. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand Rheumatol* 1996: 25; 9-21.

94. Mitchell JA and Warner TD. Cyclooxygenase-2 Pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J pharmacol* 1999:128;1121-1132

95. Amadio P, Cummings DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Postgrad M* 1993:93(4); 73-97

96. Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar: Rasyonel Tedavi Yönünden tıbbi Farmakoloji, Ankara: Hacettepe-Taş,1998.1026-1061

97. Abramson SB, Weismann G. The mechanism of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989: 32(1); 1-9

98. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993: 15;90(24);11693-7.

99. Shinde, UA, Phadke AS, Nair AM, Mungantivar AA, Dikshit VJ, Saraf MN. Membrane stabilizing activity-a possible mechanism of action for the antiinflammatory activity of Cedrus deodara wood oil. *Fitoterapia* 1999: 70; 251-257

100. McCord JM, Roy RS. The pathophysiology of superoxide: roles in inflammation and ischemia. *Can J Physiol Pharmacol* 1982: 60,1346-1352

101. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities. *N Engl J Med* 1991; 324(24);1716-1725

102. Karaaslan Y. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaclar. *Ilac ve Tedavi Dergisi* 1993; 6(9): 531-537
103. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(11):1095-1105.
104. Clyman RI, Hardy P, Waleh N, Chen YQ, Mauray F, Fouron JC, Chemtob S. Cyclooxygenase-2 plays a significant role in regulating the tone of the fetal lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol* 1999; 276:913-921.
105. Roberts LJ 2nd, Oates JA. Biochemical diagnosis of systemic mast cell disorders. *J Invest Dermatol.* 1991; 96(3):19-24 discussion 24S-25S.
106. Brenner DE, Harvey HA, Lipton A, Demers L. A study of prostaglandin E2, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. *Cancer* 1982; 49(3):556-561.
107. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325(23):1593-1596.
108. Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Siroky M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastrointestinal tract. *Cas Lek Cesk* 2002; 25;141(21); 673-679.
109. Ruiz JG, Lowenthal DT. NSAID and nephrotoxicity in the elderly. *Geriatric Nephrology and urology* 1997: 51-57
110. Basivireddy J, Jacob M, Pulimood AB, Balasubramanian KA. Indomethacin-induced renal damage: role of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol* 2004; 1;67(3); 587-599.
111. Henry D. Assessing the benefits and risks of drugs. The examples of NSAIDs. *Aust Fam Phys* 1990;19(3);78-83.



112. Bort R, Ponsoda X, Jover R, Gomez-Lechon MJ, Castell JV. Diclofenac toxicity to hepatocytes: a role for drug metabolism in cell toxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(1); 65-72.
113. Pinsky PF, Hurwitz ES, Schonberger LB, Gunn WJ. Reye's syndrome and aspirin. Evidence for a dose-response effect. *JAMA* 1988; 5;260(5);657-661.
114. Matthieu L, Meuleman L, Van Hecke E, Blondeel A, Dezfoulian B, Constandt L, Goossens A. Contact and photocontact allergy to ketoprofen. The Belgian experience *Contact Dermatitis* 2004; 50(4);238-241.
115. O'brien WM. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Diclofenac compared with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1986; 28;80:70-80.
116. Clinch D, Waller DG. Maximising safety when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ir Med J* 1989; 82(4);172-177.
117. Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002; 89: 18-25
118. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, Delaney K. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Vet Res Commun* 1999;23(2);101-113.
119. Mehta P. Aspirin in the prophylaxis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol* 2002;17(5);552-558.
120. Davies NM, Jamali F. COX-2 selective inhibitors cardiac toxicity: getting to the heart of the matter. *J Pharm Pharm Sci* 2004; 29;7(3):332-336
121. Weissman G, Montesinos MC, Pillinger M, et al. Non-Prostaglandin effects of aspirin and salicylate: inhibition of integrin-dependent human neutrophil aggregation

and inflammation in cox2 and nf kappa b-knockout mice. *Adv exp med biol* 2002: 507-571.

122. Loux JJ, DePalma PD, Yankell SL. Antipyretic testing of aspirin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1972;22(4); 672-675.

123. Mcade TW, Roderick PJ, Brennan PJ, Vikcs HC, Keioher CC. Extracranial bleeding and other symptoms due to low dose aspirin and low intensity oral anticoagulation. *Thromb Haemostas* 1992: 68(1): 1-5

124. No authors listed. Good news about gut-friendly aspirin. *Harv Health Lett* 2003: 28(10); 7.4

125. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004: 126; 513-548.

126. Shpitz B, Klein E, Buklan G, Neufeld D, Nissan A, Freund HR, Grankin M, et al. Suppressive effect of aspirin on aberrant cryptfoci in patients with colorectal cancer. *Gut*. 2003;52(11); 1598-1601.

127. Pavan DG, Sheara MA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, nonopioid analgesics, drugs used in gout. In Katzung BG (ed). *Basics and Clinical Pharmacology*. East Norwalk: Appleton-Lange, 1989:-431-450.

128. Lee, J, Katayama S. Inflammation and non-steroidal antiinflammatory drugs. In Smith, CM, Reynaud AM. (eds). *Textbook of Pharmacology*. New York: Saunders, 1992: 401-436

129. Amasdio P. Periferally acting analgesics. *Am J Med* 1984: 10; 17-25.

130. Kearns GL, Leeder Js, Wasserman GS. Acetaminophen overdose with therapeutic intent. *J Ped* 1998;13;:5-8

131. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in Goodman Gillman. A. (ed). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: Mc-Graw Hill press, 1996:617-658
132. Lorenzetti BB, Ferreira SH. Mode of analgesic action of dipyron: Direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. *Eur J Pharmacol* 1985: 114;375-381
133. Gallego-Sandin S, Novalbos J, Rosado A, et al. Effect of ibuprofen on cyclooxygenase and nitric oxide synthase of gastric mucosa: correlation with endoscopic lesions and adverse reactions. *Dig Dis Sci* 2004: 49(9); 1538-1544.
134. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004031.
135. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or lowbirth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.(2);CD003481.
136. Herrero JF, Parrado A, Cervero F. Central and peripheral actions of the NSAID ketoprofen on spinal cord nociceptive reflexes. *Neuropharmacol* 1997: 36(10); 1425-1431
137. Walker JS, Sheather-Reid RB, Carmody JJ, Vial JK, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1997: 40(11); 1944-1954
138. Simon LS, Mills JA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1980: 302 (2 2); 1237-1243
139. Melarange R, Gentry C, O'Connell C, et al. Antiinflammatory and gastrointestinal effects of nabumetone or its active metabolite 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MAN). *Dig Dis Sci* 1992: 37(12); 1847-1852

140. Suleyman H, Yildirim D, Aslan A, Gocer F, Gepdiremen A, Guvenalp Z. An investigation of the antiinflammatory effects of an extract from *Cladonia rangiformis* HOFFM. *Biol Pharm Bull* 2002;25(1): 10-13.
141. Kayaalp O, Melli M. Non-steroidal antinflamatuvar ilaçlar. Kayaalp O (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Yayınevleri, 2002: 960-994
142. Schattenkirchner M. Meloxicam: A selective COX-2 inhibitor non-streoidal antiinflammatory drug. *Expert opin Invest Drugs* 1997: 6(3);321-334.
143. Hawkey CJ, Kahan A, Steinbruck K et al: Gastrointestinal torability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. İnt MELİSSA study group. Meloxicam large scale international study safety assesstment. *Br. J. Rheumatol* 1998;37; 937-945
144. Vago T, Bevilacqua M, Norbiato G. Effect of nimesulide action time dependence on selectivity towards prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase activity. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(10);1096-1098.
145. Zheng SX, Mouithys-Mickalad A, Deby-Dupont GP, Deby CM, Maroulis AP, Labasse AH, Lamy ML, Crielaard JM, Reginster JY, Henrotin YE. In vitro study of the antioxidant properties of nimesulide and 4-OH nimesulide: effects on HRP- and luminol-dependent chemiluminescence produced by human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8(6);419-425.
146. Candelario-Jalil E, Ajamieh HH, Sam S, Martinez G, Leon Fernandez OS. Nimesulide limits kainate-induced oxidative damage in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 2000: 3;390(3); 295-298.
147. Kataoka H, Harie Y, Kayoma R, et al. İnteraction between NSAIDs and streoids in rat stomach. *Dig Dis Sci* 1998: 45(7); 1366-1375.

148. Herrero JF, Romero-Sandoval EA, Gaitan G, Mazario J. Antinociception and the new COX inhibitors: research approaches and clinical perspectives. *CNS Drug Rev* 2003; 9(3); 227-252.
149. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1591-1602.
150. Mengle-Gaw L, Hubbard RC, Karim A, et al. A study of the platelet effects of SC-58635, a novel COX-2 selective inhibitor. *Arthritis Rheum*. 1997;40; 93.Abstract.
151. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, et al. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998;58; 409-412.
152. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48(3);626-632.
153. Klaus H, Dierk E, Martin C. Cyclooxygenase-2 inhibition increases blood pressure in rats. *Brith J Pharm* 2002;136;1117-1126.
154. Fitzgerald GA, Cheng Y, Austin S. COX-2 inhibitors and the cardiovascular system. *Clin Exp Rheum* 2001;19; 31-36.
155. Shinmura K, Tang XL, Wang Y, Xuan YT, Liu SQ, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R. Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 29;97(18):10197-202.
156. Hennen JK, Huang J, Barrett TD, Driscoll EM, Willens DE, Park AM, Crofford LJ, Lucchesi BR. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on vascular responses and thrombosis in canine coronary arteries. *Circulation* 2001; 14;104(7);820-825.

157. Spedding M, Paoletti R. Classification of calcium channels and the sites of action drugs modifying channel function. *Pharmacological Reviews* 1992; 44 (3); 363-373.
158. Kesim Yüksel, Dökmeci İ. (editor). Kalsiyum Metabolizması Hormonal Kontrolü içinde. *Farmakoloji Temel kavramlar* İzmir: Saray Kitabevleri, 1996: 2. Cilt: 665-674.
159. Arthur C.Guyton, John E. Hall Text Book of Medical Physiology. Çeviri: Çavuşoğlu H. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 899-916
160. Kayaalp O (yazar). Kalp damar sistemi ilaçları. Kayaalp O (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* Ankara: Hacettepe Taş Yayınevleri, 2002: 429-464
161. Godfraind T, Miller R, Wibo M. Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Review* 1986: 38 (4); 324-346.
162. Gurdal H, Sara Y, Tulunay FC. Effect of calcium channel blockers on formalin-induced nociception and inflammation in rats. *Pharmacology* 1992; 44; 290-296.
163. Chand N, Pillar J, Diamantis W, Sofla RD. in vitro inhibition of allergic histamine release by calcium antagonists. *European J pharmacol* 1985: 107; 353-385.
164. Schmidt WK, Way EL. Hyperalgesic effects of divalent cations and antinociceptive effects of a calcium chelator in naive and morphine-dependent animals. *J Pharmacol ExpTher* 1980: 212;22-26.
165. Feng YH, Hart G. Suppression of oxidant production by diltiazem, nifedipine, and verapamil in human neutrophils. *Clin Sci (Lond)* 1996: 91 (4); 459-466.
166. Jouvin-Marche E, Cerrina J, Coeffier E, Duroux P, Benveniste J. Effect of the Ca antagonist nifedipine on the release of platelet-activating factor, slow-reacting

substance and B-glucuronidase from human neutrophils. *Eur J Pharmacology* 1983; 89:19-2

167. Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, Kawachi S, Harada H, Bharvani S, Hoffman JM, Grisham B. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 113-118.

168. Remme Wj, Krauss H, Van Hoogenhuyze DCA, et al. Hemodynamic torelability and anti-ischemic efficacy of high dose intravenous diltiazem in patients with normal versus impaired ventricular function. *J AM Coll Cardiol* 1993;21;709-720

169. Kushiro T, Watanabe N, Takahashi A, Koike M, Saito F, Otsuka Y, Kanmatsuse K. J Different effects of L-type and L+N-type calcium channel blockers on hamster cheek pouch venules. *Cardiovasc Pharmacol* 2004;44(6);672-675.

170. Grossman, Meserli FH. Calcium antagonists. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004;47(1);34-57

171. Asanuma H, Kitakaze M. Calcium channel blockers increasing coronary blood flow via NO-dependent mechanism. *Nippon Rinsho* 2004;62(9);567-572.

172. Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992: 327;76-81

173. Kaufman JA, Oelschlager BK. Treatment of Achalasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005: 8(1); 59-69.

174. Kohara K. Calcium channel blockers as therapeutic agents except for cardiovascular diseases. *Clin Calcium* 2004;14(4); 639-43.

175. Maguin B, Yachouh J, Goudot P. Nicardipine-induced gingival hyperplasia: case report. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004;105 (4);219-221.

176. Rezaie S, Rezaie A, Minaiee B, Khorasani R, Abdollahi M. On the relation of nitric oxide to nifedipine-induced gingival hyperplasia and impaired submandibular glands function in rats in vivo. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19(1);65-71.
177. Yasar S, Corrado M, Brookmeyer R, et al. Calcium Channel Blockers and risk of A.D. *Neurobiol Aging*. 2005; 26 (2);157-163.
178. Opie LH. Calcium Channel antagonist. In: *Drugs for the heart*, third edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 42-73
179. Van Zwieten PA. The pharmacological properties of lipophilic calcium antagonists. *Blood pres Suppl* 1998:5-9.
180. Armas Padilla MC, Armas-Hernandes MJ, Hernandez R, et al. Effect of lacidipine and nifedipine GITS on platelet function in patients with essential hyperTension. *J Hum Hypertens*. 2000: 141;5-9
181. Echizen H, Eichelbaum M. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* 1986: 11 (6); 425-449
182. Xie HH, Miao CY, Jiang YY, Su DF. Synergism of atenolol and nitrendipine on hemodynamic amelioration and organ protection in hypertensive rats. *J Hypertens* 2005; 23(1);193-201
183. Fischell TA, Maheshwari A. Current applications for nicardipine in invasive and interventional cardiology. *J Invasive Cardiol* 2004;16(8);428-432.
184. Malacco E, Piazza S, Scandiani L, Zoppi A. Effects of valsartan/hydrochlorothiazide and amlodipine on ambulatory blood pressure and plasma norepinephrine levels in high-risk hypertensive patients. *Adv Ther* 2004;21(3);149-161.
185. Kataoka C, Egashira K, Ishibashi M, Inoue S, Ni W, Hiasa K, Kitamoto S, Usui M, Takeshita A. Novel anti-inflammatory actions of amlodipine in a rat model of



arteriosclerosis induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286(2):768-774.

186. Jukema JW, Van Der Hoorn JW. Amlodipin and atorvastatin in atherosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(2):459-468

187. Yin X, Polidano E, Favardin C, Marche P. Role of L-type calcium channel blocking in epidermal growth factor receptor-independent activation of extracellular signal regulated kinase 1/2. *J Hypertens* 2005; 23(2); 337-350.

188. Yoshida J, Ishibashi T, Nishio M. Antitumor effects of amlodipine, a Ca<sup>2+</sup> channel blocker, on human epidermoid carcinoma A431 cells in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol* 2004; 25;492(2-3):103-12.

189. Haller H, Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerosis. A review of the effects of lacidipine. *Drugs R D*. 2002; 3 (5);311-323

190. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blockers. *Blood Press* 1996; 5;206-208

191. Kuschnir E. Impact of calcium antagonists on the cardiovascular system: experience with Lacidipine. *Drugs* 1999;57;11-17

192. Sanchez M<sub>H</sub> Sobrino J, Ribera L, Adrian MJ, Ferrer A, Coca A. Long-acting lacidipine versus short-acting nifedipine in the treatment of asymptomatic acute blood pressure increase. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 ( 3); 479-484

193. Ansaloni L, Bernabè A, Ghetti R, Riccardi R.M, Tranchino G. Oral lacidipine in the treatment of anal fissure. *Gardini Tech Coloproctol* 2002; 6;79-82.

194. Lindholm LH, Tcherdakoff P, Zanchetti A Safety aspects of treatment with lacidipine. A slow-onset, long-acting calcium antagonist. *Blood Press* 1996; 5;241-249

195. Brown G, Carley S. Best evidence topic reports. Does nimodipine reduce mortality and secondary ischaemic events after subarachnoid haemorrhage? *Emerg Med J*. 2004; 21(3);333
196. Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101(4);594-599.
197. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(6);1067-1076.
198. Lu SR, Liao YC, Fuh JL, Lirng JF, Wang SJ. Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004; (8);1414-1416.
199. Brogden RN, Benfield P. Verapamil: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. *Drugs* 1996; 51(5); 792-819.
200. Blau JN, Engel HO. Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache* 2004; 44(10);1013-1018.
201. Sirmagul B, Kilic FS, Batu O, Erol K. The effects of verapamil on stress- and histamine-induced gastric lesions in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26(10);763-767.
202. Ito T, Suwa M, Imai M, Hozumi T, Tonari S, Kitaura Y. Acute effects of diltiazem on regional left ventricular diastolic filling dynamics in patients with hypertrophic cardiomyopathy as assessed by color kinesis. *Circ J* 2004; 68(11);1035-1040.
203. Franova S, Nosalova G. Antitussive effect of diltiazem in experimental conditions. *Bratisl Lek Listy* 2004;105(5-6);203-6.

204. Kyung Won Chung. Anatomy. Çeviri: Ekinçi N. Anatomi Board Review serisi 3. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitap evi 1998: 187
205. L Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O.Kelley. The basic histology. Çeviri: Erbençi T. Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitabevi, 1993: 472-796
206. Heikkilä P, Kahri Al, Ehnholm C, Kovanen PT. The effect of low- and high-density lipoprotein cholesterol on steroid hormone production and ACTH-induced differentiation of rat adrenocortical cells in primary culture. Cell Tissue Res 1989;256(3);487-494.
207. Ersöz B, Menten G. Adrenal Hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sozmen E, editors. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık; 2002: 478-491.
208. Arthur C. The adrenocortical hormones. In: Guyton and John E H, editor. Textbook of Physiology. Philadelphia, WB Saunders Company.2000: 869-881.
209. Bugajski J, Gadek-Michalska A, Bugajski AJ. Nitric oxide and prostaglandin systems in the stimulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis by neurotransmitters and neurohormones. J Physiol Pharmacol 2004;55(4);679-703.
210. Stratakis CA, Chrousos GP. Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann N Y Acad Sci 1995: 29;771:1-18
211. Shinji N, Michiko F, Nobuo S, et al. Circadian rhythms in plasma cortisone and cortisol and the cortisone/cortisol ratio. Clinica Chimica Acta 1997: 266; 83-91
212. Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. Crit Care Med 2003;31;253-257.
213. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987;147(7);1273-1278.

214. Gelfand RA, Matthews DE, Bier DM, Sherwin RS. Role of counterregulatory hormones in the catabolic response to stress. *J Clin Invest* 1984;74(6);2238-2248.
215. Lamberts SW, Bruining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997; 337 18:1285-1289
216. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax* 2000;55(7);603-613.
217. C Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Ruckert B, Mantel PY, Menz G, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-Weber CB. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *Karagiannidis J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(6);1425-33
218. Prof. Dr. Taner Onat, Prof. Dr. Kaya Emerk. *Temel Biyokimya* 9. Bölüm. İzmir, Saray Medikal Yayıncılık 2. Baskı 1998: 742-774
219. Demirpence E. Molekuler endokrinoloji. İçinde: Atlan N, editor. *Biyokimya*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2000: 596-607.
220. Arthur C. Guyton, John E. Hall *Text Book of Medical Physiology*. Çeviri: Arslan A. *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 697-709
221. Kayaalp O. Otonom Sinir Sistemi ile İlişkili İlaçlar. Kayaalp O (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe Taş Yayınevleri, 2002:1105-1129.
222. Ishikawa J, Ohga K, Yoshino T, Takezawa R, Ichikawa A, Kubota H and Yamada T. A pyrazole derivative, YM-58483, potently inhibits store-operated sustained Ca influx and IL-2 production in T lymphocytes. *J Immunol* 2003: 4441-4449
223. Serhan CN. Novel omega-3 derived local mediators in anti-inflammation and resolution. *Pharmacol Ther* 2005;105;7-21

224. Habashy RR, Abdel-Naim AB, Khalifa AE and Al-Azizi MM. Anti-inflammatory effects of jojoba liquid wax in experimental models. *Pharmacol Res* 2005;51;95-105
225. Gupta M, Mazumdar UK, Sivakumar T, Vamsi MLM, Karki SS, Sambathkumar R and Manikandan L. Evaluation of anti-inflammatory activity of chloroform extract of *Bryonia Laciniosa* in experimental animal models. *Biol Pharm Bull* 2003;26 (9);1342-1144
226. Weissmann G. Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation. *J Lipid Mediat* 1993: 6;275-286
227. Martinez LL, Aparecida De Oliveira M and Fortes ZB. Influence of verapamil and diclofenac on leukocyte migration in rats. *Hipertension* 1999: 34 (Part 2):997-1001
228. De Souza AP, Tanowitz HB, Chandra M, Shtutin V, Weiss LM Morris SA, Factor SM, Huang H, Wittner M, Shirani J and Jelicks LA. Effects of early and late verapamil administration on the development of cardiomyopathy in experimental chronic *trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. *Parasitology research* 2004;92 (6);496-501
229. Bilici D, Akpınar E, Gürsan N, Özbakis Dengiz G, Bilici S and Altas S. Protective Effect of T-type calcium channel blocker in histamine-induced paw inflammation in rat. *Pharmacol Res* 2001: 44 (6);527-531
230. Kouoh F, Gressier B, Dine T, Luyckx M, Brunet C, Ballester L and Cazin JC. Antioxidant effects and anti-elastase activity of the calcium antagonist nifedipine on activated human and rabbit neutrophils—a potential antiatherosclerotic property of calcium antagonists? *Cardiovasc Drugs and Ther* 2002;16;515-520
231. Lukema JW and Van Der Hoorn JW. Amlodipin and atorvastatin in atherosclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2004: 5 (2);459-468

232. Zhou MS, Maimes EA, and Raij L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *Am J Hypertens* 2004;17:167-171
233. Mohler III ER, Facc MD, Sorensen LC, Ghali LK, Schocken DD, Willis PW, Bowers JA, Cropp AB and Pressler ML. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: The PRAISE heart failure trial. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (1);35-41
234. Chaudhuri AKN, Karmakar S, Rey D, Pal S, Pal M and Sen T. Anti-inflammatory activity of Indian black tea (sikkim variety). *Pharmacol Res* 2005: 51;169-175
235. Neto AG, Costa JMLC, Belati CC, Vinholis AHC, Possebom LS, Da Silva Filho AA, Cunha WR, Carvalho JCT, Bastos JK and Silva MLA. Analgesic and antiinflammatory activity of a crude root extract of *pfaffia glomerata* (spreng) pedersen. *J Ethnopharmacol* 2005;96; 87-91
236. Gamache DA, Povlishock JT and Ellis EF. Carragenan induced brain inflammation. *J Neurosurg* 1986: 65; 679-685
237. Nacife VP, Soeiro MNC, Gomes RN, Avila HD, Neto HCCF and Meirelles MNL. Morphological and Bio Chemical Characterization macrophages activated by carrageenan and Lipopolisaccharide in vivo. *Cell structure and Function* 2004: 29;27-34
238. El-Bizri N, Bkaily G, Wang S, Jacques D, Regoli D, D'Orleans-Juste P and Sukarieh R. Bradykinin induced a positive chronotropic effect via stimulation of T- and L-type calcium currents in heart cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2003: 81 (3);247-258
239. Vajja BN, Juluri S, Kumari M, Kole L, Chakrabarti R and Joshi VD. Lipopolysaccharide-induced paw edema model for detection of cytokine modulating anti-inflammatory agent. *Int Immunopharmacol* 2004: 4;901-909

240. Chow FS and Jusko WJ. Immunosuppressive interactions among calcium channel antagonists and selected corticosteroids and macrolides using human whole blood lymphocytes. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19 (6);413-121
241. Fansa I, Gol MK, Nisanoglu V, Yavas S, Iscan Z and Tasdemir O. Does diltiazem inhibit the inflammatory response in cardiopulmonary bypass? *Med Sci Monit* 2003; 9 (4); 48-54
242. Gepdiremen A, Sonmez S, Batat I, Esrefoglu M, Duzenli S and Suleyman H. Nimodipine improves kainic acid induced neurotoxicity in cerebellar granular cell culture: a double-blind dose-response study. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11;117-120
243. Zhang XQ, Watanabe Y, Ohnishi M, Baba T and Shibuya T. Comparative studies on the inhibitory effects of calcium antagonists on cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels increased by high potassium or glutamate in cultured rat cerebellar granule cells. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62; 411-414
244. Gepdiremen A, Hacimuftuoglu A, Buyukokuroglu ME and Suleyman H. Nitric oxide donor sodium nitroprusside induces neurotoxicity in cerebellar granular cell culture in rats by an independent mechanism from L-type or dantrolene-sensitive calcium channels. *Biol Pharm Bull* 2002; 25 (10); 1295-1297
245. Van den pol AH, Kogelman L, Chosh P, Liljelund P and Blackstone C. Developmental regulation of the hypothalamic metabotropic glutamate receptor mGlu R1. *J Neurosci* 1994;14 (6); 3816-3834
246. Glaum SR, Holzwarth JA and Miller RJ. Glutamate receptors activate Ca<sup>2+</sup> influx into astrocytes. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87 (9);3454-3458
247. McConkey DJ and Orrenius S. The role of calcium in the regulation of apoptosis. *J Leukoc Biol* 1996; 59; 775-783

248. Schulz JB, Henshaw DR, Siwek D, Jenkins BG, Ferrante RJ, Cipolloni PB, Kowall NW, Rosen BR and Beal MF. Involvement of free radicals in excitotoxicity in vivo *J Neurochem* 1995; 64; 2239-2247
249. Mehendale HM, Roth RA, Gandolfi AJ, Klaunig DE, Lemasters JJ and Curtis LR. Novel mechanisms in chemically induced hepatotoxicity. *Faseb J* 1994; 8; 1285-1295
250. Kashii S, Mandai M, Kikuchi M, Honda Y, Tamura Y, Kaneda K and Akaike A. Dual actions of nitric oxide in N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity in cultured retinal neurons. *Brain Res* 1996; 1596:711: 93-101
251. Slowik A, Turaj W, Pankiewicz J, Dziedzic T, Szermer P and Szczudlik A. Hypercortisolemia in acute stroke is related to the inflammatory response. *J Neurol Sci* 2002;1996:27-32
252. Arthur C.Guyton, John E. Hall Text Book of Medical Physiology. Çeviri: Doğan A. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti. , 2001: 869-884
253. Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation-a four-ring circus. *Current opinion in pharmacology* 2004; 4;629-636
254. Linehan JD, Kolios G, Valatas V, Robertson DA and Westwick J. Effect of corticosteroids on nitric oxide production in inflammatory bowel disease: are leucocytes the site of action? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288 (2); 261-267
255. Agelaki S, Tsatsanis CH, Gravanis A and Margioris AN. Corticotropin-Releasing Hormone augments proinflammatory cytokin production from macrophages in vitro and in lipopolisacchharide-induced endotoxin shock in mice. *Infect Immun* 2002; 70 (11); 6068-6074