

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI



NSAİD KULLANIMININ METABOLİK DEĞERLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda Buse BAYRAMBEY

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Göktuğ KILINÇARSLAN

Çanakkale, 2024

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

NSAİD KULLANIMININ METABOLİK DEĞERLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Funda Buse BAYRAMBEY

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Göktuğ KILINÇARSLAN

Çanakkale, 2024

TEŞEKKÜR

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecimde öncelikle rehberliğini ve bilgilerini esirgemeyen, yol göstericiliği ve sabrından dolayı tez danışmanım Dr. M.Göktuğ KILINÇARSLAN'a,

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince eğitimime ve aile hekimliği bakış açısını kazanmama katkıda bulunan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN'e, ABD öğretim üyeleri Prof. Dr. Oktay SARI'ya Doç Dr. Öğr. Üyesi Murat TEKİN'e, Doç Dr. Yusuf Haydar ERTEKİN'e,

Uzmanlık eğitimi sayesinde tanıyabildiğim ve hayatım boyunca devam ettirmek istediğim arkadaşlık bağına kurduğum aile hekimliğindeki asistan arkadaşlarıma ve her zaman aile hekimliği ekstralarım olarak gördüğüm Derya ve Berna'ya,

Yaşam boyunca bana sevgiyle rehberlik eden ve her anımda olduğu gibi bu süreçte de en büyük güç kaynağım olan anneme, babama ve kardeşlerime

Hayatımı güzelleştiren ve bana her şeyin üstesinden gelme cesareti verip iyiki varsın dedirten sevgili eşim Uğur ALTINIŞIK'a

sonsuz teşekkürlerimi sunarım,

sevgi,saygı,minnetle...

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	3
ÖZET.....	6
ABSTRACT.....	7
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	8
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	10
1.GİRİŞ.....	11
2.GENEL BİLGİLER.....	16
1-Non Steroidal İlaçlar (NSAID).....	17
1.1-Non Steroidal İlaçların (NSAID) Temel Özellikleri.....	17
1.2- Farmakolojik Özellikler.....	17
1.2.1- Etki mekanizması.....	18
A-Prostaglandin Aracılı Yolak.....	18
B-Prostaglandin Aracılı Olmayan Yolak.....	20
1.2.2-Metabolizma.....	21
1.2.3-İlaç Etkileşimleri.....	23
1.2.4-Yan Etkiler.....	23
A-Gastrointestinal Yan Etkiler.....	24
B-Renal Yan Etkiler.....	25
C-Kardiyovasküler Yan Etkiler.....	26
D- Hepatotoksisite.....	28
E- Serebrovasküler Yan Etkiler.....	29
F-Solunum Sistemi Yan Etkileri.....	30
2-Metabolik Değerler.....	31

2.1-LDL.....	31
2.2-AST-ALT.....	34
2.3-Kreatinin.....	35
2.4-HbA1c.....	37
2.5-Arter Kan Basıncı.....	38
3-NSAID'lerin Metabolik Değerler Üzerindeki Etkisi.....	40
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1-Araştırma Bölgesi ve Tipi.....	24
3.2-Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	24
3.3-Veri Toplama Araçları.....	25
3.4-Uygulama Yöntemi.....	26
3.5-Değişkenler.....	32
3.5.1-LDL Kolesterol.....	32
3.5.2-AST-ALT.....	34
3.5.3-Kreatinin.....	36
3.5.4-HbA1c.....	38
3.5.5-Arter Kan Basıncı.....	39
3.6- Verilerin Düzenlenmesi ve Analizi.....	48
3.7-İzin ve Onamlar.....	48
4.BULGULAR.....	49
4.1-Sosyodemografik Veriler.....	49
4.2- Metabolik Değerlerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	51
4.3- Kullanılan ilaç miktarının cinsiyete göre dağılımı.....	51
4.4- Kullanılan ilaç miktarının alkol kullanımına göre dağılımı.....	52
4.5- Kullanılan ilaç miktarının kronik hastalığa sahip olma durumuna göre dağılımı	52

4.6- Korelasyon Analizi	53
4.6.1-Kullanılan NSAID Miktarı İle Yaş, Gelir ve Eğitim Düzeyi arasındaki Korelasyon Analizi.....	53
4.6.2- Kullanılan NSAID Miktarı İle Metabolik Değerlerin Korelasyon Analizi	53
4.7-Regresyon Analizi.....	55
4.7.1- Kreatinin değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	55
4.7.2- LDL kolesterol değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	56
4.7.3-AST değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	57
4.7.4- ALT değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	58
4.7.5-HbA1c değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	59
4.7.6-Sistolik tansiyon değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	60
4.7.7-Diyastolik tansiyon değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	61
5.TARTIŞMA.....	62
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	72
KAYNAKLAR.....	73
EKLER.....	83

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı Tıp Fakültesi Hastanesi Aile Hekimliği polikliniğine başvuran hastalarda NSAID kullanımının metabolik değerler üzerindeki etkisini incelemektir.

Yöntem: Kesitsel analitik dizaynda yapılan bu araştırmanın evreni, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne 01/12/2023 -01/06/2024 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, soruları yanıtlama kapasitesine sahip ve metabolik değerleri istenmiş tahlil sonuçları için gelen kişiler araştırmacı tarafından çalışma konusunda bilgilendirilip çalışmaya davet edilmiştir, kabul edenler (onay verenler) ile çalışma yapılmıştır. Anket soruları araştırmacı tarafından okunup cevapları yine araştırmacı tarafından kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 90 (%45,2) erkek, 109 (%54,8) kadın olmak üzere 199 kişi katıldı. Katılanların yaş ortalaması 59,75 +/- 14,43'dü. Katılımcıların metabolik değerlerinin ortalaması; Kreatinin 0,84mg/dl, LDL kolesterol 108 mg/dl, HbA1c 6,09mmol/mol, AST 17,9 IU/L, ALT 18,6 IU/L, sistolik tansiyon 128,9 mmHg, diyastolik tansiyon ise 78,9 mmHg'dı Katılımcıların NSAID kullanımları ile sistolik tansiyonları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardı. LDL kolesterol AST-ALT, Kreatinin, HbA1c ve diyastolik tansiyon düzeyleri ile NSAID kullanımı arasında ilişki bulunamadı.

Sonuç: Katılımcıların NSAID kullanımları ile sistolik tansiyonları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki vardı. NSAID kullanımındaki bir birimlik artış sistolik tansiyon düzeylerinde 0,12 mmHg artışa neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: NSAID, AST, ALT, HbA1c, Kreatinin, Hipertansiyon, LDL kolesterol

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to investigate the effects of NSAID use on metabolic parameters in patients attending the Family Medicine outpatient clinic of the Medical Faculty Hospital.

Method: This cross-sectional analytical study was conducted on individuals who applied to Çanakkale Onsekiz Mart University Health Practice and Research Hospital between 01/12/2023 and 01/06/2024. The study population included individuals over the age of 18 who were capable of answering the questions and presented for test results related to requested metabolic parameters. Participants were informed about the study by the researcher and invited to participate. The study was conducted with those who agreed (provided consent). The survey questions were read by the researcher, and the responses were recorded by the researcher as well.

Results: A total of 199 individuals participated in the study, consisting of 90 men (45.2%) and 109 women (54.8%). The mean age of the participants was 59.75 ± 14.43 years. The average metabolic parameters of the participants were as follows: creatinine 0.84 mg/dL, LDL cholesterol 108 mg/dL, HbA1c 6.09 mmol/mol, AST 17.9 IU/L, ALT 18.6 IU/L, systolic blood pressure 128.9 mmHg, and diastolic blood pressure 78.9 mmHg. A significant positive correlation was found between NSAID use and systolic blood pressure. However, no relationship was identified between NSAID use and LDL cholesterol, AST-ALT, creatinine, HbA1c, or diastolic blood pressure levels.

Conclusion: A significant positive correlation was observed between NSAID use and systolic blood pressure in the participants. A one-unit increase in NSAID use resulted in a 0.12 mmHg increase in systolic blood pressure levels.

Keywords: NSAID, AST, ALT, HbA1c, Creatinine, Hypertension, LDL cholesterol

KISALTMALAR VE SİMGELER

Steroidal olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID)

Siklo-oksijenaz(COX)

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)

Orta yoğunluklu lipoprotein (IDL)

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)

Diyabet (DM)

Glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c)

Asetilsalisilik asit (ASA)

Prostaglandin tromboksan (TX)

Tromboksan A2 (TXA2)

Gastrointestinal (GI)

Nükleer faktör-kappa B (NF-kB)

Aktivatör protein (AP)-1

P4502C8 (CYP2C8)

Mikrozomal enzimler sitokrom P450 (CYP)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

Nitrik oksit (NO)

Akut böbrek hasarı (AKI)

Kronik böbrek hastalığı (KBH)

Prostaglandin I2 (PGI2)

Glomerüler filtrasyon hızının (GFR)

Anjiyotensin inhibitörü (ACEi)

Miyokard enfarktüsü (MI)
Kardiyovasküler hastalıklar (KVH),
Siklooksijenaz-2 (COX-2)
Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR)
Aspartat transaminaz (AST)
Alanin transaminaz (ALT),
İntra Serebral Kanama(ICH)
Hemorajik İnme (HS)
İskemik felçler (IS)
Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)
Sisteinil lökotrienler (Cys-LTE'ler)
Toplum Kaynaklı Pnömoni (TKP)
Trigliseritler(TG)
Lipoprotein lipaz (LPL)
Reseptörle ilişkili protein (LRP)
Oksitlenmiş LDL (ox-LDL),
Gamaglutamil transferaz (GGT)
Alkalen fosfataz (ALP)
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)
Glikozillenmiş albümin (GA)
Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC)
Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)
Cockroft -Gault formülü (Jaffé)
Araştırma verileri Statistics Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)
Nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH)

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1 Çalışmaya Alınma ve Dışlama Kriterleri	40
Tablo 2 Katılımcıların Sosyodemografik Verileri (N:199)	47
Tablo 3 Katılımcıların metabolik değerleri (N:199)	48
Tablo 4 Kullanılan NSAID miktarının cinsiyete göre dağılımı (N:199).....	49
Tablo 5 Kullanılan ilaç miktarının alkol alma durumuna göre dağılımı (N:199).....	49
Tablo 6 Kullanılan ilaç miktarının Kronik hastalığa sahip olma durumuna göre dağılımı (N:199)	49
Tablo 7 Kullanılan NSAID Miktarı İle Yaş, Gelir ve Eğitim Düzeyi arasındaki Korelasyon Analizi.....	50
Tablo 8 Kullanılan NSAID Miktarı İle Metabolik Değerlerin Korelasyon Analizi.....	51
Tablo 9 Kreatinin değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi	52
Tablo 10 LDL kolesterol değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi	53
Tablo 11 AST değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi	54
Tablo 12 ALT değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	55
Tablo 13 HbA1c değeri ve sosyodemografik verilerin regresyon analizi.....	56
Tablo 14 Sistolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	57
Tablo 15 Diyastolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi.....	58

1.GİRİŞ

Söğüt kabuğu Sümerler ve Mısırlılar tarafından, daha sonra da antik Yunan ve Roma'daki doktorlar tarafından ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak kullanılmıştır. 1763'te antipiretik etkilerini ilk kez Rahip Stone tanımlamaya başlamıştır. Yaklaşık 1830'larda söğüt kabuğundan salisilatın izole edilmesinin ardından 1897'de Bayer endüstrisinden Felix Hoffman tarafından aspirin (asetil salisilat) sentezlendi. Bundan 70 yıl sonrada farmakolog John Vane, aspirinin prostaglandin üretimini engellemedeki etki mekanizmasını açıkladı. Başlangıçta ateş düşürücü ve iltihap önleyici bir ilaç olarak kullanılan aspirin, daha sonra antitrombosit özelliklerinin de keşfiyle kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli hale geldi.(1)

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID) en sık kullanılan ilaçlar konumundadır. MÖ 500'lü yıllarda, klinik deneylerin ve bilimsel bilginin tanımlanmadığı zamanlardan önce bile Hipokrat, söğüt kabuğu ve yapraklarının ağrı ve ateşi iyileştirmedeki gücüyle ilgili notlar edinmişti. Şu anda, NSAID'ler dünya çapında tüm reçeteli ilaçların %5'ini oluşturmaktadır.(2)

NSAID'ler, birçok hasta grubunda analjezik antipiretik ve antiinflamatuar etkileri nedeniyle dünya çapında kullanılmaktadır. Aspirin de dahil olmak üzere NSAID'ler, semptomatik rahatlama için kullanılırlar. Genelde hastalık sürecinin ilerlemesini engellemezler. Ana etki mekanizmalarından biri, prostaglandinler ve tromboksanın üretiminden sorumlu enzim olan siklo-oksijenazın (COX) inhibisyonu üzerinden olduğu görülmüştür.(3)

Kolesterol ve trigliserit gibi lipidler plazmada çözünmez. Enerji kullanımı, lipid birikimi, steroid hormonu üretimi ve safra asidi oluşumu için lipidleri çeşitli dokulara taşıyan dolaşımdaki lipoproteinlere bağlanarak çözünür hale getirilirler. Lipoprotein, esterlenmiş ve esterlenmemiş kolesterol, trigliseritler ve fosfolipidler

ve proteinden oluşur. Kanda beş ana lipoprotein vardır: şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL). Bu lipoprotein sınıflarının her biri, değişen derecelerde kolesterol ve trigliserit taşır; LDL, kolesterolün çoğunu ve VLDL, trigliseridin çoğunu taşır.

Aşırı kolesterol, makrofajları ve düz kas hücrelerini aktive ederek arter duvarının intimasında kronik bir inflamatuvar yanıtı yol açar.(4) Bu durum aterosklerotik kardiyovasküler olay riskini artırır. Hiperkolesterolemi, aterosklerotik hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu hastalık dünyada ölümün önde gelen sebeplerinden olan kardiyovasküler hastalıklar için bir gelişim basamağıdır. Birçok çalışma, siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir.(5–7)

NSAİD'ler

- Polimorfonükleer lökosit agregasyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederler.
- Monosit kaynaklı inflamasyonu başlatan sitokinlerin üretiminin azaltırlar.
- Polimorfonükleer lökositler ve monositlerden lizozomal enzimlerin ve süperoksit radikallerinin salınımının inhibe ederek hücrel hasarı azaltırlar.

Bu etkilerin, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı da düşünülmektedir. Ayrıca, COX-2 enzimleri COX-1'e göre normal koşullarda sınırlıdır ancak iltihap ve ateroskleroz gibi diğer patolojik durumlarda daha öne çıkmaktadır.(8)

COX-1 ve COX-2'nin değişken şekillerde inhibe edilmesiyle, farklı NSAİD'lerin ateroskleroz riskini farklı biçimde etkilediği görülmektedir. Bu farklılıklara sebep olanlar ise, farklı dozlama, farklı COX inhibisyonu ve farmakogenetik ile ilgilidir. Ancak, bu mekanizmalar hala tam olarak

anlaşılamamıştır. Yapılan hayvan deneylerinde, farklı tipte NSAID'lerin aterosklerotik kan damarlarındaki kolesterol içeriğini azaltabileceği görülmüştür. Bu azalmanın mekanizması belirlenememiştir. NSAID'lerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) katabolizmasını etkilemesi ile bu durumun geliştiği düşünülmektedir.(8–10)

İnsülin üretimindeki bozulma ya da insülinin vücuda yetersiz gelmesi, kan şekeri seviyelerinde değişikliklere yol açarak, diyabet (DM) olarak bilinen en yaygın metabolik bozukluğa neden olur. Tip 1 diyabet, pankreasın adacık hücrelerinin otoimmün yıkımının bir sonucudur, Tip 2 diyabet ise bozulmuş insülin sinyali ve çevresel faktörlerin bir sonucudur. Dünya çapında yaklaşık 425 milyon insan Tip 2 diyabet hastasıdır.(11) Diyabet hastalığının bu kadar yaygın olması sebebiyle sürekli çalışmalar yapılmakta ve yeni tedaviler, mevcut olan tedavilerde ise ilaç etkileşimleri araştırılmaktadır. NSAID'ler sık kullanılan ilaçlar olduğu içinde araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. NSAID'lerin diyabet üzerindeki etkileri hala net olarak belirlenememiştir.

Relatif olarak selektif COX-2 inhibitörlerinden olan diklofenak ve selekoksip ile insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, lipid düzeyi normal olan tip 2 diyabet katılımcılarına uygulanmasının lipid metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği gösterilmektedir. Diklofenak'ın hiperlipidemik hastalar üzerindeki etkisi selekoksip'ten daha az belirgin olmuş, hatta selekoksip lipid profillerini iyileştirerek faydalar sağlamıştır. Bu bulgular, COX-2 inhibitörleri seçerken katılımcıların lipid profillerini ve olası kardiyovasküler riskleri dikkatlice göz önünde bulundurmanın önemini vurgulamaktadır.(12)

Tayvanda 2017 yılında yapılan bir çalışmada tip 2 diyabeti olan katılımcıların en az 90 gün boyunca NSAID kullanması sonrasında kronik böbrek yetersizliğine yakalanma oranının ilaç kullanmayan hastalara göre daha

yüksek olduğu gözlenmiştir.(13) Danimarka da 2023 yılında yapılan başka bir çalışmada ise takip edilen 331.189 tip 2 diyabeti olan katılımcıların kısa süreli NSAID kullanmalarında bile kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sayılarında artış gözlenmiştir. Özellikle HbA1c değeri yüksek olan hastalarda yatış olma ihtimali daha fazla görülmüştür.(14) Yapılan bu çalışmalarda NSAID'lerin genelde iki hastalık üzerindeki etkilerinin değerlendirildiğini ve katılımcıların tüm metabolik değerlerine bakılmadığı görülmektedir. NSAID'lerin etkilerinin hep olumsuz yönlerine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmaların aksine Amerikada yapılan bir çalışmada ise 286 Tip 2 diyabet tanılı katılımcının yarısına 48 hafta boyunca salisilat tedavisi başlanmıştır. Plasebo verilen gruba göre salisilat kullanan katılımcıların HbA1c düzeyleri daha düşük bulunmuştur.(15)

İnsanlar üzerinde yapılan başka bir klinik çalışmada Osteoartritli hastalarda iki nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç rejiminin serum lipoproteinleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı 12 haftalık bir süreçte, 54 hasta günde iki kez 500 mg naproksen ve 45 hasta bir kez 1.000 mg nabumeton ile tedavi edilmiştir. Serum trigliserit seviyeleri, tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.05$) bir farkla, nabumeton ile tedavi edilen hastalarda artma ve naproksen ile tedavi edilen hastalarda azalma görülmüştür. Naproksen alan hastalarda toplam kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(16)

Görüldüğü üzere NSAID'ler ile yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar hala kafa karıştırıcıdır. Çoğu çalışma da sadece NSAID'lerin bir hastalık üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bazı çalışmalarda NSAID alan hastalarda metabolik değerler olarak bildiğimiz LDL, HbA1c gibi değerler artış gösterirken bazı çalışmalarda azalmıştır. Ya da miyokard enfarktüsü gibi durumlarda kurtarıcı olarak kullandığımız salisilatlar bazı çalışmalarda kalp yetersizliğine sebep olmuştur. Böbrek üzerindeki olumsuz etkileri daha belirgin

olarak bilinen NSAID'lerin kalan birçok organ üzerindeki etkileri henüz net olarak anlaşılamamıştır. Daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma da Nonsteroidal antienflamatuar ilaçların metabolik değerler üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

1-Non Steroidal İlaçlar (NSAID)

1.1-Non Steroidal İlaçların (NSAID) Temel Özellikleri

NSAID, reçetesiz veya reçeteyele satılan ve genelde inflamasyon, ağrı ya da ateşin tedavisinde kullanılan ilaç ailesidir.(17) Dünya çapında kullanıma sunulan, kimyasal yapılarına göre belirlenen altı ana sınıftan 20'den fazla farklı NSAID bulunmaktadır. Bu ilaçların dozları, ilaç etkileşimleri ve bazı yan etkileri farklılık göstermektedir. Çoğu NSAID tamamen emilir, ihmal edilebilir düzeyde ilk geçiş hepatik eliminasyonuna sahiptir, serum proteinlerine sıkı bir şekilde bağlanır ve küçük bir dağılım hacmine sahiptir.(18)

1.2- Farmakolojik Özellikler

Kimyasal yapılarına göre NSAID'ler salisilatlar, aril ve heteroarilasetik asit türevleri, indol/inden asetik asit türevleri, antranilatlar ve oksikamlar (enol asitler) olarak sınıflandırılabilir.(19) Tipik bir NSAID'nin temel yapısı, düzlemsel bir aromatik fonksiyonel gruba bağlı bir asidik kısımdan (karboksilik asit, enoller) oluşur.

Salisilatlar, söğüt kabuğundan salisilik asit ekstraksiyonunun ardından tanımlanan ilk NSAID'ler olmuştur.(1) Bunlar aslında 2-hidroksibenzoik asitin (salisilik asit) türevleridir. Başlangıçta salisilik asit tıbbi olarak sodyum tuzu formunda kullanıldı. Daha sonra bu bileşiğin yerini terapötik olarak asetillenmiş türev, asetilsalisilik asit (ASA) ya da diğer adıyla sık kullandığımız aspirin aldı.

Salisilatlardan sonra aril veya heteroaril asetik asit türevleri, NSAID'lerin önemli bir sınıfını oluşturur. İbuprofen, fenoprofen, naproksen ve

oksaprozin, en popüler NSAID'lerden bazılarını oluşturan aril veya heteroaril asetik asidin bazı yapısal türevleridir.

NSAID'lerin sonraki sınıfı, indometasin ve sulindak gibi ağrı kesicileri içeren indol veya inden asetik asittir. Daha da ileri gidersek, antranilatlar, antranilik asidin N-aril ile yer değiştirilmiş türevleri olan başka bir NSAID sınıfıdır. 2-arilasetik asit türevi olan diklofenak, ağrı kesici tabletler, enjeksiyonlar, topikal merhemler ve hızlı etkili spreylere dahil olmak üzere çeşitli formülasyonlarda bulunan en yaygın kullanılan antranilat NSAID'dir. Mefenamik asit ve meklofenamik asit de antranilik asitten üretilir. Son olarak, esas piroksikam ve meloksikamdan oluşan oksikamlar, 4-hidroksibenzotiazin heterosikl varlığıyla karakterize edilen NSAID'lerin son yapısal kategorisini oluşturur.(2)

Yapısal sınıflandırmaya ek olarak, NSAID'ler ayrıca prostaglandine (PGHS) özgü inhibitör aktivitelerine ve serumdaki yarı ömürlerine göre de kategorize edilebilmektedir.

1.2.1-Etki Mekanizması

A-Prostaglandin Aracılı Yolak

Prostaglandinler(PG), 20 karbonlu poli- doymamış yağ asitlerinin merkezi 5 karbonunun oksidatif siklizasyonu ile oluşur. Bu yolun ana düzenleyici enzimi COX (PGH sentazı)'dır, araziidonik asidin (veya diğer 20 karbonlu yağ asitlerinin) prostaglandin (PG) G2 ve PGH2'ye dönüşümünü katalizler. PGH2 daha sonra PGE2, PGD2, PGF2a, PGI2 ve tromboksan (TX) A2 gibi çeşitli eikozanoidlere dönüştürülür. Üretilen PG'lerin dizisi, belirli bir hücre tipinde bulunan enzimatik mekanizmaların varlığına bağlı olarak değişir. Örneğin, endotel hücreleri genellikle PGI2 üretirken, trombositler genellikle tromboksan

A2 (TXA2) üretir. Tüm klinik kullanımdaki NSAID'lerin COX'u inhibe ettiği ve PG sentezinde belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.(20)

Antiinflamatuvar aktiviteleri, araşidonik asidin prostaglandinlerin, prostasiklin ve tromboksan A2'nin üretiminin öncüsü olan prostaglandin H2'ye dönüşümünü katalize eden COX enzimlerinin inhibisyonuna bağlıdır.(21) COX aktivitesinin üç ana PG ürünü olan PGE2, PGD2 ve PGF2a inflamasyonu, ağrıyı ve ateşi artırır. Vane ve meslektaşları, aspirinin PG sentezini baskılayarak inflamasyonu baskıladığını gösteren ilk kişilerdi.(22) Daha sonra bu etkiden COX inhibisyonunun sorumlu olduğu gösterildi. İnflamasyondaki rollerinin yanı sıra, eikosanoidler gastrointestinal (GI) mukozanın korunması, kan pıhtılaşması, kan akışının düzenlenmesi ve böbrek fonksiyonu için kritik öneme sahiptir.

COX'in COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki farklı izoformu mevcuttur.(23)

- Siklooksijenaz 1 – COX-1 çoğu dokuda değişken şekilde üretilir. Normal hücresel süreçleri (gastrik sitoproteksiyon, vasküler homeostaz, trombosit agregasyonu ve böbrek fonksiyonu gibi) düzenleyen bir enzim olarak tanımlanır. Hormonlar ya da büyüme faktörleri tarafından aktive edilir.(24)

- Siklooksijenaz 2 – COX-2 daha çok; beyinde, böbrekte, kemikte ve diş üreme sisteminde yapısal olarak eksprese edilen bir enzimdir, ancak diğer dokuların çoğunda tespit edilememektedir.(20) Ekspresyonu, inflamasyon durumları sırasında veya deneysel olarak mitojenik uyarılara yanıt olarak artar.(25) COX-2'nin inflamasyonun ana aracısı olduğu bulunduğundan sonra, seçici olmayan NSAID'lerle ilişkili gastrointestinal ve böbrek yan etkilerinin azalması amacıyla COX-2 seçiciliğine sahip yeni bir inhibitör sınıfı geliştirildi. Coxibs olarak adlandırıldı.(21)

Aspirin, ibuprofen, sulindak ve indometasin gibi geleneksel NSAID'ler ise hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe ederler. Aspirin, in vivo olarak, anti-inflamatuar etkiyi ortaya çıkarmak için salisilik asit açığa çıkarırken, asetil grubu özellikle PGHS inaktivasyonunu indükler. Benzer bir etki şekli aslında indometasin, ibuprofen ve naproksen dahil olmak üzere birkaç 'aspirin benzeri ilaçta' bulunur. Bu nedenle, asetil grubu aracılığıyla PGHS-1'deki serin kalıntısının geri dönüşümsüz asetilasyonu, aspirinin terapötik etkisini gösterme yollarından biridir.(26)

B-Prostaglandin Aracılı Olmayan Yolak

Prostaglandin aracılı olmayan yolak ile etki gösteren çeşitli NSAID'ler biyolojik membranlara girme ve geniş bir yelpazedeki hücre fonksiyonlarını ve hücre-hücre etkileşimlerini bozma yeteneğine sahiptir. Bu mekanizmalar genellikle NSAID'lerin hastalar üzerinde bu ajanlara duyarlılığının belirlenmesinde önemli olabilir.

Bazı NSAID'ler, nükleer faktör-kappa B (NF-kB) ve aktivatör protein (AP)-1 gibi önemli transkripsiyon faktörlerinin seviyelerini etkileyebilir.(27) COX'tan bağımsız mekanizmalardaki farklılıklar, kısmen nitrik oksit sentetaz üzerindeki etkiler yoluyla bileşiklerin etkinliğini artırabilir veya toksisitesini azaltabilir. Başka bir örnek olarak, NSAID'ler, L-selektinlerin yapısını etkileyerek nötrofil-endotelyal hücre yapışmasına müdahale eder, böylece granülositlerin inflamasyon bölgelerine göçündeki önemli bir adım ortadan kalkar.(28)

Prostaglandin aracılı olmayan süreçlerin klinik inflamasyondaki rolünü anlamak ve önemini tanımlamak; bu potansiyel etki mekanizmalarının, NSAID'lere bireysel hasta yanıtındaki değişimi veya olumsuz olayların ortaya çıkmasını açıklayıp açıklamadığını doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm NSAID'lerin tamamen emildiği, ihmal edilebilir düzeyde ilk geçiş hepatik eliminasyonuna sahip olduğu, albümine sıkı bir şekilde bağlandığı ve küçük bir dağılım hacmine sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle hipoalbuminemili hastalarda ilacın serbest serum konsantrasyonları daha yüksek olabilir. Bununla birlikte, bir NSAID'nin kan seviyesinin, etki şeklinin veya etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli olup olmadığı konusunda net veri yoktur; çünkü protein bağlanması, birçok NSAID için normal doz aralığında doyurulabilir durumdadır. Sonuç olarak dozdaki artışlar ilacın kararlı durum konsantrasyonun da artışlara yol açmayabilir. Eşit dozlarda, çeşitli NSAID'lerin hasta popülasyonlarındaki klinik etkinliği benzerdir. Ancak bireysel tepkiler oldukça değişkendir.(29)

1.2.2-Metabolizma

NSAID'ler, sitokrom P450C8 (CYP2C8), 2C9, 2C19 ve/veya glukuronidasyon yoluyla çeşitli şekillerde hepatik dönüşümlere uğrar. NSAID'lerin yarı ömürleri farklılık gösterir ancak genel olarak kısa etkili ve uzun etkili olarak ikiye ayrılabilir. İbuprofen, diklofenak, ketoprofen ve indometasin kısa etkililere örnek iken naproksen, selekoksib ise uzun etkililere örnek olarak verilebilir.

NSAID'lerin %90'ından fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Bu ilaçlar normal olarak, orta ila yüksek lipid çözünürlükleri nedeniyle oral, subkutan ve intramüsküler uygulamalarda oldukça iyi biyoyararlanıma sahiptirler.(30) Ana ilacın idrarla doğrudan atılımı, plazma proteinlerine yüksek bağlanma nedeniyle düşüktür; hepatik eliminasyon sayesinde, idrar ve safrayla atılan inaktif metabolitler halinde vücuttan temizlenir. Klerens ve terminal yarılanma ömrü yoluyla ilacın eliminasyonu oldukça türe özgüdür.(18)

Mikrozomal enzimler sitokrom P450 (CYP) içeren karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi, NSAID metabolizmasının çoğundan sorumludur; özellikle

CYP2C9 en önemli oksidazdır, selekoksib, indometasin, diklofenak, flurbiprofen dahil olmak üzere çok çeşitli NSAID'lerin metabolizmasını düzenler. Dikkat çekici bir şekilde, bu proteindeki alel varyasyonları, ilacın farmakoterapötik etkinliğini hastaya özel bir şekilde etkiler.(31,32)

Karaciğerdeki NSAID'lerin glukuronidasyonunun, bu ilaçları inaktive ettiği ve renal atılım için daha çözünür hale getirdiği düşünülmektedir. Daha yakın zamanlarda, NSAID'ler için bir "futile cycle"(boşa dönüş döngüsü) öne sürülmüştür; burada, ana ilaç glukuronidasyon sonrasında intravasküler bölgede aktif, ana formuna hidrolize edilir.(33)

Böbrek yetmezliği durumunda, glukuronidler normal böbrek fonksiyonuyla hızla atılmazlar ancak glukuronidazlar tarafından "yeniden etkinleştirilirler." Bu döngü ketoprofen için gösterilmiştir; bu nedenle, diğer glukuronidasyon geçiren NSAID'ler için de geçerli olması muhtemeldir (karprofen, diflunisal, indometasin, naproksen). Bu ilaçlar, bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda farklı bir şekilde kullanılmalıdır.(32)

Plazma proteinlerine bağlanma, NSAID'lerin plazmadan interstisyel ve transselüler sıvılara kolayca geçişini engellese de, aynı durum bunların inflamatuvar eksüdalara nüfuz etmesini ve kalıcılığını kolaylaştırır, böylece antiinflamatuvar etkilere izin verir.

1.2.3- İlaç Etkileşimleri

NSAID'ler ve diğer ilaçlar arasında oldukça fazla etkileşim mevcuttur. Ancak, bunların sadece bir kısmı klinik açıdan önemlidir. Örneğin diflunisal, piroksikam, indometasin veya sulindak warfarinin antikoagülan etkisini artırmış, aspirin ve fenilbutazon ise daha yaygın olarak antikoagülasyonu etkilemiştir.(33)

Çoğu NSAID, lityumun temizlenmesini engeller, böylece etkisini artırırken, sulindak istisnadır ve tutarsız değişikliklere neden olur.

Triamteren ve indometasin arasında hala açıklanamayan bir etkileşim vardır, bu ilaçları birlikte alan 2 gönüllüde kreatinin klirensinde %60-72'lik azalmalar gözlenmiştir. Probenesidde ise, ilaç glukuronidlerinin atılımını önleyerek ve boşa dönüş döngüsünü aktive ederek, belirli NSAID konsantrasyonlarını %50'ye kadar artırabilir. Bu ibuprofen, diklofenak veya tolmetin için geçerli olmayabilir, çünkü bu ilaçlar oksitlenir ve hidroksile edilir, ama glukuronidasyona uğramazlar. NSAID'lerin, diüretikler, beta blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri gibi antihipertansif ilaçların etkisini prostaglandin bağımlı vasküler ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkiler yoluyla olumsuz etkilemesi beklenir.(33)

1.2.4. Yan Etkiler

A-Gastrointestinal yan etkiler

Çok düşük dozlarda oral aspirin ve diğer NSAID'ler bile mide ve duodenal mukozaya zarar verebilir ve ciddi morbidite ve mortalite potansiyeline sahip olabilir. COX-1'i inhibe eden NSAID'ler tarafından indüklenen PG eksikliğinin bir sonucu olarak PG'lerin koruyucu fonksiyonları ortadan kalkınca asit ve pepsin nedeniyle gastrik ve duodenal hasar meydana gelebilir.(34)

Mide veya duodenumun yaralanması, mide mukozasının bariyer fonksiyonundaki hafif değişikliklerden, yüzey hücrelerinde mikroskobik hasara ve hatta büyük yaralanmaya kadar değişebilir. En hafif değişiklik, mukozal bariyer fonksiyonunun bozulmasıdır; hidrojen iyonlarına ve sodyum iyonlarına mukozal geçirgenliğin artmasıyla kendini gösterir. Gastrik mukozal bariyerin bozulması ve bunun sonucunda mide asidinin yüzey hücrelerine verdiği hasar,

onarım mekanizmaları etkisizse zamanla makroskobik hasara neden olabilir. Onarım mekanizmaları, mide çukurlarını kaplayan daha derin epitel hücrelerinin hasarlı yüzeyi kaplamak için hızlı göçünü ve progenitör hücrelerden yeni epitel hücrelerinin de rejenerasyonunu içerir. Epitelyal onarım ve proliferasyonun her ikisi de gerçekleşebilmek için, pH'ı 7,4'e yakın olan, yeterli miktarda ve iyi oksijenlenmiş kana ihtiyaç duyar. PG'ler ve nitrik oksit (NO) bu onarım mekanizmalarında önemli rollere sahipken, COX inhibitörleri bu PG'ye bağlı onarıcı süreçleri bozabilir.(35)

NSAID'lerin neden olduğu makroskobik hasar, ödem, eritem, subepitelyal kanama, erozyon ve ülser arasında değişir. Günümüzde yapılan birçok çalışma NSAID kullanımının peptik ülser komplikasyon riskini 3-5 kat artırdığını göstermektedir.(36–38) Bu metaanalizlerde de görüldüğü gibi özellikle 60 yaşından büyük ve 3 aylık süre boyunca NSAID kullanmış olmak gastrointestinal komplikasyonlar açısından büyük risk taşımaktadır. Hindistan'da, ülke çapındaki 8 tıp fakültesini kapsayan prospektif, kesitsel, çok merkezli bir çalışma, vakaların %30.08'inde NSAID ile ilişkili GI komplikasyonları bildirmiştir.(32) Pakistan'da üst gastrointestinal (GI)bölgeye endoskopi yapılan 820 hastayı analiz eden (1998-2000) bir çalışmada, katılımcıların %14,7'sinin NSAID'lerle ilişkili peptik ülseri varlığı bulunmuştur. Özellikle duodenal ülser (%65,3) mide ülserinden (%42,3) daha sık bulunmuştur.(39)

PG'si tükenmiş mide veya duodenumdaki lezyonların gelişimi asit ve pepsine bağlıdır; Güçlü asit inhibisyonu (örneğin, proton pompa inhibitörleri [PPI'ler] ile) bunların gelişimine karşı önemli ölçüde koruma sağlar. Yaşlı popülasyonunda daha çok görülen osteoartrit gibi hastalıklarda NSAID reçetelenmesi daha fazla olduğu için bu hastalara ek olarak mide bariyer koruyucu tedavilerin eklenmesi önerilmektedir. Ya da alternatif tedavi olarak parasetamol kullanılabilir.(40)

B-Renal yan etkiler

NSAID kullanan hastaların yaklaşık yüzde 1 ila 5'inde böbreklerde yan etki ortaya çıkmıştır. Bu sayı kulağa az olarak gelse de artan osteoartrit ya da romatolojik hastalıkları nedeniyle reçete edilen NSAID sayısı artmaya başlamıştır. NSAID alan hastaların sayısının çok olması nedeniyle (Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 70 milyondan fazla reçete ve 30 milyar reçetesiz doz tahmin edilmektedir), yılda 2,5 milyondan fazla hasta nefrotoksik olay yaşamaktadır(41). Akut böbrek hasarı (AKI) ve elektrolit dengesizliğini kapsayan kronik böbrek hastalığı (KBH) , glomerülonefrit, renal papiller nekrozu kapsayan çok sayıda nefrolojik komplikasyonu içeren önemli bir böbrek hasarı riski taşır.(39)

Prostaglandinler böbreğin farklı anatomik bölgelerinde lokal olarak üretilir ve bunların oluşumu COX-1 inhibe edilmesiyle baskılanınca, NSAID'lerin nefrotoksik etkileri ortaya çıkmaktadır. Örneğin, prostaglandin I₂ (PGI₂) , PGE₂ ve PGD₂ vasküler direnci azaltır, renal vasküler yatakları genişletir ve organ perfüzyonunu artırır; bu da kan akışının renal korteksten jukstamedüller bölgedeki nefronlara yeniden dağıtılmasına yol açar. Diğer yandan, indometazin ve meklofenamat gibi inhibitörler, toplam renal perfüzyonu azaltma ve kortekse kan akışını yeniden dağıtma eğilimindedir; bu süreç, akut renal vazokonstriksiyon, medüller iskemi gelişmesine sebep olur.(41) Ek olarak, PGE₂ ve daha düşük bir dereceye kadar PGF_{2a} hem diüretik hem de natriüretik etkileri vardır. Henle kulpunun ve toplama kanalının kalın çıkan kolunda sodyum klorür taşınmasını inhibe ederler. PGE₁ aynı zamanda antidiüretik hormonun (vazopressin) etkisini antagonize edip diürezi daha da güçlendirmektedir. Son olarak, glomerulusta PGE₂ ile uyum içinde üretilen prostasiklin ise glomerüler filtrasyon hızının (GFR) korunmasını sağlar.(42) NSAID kaynaklı inhibisyonlarda prostaglandin üretiminin baskılanması sebebiyle böbrek yatağında oluşan vazokonstriksiyon böbrek kanlanmasını

bozacaktır. Kanlanmanın azalmasına bağılı olarak aktive olan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron kaskadı sempatik aktivasyonu arttırıp vücutta da vazokonstrüksiyona sebep olacaktır. Bu durum konjestif kalp yetersizliğine neden olacak kadar büyük boyutlara ulaşabilir. Klinisyenlerin bu durumları fark edip ilacı kesmesi geri dönüşümlü hasarın önüne geçebilir.(43)

NSAID kaynaklı bir başka potansiyel ciddi böbrek elektrolit anormalliği hiperkalemidir. Bu durumun patofizyolojisinde ilk olarak, NSAID'ler prostaglandin aracılı renin salınımını körelmeye başlatıp azaltma eğilimindedir, bu da aldosteron oluşumunun azalmasına ve dolayısıyla potasyum atılımının azalmasına yol açar. İkincisi, azalmış GFR ortamında, natriüretik ve diüretik prostaglandinlere karşı çıkarak, NSAID'ler renal tübül içinde sodyum ve klorür yeniden emilimini arttırabilir ve distal nefronda sodyum-potasyum değişimi için intralüminal sodyum dağıtımını azaltma eğiliminde olabilir.(44) Hiperkalemi özellikle ek olarak potasyum tutucu diüretik ya da Anjiyotensin inhibitörü (ACEi) benzeri ilaç kullanan hastalarda daha fazla dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Kronik Böbrek Hastalığına (KBH) sahip kişiler sıklıkla ACEi'ler, ARB'ler ve diüretikler gibi ilaçlar kullanmaktadır. Bu ilaçlar aslında NSAID'lerle etkileşime girerek durumu kötüleştirebilir, klinisyenlerin bu hastaları NSAID'lerle tedavi ederken son derece dikkatli olmaları gerekir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde KBH'lı hastalar arasında NSAID kullanımı değişkendir ve nispeten yüksektir; bu durum, esas olarak bu hasta popülasyonunda NSAID kullanımını azaltmak amacıyla kapsamlı araştırmaları gerektirmektedir.(13)

C-Kardiyovasküler yan etkiler

Miyokard enfarktüsü (MI), felç, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi olayları içeren kardiyovasküler hastalıklar (KVH), dünya çapında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biridir. Düşük dozda aspirinin KVH'ı önlenmek amacıyla sekonder profilakside koruyucu etkiler sağladığı bulunmuştur. Düşük

doz aspirin (≥ 30 mg/gün), endotel hücre fonksiyonlarını etkilemeden trombosit agregasyonunu önemli ölçüde önleyebilir.(45)

PGHS-1, trombositlerde proagregasyona ve vazokonstriksiyona yol açan TxA₂ üretiminin ana kaynağıdır. Ayrıca, hem arteriyel duvarda hem de endotelde yapısal olarak sentezlenen PGHS-1, vazodilatör ve anti-agregan PGI₂'nin üretiminde rol oynar. Sağlıklı bir denge, TxA₂ ve PGI₂'nin dengeli inhibisyonu yoluyla sağlanır. Trombositlerde PGHS-1'in inhibisyonu, düşük dozda aspirin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan kardiyoprotektif anti-agregan etki ile dengede olan PGI₂ lehine bir bozulma yaratır.(46) PGI₂ artışı da trombositlerin agregasyonunu inhibe ederek damar lümeninde olası plak oluşumunun önüne geçer. Ateroskleroz başlangıcı kabul edilen damar yapısındaki plaklar MI riskini arttırdığı için bu döngüyü aspirin ile kırmak mortalite ve morbiditeyi azaltmakta önemli yer tutar.

Trombositlerden farklı olarak, endotelial hücrelerde PGHS-1, aspirin tarafından inhibe edildikten sonra kısa bir süre içinde yenilenir, böylece PGI₂ üretimi fazla etkilenmez. Trombosit agregasyonu veya damarların kasılması için artmış kalsiyum gerektiğinden, PGI₂, IP reseptörleri yoluyla PKA'yı aktive ederek anti-trombotik etki gösterir ve bu da hala bilinmeyen bir mekanizma ile trombositlerde veya vasküler düz kas hücrelerinde hücre içi kalsiyumun derin bir şekilde azalmasına neden olur.(47) Bununla birlikte, aspirin dışı NSAID'ler (NANSAID'ler), trombositlerde PGHS-1'in geri dönüşümlü inhibisyonuna neden olabilir. Bu nedenle, aspirinin KVKH'nın sekonder profilaksisine etkisi, PGHS- 2 aracılığıyla değil, trombositlerde PGHS- 1'den üretilen TxA₂'nin geri dönüşümsüz inhibisyonu yoluyla sağlanır.(48)

Aspirinin MI ve iskemik SVH'a karşı etkinliği yıllar geçtikçe hala tartışılmaz olduğu gerçeğinden dolayı, klinisyenler reçete yazarken risk fayda

dengeğini değerlendirmek zorundadır. Ancak yakın zamanda G. Ravach ve arkadaşları, Avrupa Kardiyovasküler korunma önerilerine göre, KVH'ın birincil önlenmesine yönelik reçetelerde aspirinin yasaklanması gerektiğini belirtmişlerdir.(49) Aspirin sekonder profilakside kullanılsa da primer korumada yeterli fayda sağlamadığı ve artan kanama ile gastrointestinal yan etkilere neden olmasından dolayı önerilmemektedir.

Her ne kadar aspirin, diğer NSAID'ler arasında kardiyoprotektif özelliğinde tek başına öne çıksa da, aspirin dışı NSAID ile ilişkili KVH'ı açıklamak için bir takım patofizyolojik mekanizmalar önerilmiştir. Önemli bir açıklama, normalde trombozu önleyen endotelial PGI₂'nin NSAID'ler tarafından inhibisyonunun, KVH'ın başlangıcından sorumlu olabileceğini öne sürdü. Son zamanlarda, endotelial hücrelerde öncelikle PGHS-1'in, bu hücrelerde PGHS-2 aracılı PGI₂ üretimine göre daha önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Bu nedenle spesifik olmayan NSAID'ler, terapötik dozlarda PGHS-1 aracılı kardiyoprotektif PGI₂ üretimini bloke edebilir.(50) Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri keşfedildikten sonra gastrointestinal yan etkileri değerlendirmek amacıyla birçok randomize klinik çalışmalar yapıldı. Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR) çalışmasında, naproksen ile COX-2 inhibitörü rofekoksibi karşılaştırıldı COX-2 inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkilerinin daha az olduğu bulunan çalışma da ek olarak rofekoksib ile tedavi edilen hastalarda MI riskinin arttığı bulundu.(50) Tüm bu konular NSAID'lerin kardiyovasküler güvenilirliğini son derece tartışmalı bir konu haline getirmiştir.

D-Hepatotoksisite

Hepatotoksisite, NSAID'lerle bağlantılı başka bir ciddi komplikasyondur; ama gastrointestinal hasar, KVH ve böbrek yetmezliği ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülür. Ancak hastalığın ciddiyeti nedeniyle NSAID'lerin sık kullanımı hastaları hepatotoksisite riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır.

Bromfenak (1999) ve lumiracoxib (2008) gibi NSAID'leri içeren bir dizi ilaç hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir.(51)

NSAID'lerle tedaviden genelde 6-12 hafta sonra belirtiler ortaya çıkar. İki ana klinik hepatotoksisite şekline yol açabileceği bilinmelidir; ilki akut hepatittir ve sarılık, bulantı ve ateş ile birlikte yüksek serum transaminaz seviyeleri ile ilerler. Kronik aktif hepatit ise ikinci klinik serolojik ve histopatolojik anormallikler ile seyreder.(52) Yayınlanan çalışmalar analiz edildiğinde, aspartat transaminaz (AST) ve alanin transaminaz (ALT), hepatotoksisite ile bağlantılı en yaygın iki biyobelirteç olarak düşünülebilir. Bununla birlikte alkalın fosfataz ve total bilirubin düzeylerindeki anormal yükselişler de rapor edilmiştir.

E-Serebrovasküler yan etkiler

NSAID'lerin trombosit fonksiyonu üzerindeki etkisinin anlaşılması, NSAID'lerin trombozun düzenlenmesi yoluyla İntra Serebral Kanama(ICH) riskinin artmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Aspirinin antitrombotik etkisi, trombosit PGHS aktivitesinin geri dönüşümsüz ve neredeyse tamamen inhibisyonu ile bağlantılıdır, bu da trombotik olayların azalmasına neden olur ve dolayısıyla Hemorajik İnme (HS) olasılığını artırır.(53)

Beyin dokusu içindeki kanama, ciddi bir felç türü olan HS intraserebral kanamaya (ICH) yol açar. İnme olayları ya iskemik (beyne kan akışının engellenmesi) ya da hemorajik (kanama) olarak tanımlanabilir; bunların arasında iskemik felçler (IS) daha baskındır. Çok uluslu bir Avrupa veri tabanı çalışması, IS riskinin bireysel NSAID'ler arasında farklılık gösterdiğini ve özellikle daha önce IS veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda daha yüksek olduğunu bulduğunu göstermiştir.(54)

İslam ve arkadaşları 2018'de, 1999'dan 2017'ye kadar olan makaleleri içeren gözlemsel çalışmaların bir meta -analizini yayınladılar. Çalışma, NSAID kullanımının HS geliştirmede yüksek riskli olduğunu anlamlı buldu.(55) Buna paralel olarak Mart 2019'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada L. Ge ve arkadaşları, aspirin ve klopidoğrel (antitrombotik ilaç) uzun süreli kullanımının ICH'ın bir belirtici olan serebral mikro kanama riskini artırdığını göstermiştir. Aynı yılın ilerleyen zamanlarında Paciaroni ve arkadaşları aspirine kıyasla klopidoğrel monoterapisinde kanama olayı riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir.(56) Klinisyenlerin NSAID reçete ederken hastaların serebrovasküler olay geçirip geçirmediğini sorgulamaları olası komplikasyonları önlemede önemli yer tutacaktır.

F-Solunum yolu yan etkileri

1922 yılına kadar astım, nazal polipozis ve aspirin duyarlılığı (Samter Triadı) arasındaki ilişki bilinmiyordu. Daha sonra, astım tanısı olan katılımcılarının yaklaşık %7'sinin aspirin veya diğer PGHS-1 inhibe edici NSAID'leri aldıktan sonra potansiyel olarak ölümcül olabilecek bronkospazmlar yaşadığı bulunmuştur.(57)

Aspirin ve NSAID kullanımı sonrasında astım, kronik rinit, nazal polipler ve akut solunum yolu reaksiyonu görülebilir. Bu duruma, aspirinle alevlenen solunum yolu hastalığı (ARDS) adı verilir. Mast hücreleri gibi hücrelerde, 5-lipoksijenaz yolunun ürünü olan sisteinil lökotrienler (Cys-LTE'ler) ile PGHS yollarının ürünleri olan prostanoidler arasında bir denge mevcuttur. NSAID kaynaklı PGHS-1 inhibe olursa ve aynı zamanda aşırı lökotrien üretimide olduğunda fizyolojik denge bozulur. AERD'nin patofizyolojisinden sorumlu çok sayıda proinflamatuvar sitokin (IFN- γ , IL-4 gibi) salınımını tetikler.(58) Artan sitokinler inflamasyon sürecini başlatarak hastalarda bronkospazma neden olur.

Aynı zamanda bronşlarda başlayan hasarlar durumu geri dönüşümsüz hale getirir.

Toplum Kaynaklı Pnömoni (TKP) ile ilgili olarak, farklı araştırmalar ve gözlemsel çalışmalar da TKP katılımcılarının yarıya yakınında NSAID'lerin tedaviye eklendiği görülmüştür. Ancak NSAID'lerin bu yaygın kullanımı ne tıbbi kılavuzlarda ne de pnömoni katılımcılarına yapılan çalışmalarda onaylanmamıştır. Teorik olarak bakıldığında, NSAID'ler polimorfonükleer nötrofillerin toplanmasını ve çalışmasını önleyerek durumu daha da kötüleştirir.(59) Özellikle İbuprofenin TNF- α ve NF- κ B transkripsiyon aktivitesini inhibe ettiği, dolayısıyla proinflatuar sitokinlerden özellikle IL-8 üretimini sınırladığı bulunmuştur. Bu sitokinin kemokin özellik göstererek nötrofil göçünü sağladığı baskılandığı zamanda nötrofil göçünün inhibe olduğu bilinmektedir.(60) Bu nedenle, NSAID'lerin akciğerlerin TKP'ye sekonder enfeksiyona duyarlılığını arttırabileceği varsayılabilir. Ancak, pulmoner bakteriyel enfeksiyonun hayvan modellerinde NSAID'lerin rolü değerlendirildiğinde çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Sonuç olarak NSAID'lerin mekanizması hala tam olarak öğrenilememiştir.

2- Metabolik Değerler

2.1-LDL Kolesterol

Kolesterol son zamanlarda öncelikle kardiyovasküler hastalıkların başlıca risk faktörlerinden sayılmaktadır. Ancak kolesterol hücrelerin yapıtaşlarından birini oluşturur.

Kolesterol özellikle hücrelerin zarlarında bulunan bir steroldür. Bununla birlikte safra asitleri, D vitamini ve adrenal bezlerde üretilen steroid hormonlarının da öncüsüdür. Endoplazmik retikulumda üretilip lipoproteinler

aracılığıyla hücre dışında diğer hücrelere taşınabilir. Kolesterol suda çözünemediği için diğer dokulara taşınmasında taşıyıcı proteinlere ihtiyaç vardır. Lipoproteinler, lipitlerden ve proteinlerden (apolipoproteinler [apo] olarak bilinir) oluşur ve ana işlevi, plazmadaki kolesterol veya trigliseritler(TG) gibi suda çözünmeyen lipitleri, emilim (bağırsak) ve/veya sentez (karaciğer) bölgelerinden ihtiyaç duyulan bölgelere taşımaktır.(61)

Kanda beş ana lipoprotein vardır: şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL). Bu lipoprotein sınıflarının her biri, değişen derecelerde kolesterol ve trigliserit taşır; LDL, kolesterolün çoğunu ve VLDL, trigliseridin çoğunu taşır.

Lipoproteinler taşıma görevlerini iki yolla gerçekleştirirler. Ekzojen yol ve Endojen yol:

Eksojen yolla vücuda giren lipitler bağırsakta şilomikron olarak taşınır. Şilomikron yoğunluk olarak en küçük boyut olarak ise en büyük lipoproteindir. İçeriğinin büyük çoğunluğunu trigliseritler oluşturur. Şilomikronlar dolaşımda lipoprotein lipaz (LPL) tarafından parçalanıp şilomikron kalıntılarına dönüşürler. Bu enzim genelde endotelde bulunur ve karaciğer, yağ ve kas dokularının serbest yağ asidi ihtiyacı bu şekilde karşılanır. Kalıntılar ise LDL reseptörü ve reseptörle ilişkili protein (LRP) aracılığıyla karaciğere alınır.

Endojen yolda ise karaciğerde biriken trigliseritlerin birleştirilmesi ile oluşan VLDL aracılığıyla dokulara taşıma işlemi gerçekleşir. Dolaşımda bulunan VLDL tıpkı şilomikron gibi LPL'ye maruz kalarak parçalanır. VLDL 'den HDL'ye trigliserit – HDL'den VLDL'ye ise kolesterol transferi sağlanır. Böylece VLDL öncülü olduğu LDL'ye dönüşür.(62)

HDL dokulardan karaciğere kolesterolü taşımada önemli görev üstlenir. LDL ise hepatositlere ve periferik dokulara kolesterol taşır. ApoB-100, normal bireylerde LDL'nin yaklaşık %60 ila 80'ini temizleyen LDL reseptörü tarafından LDL'nin tanınmasından ve alımından sorumludur. Geriye kalan LDL, LRP gibi diğer spesifik reseptörler veya temizleyici reseptörler tarafından uzaklaştırılır. Özellikle oksitlenmiş LDL (ox-LDL), makrofajlar ve vasküler düz kas hücreleri üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından alınabilir. Bu makrofajlar kolesterol esterlerle aşırı yüklendiğinde köpük hücrelerine dönüşürler, bu da ateroskleroz gelişiminde önemli bir adımdır.(63)

LDL'yi ölçmek için referans yöntem, lipoprotein sınıflarını parçalamak için plazmanın ultrasantrifüjlenmesini gerektiren beta kantifikasyonudur. Ancak pratik olamayan ve çoğu laboratuvarında bulunmayan bu yöntem yerine 1972 de bulunan fridewald denklemi kullanılmaktadır. Bu formülde toplam kolesterolden HDL ve TG/5 çıkarılarak LDL elde edilir. Ancak TG değeri 400 ve üstünde, LDL değeri ise 70 ve ALTında olduğu zaman bu formül tutarlı değildir. Ayrıca katılımcıların aç karnına test vermeleri gerekliydi.

2013 yılında ise Martin/Hopkins adıyla bir formül daha geliştirilmiştir. Burada ise $TG-HDL-(TG/ayarlanabilir\ faktor)$ şeklindedir; burada ayarlanabilir faktör tabakalara özgü medyan TG: VLDL-C oranlarını temsil eder.(64) Bu yöntem daha duyarlı ve aç karnına verilen testlerde de etkilidir. Birçok klinikte kullanılmaktadır. Ancak burada da düşük LDL düzeylerinde hatalı sonuç mevcuttur.

2.2 AST-ALT

AST (aspartat aminotransferaz) ve ALT (alanin aminotransferaz) karaciğerin durumunu gösteren serum belirteçlerindendir. Önceden karaciğer fonksiyon testleri olarak da bilinilirdi. Bu testlere ek albumin, bilirubin, GGT(gamaglutamil transferaz), ALP(alkalen fosfataz) de kullanılır. Ancak bazı karaciğer hastalıklarında normal seviyede olmaları nedeniyle karaciğerin fonksiyonunu tam olarak gösteremedikleri bulunmuştur.

Aminotransferaz enzimleri normalde hücre içinde bulunurlar. Hücrede herhangi bir hasar meydana geldiğinde artış gösterirler. Özellikle hepatosit hasarında artışları karaciğer hastalıklarında görülen anormalliklerdendir. AST karaciğer dışında iskelet kası, kalp kası ve düz kaslarda da bulunur. Bu yüzden miyokard enfarktüsü ya da kas zedelenmelerinde de artış gösterebilir. ALT karaciğer için daha spesifiktir.(65)

Bu değerlerin referans aralıkları hala tam olarak belirlenememiştir. Karaciğer hastalığı için belirlenmiş herhangi bir risk faktörleri olmayan prospektif olarak çalışılan kişilerde erkekler için normal ALT düzeyi 29 ila 33 IU/l ve kadınlar için 19 ila 25 IU/l arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Başka bir çalışmada ise erkekler için ALT değerini 35-79 IU/l aralığı kabul edilmiştir.(66)

Yükselmiş aminotransferaz seviyelerinin en yaygın nedenlerine bakacak olursak; alkolle ilişkili karaciğer hasarı, kronik hepatit B ve C, otoimmün hepatit, hepatik steatoz (karaciğerde yağ infiltrasyonu), non-alkolik steatohepatit, hemokromatoz, Wilson hastalığı, alfa1-antitripsin eksikliği gibi hastalıklarda bu belirteçleri artmış olarak görüyoruz.(67)

Serumda bulunan ALT ve AST aktivitesini ölçmek için geliştirilmiş bir dizi yöntem mevcuttur. Enzim aktivitesini ölçen analiz teknikleri arasında

doğrudan spektrofotometrik ölçümler, manometrik teknikler, boya maddelerini kullanan analizler, eşleştirilmiş enzim teknikleri ve radyometrik prosedürler bulunmaktadır. Bu teknikler arasında en spesifik olanı, laktat ve malatın dolaylı olarak ölçülmesidir. Aminotransferaz reaksiyonlarında, pirüvat ve oksaloasetat sırasıyla üretilir. Bu reaksiyon sırasında, indirgenmiş formdaki nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH; reaksiyondaki kofaktör) NAD'ye oksitlenir. NADH, 340 nm'de ışığı absorpsiyon yaptığı için, olay spektrofotometrik olarak 340 nm'de absorptivite kaybı ile izlenebilir.(68)

2.3. Kreatinin

Böbrek hücrelerin sağlıklı işleyişi için gereken sabit hücre dışı ortamın korunmasına katkıda bulunur. Bu, metabolizmanın belirli atık ürünlerini (örneğin, üre, kreatinin ve ürik asit) uzaklaştırarak ve su ile elektrolitlerin idrar yoluyla atılımının dengelenmesiyle sağlanır, böylece net alım ve endojen üretim arasında uyum sağlanır. Böbrek, tübüler yeniden emilim veya salgılamadaki değişiklikler aracılığıyla, su ve sodyum gibi çözünmüş maddelerin, aynı zamanda potasyum ve hidrojen gibi diğer maddelerin de atılımını düzenleyebilir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) fonksiyon gösteren her bir nefronda, glomerüllerden birim zamanda süzülen plazma miktarının toplamıdır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kullandığımız temel bir ölçüttür ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı belirleyen en iyi testtir. GFR direk olarak ölçülemez. Bu ölçümü, ideal bir filtrasyon belirteci ile yapmak gerekir. Bu belirteç reabsorbe yada sekrete olmayacak, böbreğe toksik olmayacak ayrıca böbrekte sentez veya metabolize edilmeyecek şekilde seçilmelidir. İnülinin eksojen olarak kullanılan bir belirteçtir. GFR ölçümünde ALTın standart olarak kabul edilmesine rağmen, günlük pratikte uygulanması zor bir yöntemdir.(69) Bu nedenle, GFR'yi genellikle kreatinin gibi endojen bir filtrasyon belirteci kullanarak tahmin etmek, pratikte en yaygın olarak kullanılan yöntemdir.

Kreatinin, diyetle alınan hayvansal proteinlerden ve iskelet kasındaki fosfokreatinin metabolizması sonucu oluşturulur, bu nedenle vücuttaki üretimi kas kitlesi ile orantılıdır. Normal aralığı 0,6-1,2 mg/dl arasında değişmektedir. GFR'nin düşmesi ile kreatinin vücuttan temizlenemez ve artmaya başlar. Bu durum akut ya da kronik böbrek yetersizliğinde sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak bazı durumlarda da kreatinin seviyesinde artış görülebilir. Örneğin, düşük kas kütlesi, yaşlılık, kötü beslenme, kreatinin ölçümünde etkileşimler, hamilelik gibi. Bu yüzden değeri yorumlarken bu durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.(70)

Serum kreatinin değerini tek başına kullanmak yeterli olmadığı için serum kreatinin değerinin kullanıldığı bazı matematik formülleri geliştirilmiştir. Tahmini GFR formülleri bireyler arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, etnik köken gibi farkları dikkate alarak ve ölçülen GFR'nin kullanıldığı çalışmalardan elde edilmiştir.

Cockcroft -Gault formülü: En eski (1973) ve en basit formüldür. Kas kitlesindeki artışın ve yaşın kreatinin oluşumu üzerine etkisi dikkate alınmaktadır. Cockcroft -Gault formülü= $(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times (\text{Kadınsa } 0.85)^{72} \times \text{Serum kreatinini (mg/dl)}$ Kadınlarda kas kitlesini daha düşüktür. Bu yüzden 0.85 ile çarpılmaktadır. Vücut ağırlığına göre GFR'yi olduğundan fazla ya da az tahmin ettirebilir. Obez hastalarda doğru sonuç vermeyebilir.

-MDRD formülü: MDRD isimli çalışmanın verilerinden geliştirilmiş bir formüldür. Katılımcıların serum kreatinini, yaşı, cinsiyeti ve ırk özellikleri kullanılır. MDRD formülü, gerçek GFR değeri normal ya da hafif düşük olan hastalarda GFR'yi olduğundan daha da düşük tahmin ettirebilir.

-CKD-EPI formülü: günümüzde sık kullanılan bu formülde katılımcıların serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri hesaplamaya eklenir. $GFR (mL/dak/1.73 m^2) = 141 \times dak(SCr/k, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times (1.018 \text{ eğer kadınsa}) \times (1.159 \text{ eğer Afrikalı Amerikalıysa})$, k kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, α kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411, minimum SCr/k'nın minimumunu veya 1'i ve maksimum SCr/k'nın maksimumunu veya 1'i gösterir.(71)

2.4. HbA1c

2010 yılından itibaren WHO ve ADA tarafından glikozillenmiş Hemoglobin A1c (HbA1c)'nin diabetes mellitus tanısında bir tanı ölçütü olarak kullanılması kabul edilmiştir.(72)

HbA1c'nin ömrü yaklaşık 90-120 gün olarak tahmin edilir. Bu nedenle, uzun vadeli glisemik kontrolün bir göstergesi olarak bilinir. Günün herhangi bir saatinde ölçülebilir ve kişinin aç olması gerekmez. Bu özelliklerinden dolayı, diyabetli kişilerde glisemik kontrolün değerlendirilmesi için tercih edilen test haline gelmiştir. Son zamanlarda, diyabet için tanı ve diyabet riski yüksek olan kişilerde tarama testi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Retinopati prevalansının bir belirleyicisi olarak açlık veya yükleme sonrası glukoz ölçümleriyle eşit yada eşite yakın duyarlılık ve özgüllük sağlamasına rağmen, dünyanın birçok bölgesinde hala kullanılmamaktadır. Ayrıca, HbA1c'ye dayanarak diyabeti olduğu belirlenen birçok kişinin, doğrudan glukoz ölçümüne göre diyabeti olmayabilir.(73)

Yükselmiş bir serum HbA1c ($> \%6.5$), düzensiz bir glisemik durumun göstergesi iken, üç ardışık ay boyunca düşük düzeyler ($< \%6.5$), pozitif glisemik

kontrolü yansıtır. Ancak, HbA1c, hemoglobinopatiler ve anormal kırmızı kan hücresi dönüşümü olan bazı bozukluklarda hastanın glisemik durumunu değerlendirmek için uygun değildir. Örneğin, çeşitli anemi tipleri HbA1c seviyelerini yanlışlıkla değiştirir. Bu tür kısıtlamalar, araştırmacıları özellikle daha kısa bir süre içinde glisemik kontrolü değerlendirmek için farklı göstergeler aramaya yöneltmiştir. Glikozillenmiş albüminin (GA) eritrositlerin yaşam süresindeki değişikliklerden etkilenmemesinden dolayı diyabetik hastalarda glisemik kontrolün iyi bir alternatif göstergesi olduğu düşünülmektedir.(74)

HbA1c'yi belirlemeye yönelik yöntemlerin karşılaştırılabilirliğini geliştirmek için yalnızca Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu'nun (IFCC) yeni standardına göre referans verilen yöntemler kullanılmalıdır. Karışıklığı önlemek için bu değerlerin IFCC standardına göre mmol/mol cinsinden raporlanması gerekmektedir.(75)

Diyabetin glikozillenmiş proteinler kullanılarak teşhis edilmesi ve değerlendirilmesi, belirli bir süre boyunca glisemik kontrolün yüksek doğruluğu dahil olmak üzere birçok avantaja sahiptir. Şu anda, glikolize proteinleri ölçmek için kullanılan yaygın laboratuvar yöntemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), immünoanaliz ve elektroforezdir.(74)

2.5. Arter Kan Basıncı

Tansiyon ya da kan basıncı olarak ölçtüğümüz değerler kalbin kanı pompalarken arter duvarında oluşturduğu basınçtır. Çeşitli hastalıklarda arter duvarının sertleşmesi ile bu basınç artmaya başlar ve bu durum ise hipertansiyon olarak adlandırılır.

Hipertansiyon önlenen bir risk faktörüdür. Dünya sağlık örgütünün 2019 yılında yayınladığı verilere göre dünya çapında hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir. Tahmini 30-79 yaş arası 1,28 milyar yetişkinin hipertansiyon hastalığı vardır.(76)

Hipertansiyon özellikle kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir mortalite yükünü oluşturur.(77) Yaş, diyet, obezite ve fiziksel aktivite azlığı gibi sebepler hipertansiyon için risk faktörüdür. Önlenir olması mortalite ve morbiditeyi azaltmada önemli yer tutmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri ve pek çok Avrupa ülkesinde erişkin nüfusun yaklaşık %25-30'unda hipertansiyon bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda erişkin yaş grubunda hipertansiyon prevalansı %36,5(Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği), %33 (Türk Kardiyoloji Derneği) ve %30,3 (Türk HT ve Böbrek Hastalıkları Derneği) arasında değişmektedir.

Kan basıncı uygun şekilde ölçülmelidir. Kişi, kan basıncı ölçümünden önce en az 5 dakika boyunca sırtı destekli, her iki ayağı yere düz basan ve bacaklarını çaprazlamadan rahat bir sandalyede oturmalıdır. Manşon uzunluğunun kol çevresinin en az %80'i ve genişliğinin en az %40'ı olması gerekir. Manşonun doğrudan üst kolun derisinin üzerine, kalp hizasında yerleştirilmesi gerekmektedir. 1 dakika arayla 3 kere ölçüm yapılması ve ilk ölçümü saymayıp ikinci ve üçüncü ölçümlerin ortalamasını alınmalıdır.(78)

Kabaca bir yada 4 hafta arayla ölçülen ofis ölçüm değerlerinde sistolik tansiyonun 140, diyastolik tansiyonun 90 olması hipertansiyon tanısı koydurabilir.(79) hipertansiyon tanımı ile ilgili yayınlanan kılavuzlarda tanı için gerekli değerlerde farklılıklar mevcuttur. Asıl önemli olan tanıdan sonraki tedavi

sürecidir. Hasta olarak tahmin edilen kişilerin yarısı tedaviden uzaktır. Periyodik sağlık muayenelerinde USPSTF, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde yüksek tansiyon taraması yapılmasını önermektedir. Özellikle 40 yaş sonrası katılımcıların yılda bir kez taranması önerilmektedir.(80)

Hipertansiyon tedavisinde farmakolojik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri uygulanmaktadır. Kullanılan ilaç grupları katılımcıların özelliklerine ve komorbid durumlara göre değişkenlik gösterir. Klinisyenler hastalara göre tedavi rejimleri belirlemelidir. Tedavi amacı tansiyon değerlerini yaşa göre belirlenen hedef değerlere ulaştırmaktır.(81)

3-NSAID'lerin Metabolik Değerler Üzerindeki Etkisi

NSAID'lerin çok yaygın kullanılması birçok etkiyi beraberinde getirmektedir. Yaşlanan nüfusa sahip ülkelerde özellikle NSAID kullanma sıklığı artmıştır. Yaşlı nüfusundaki hastalarda komorbidite daha fazla olduğu için ilaçların yan etkileri de daha sık görülmektedir. Bu yan etkiler nedeniyle sağlık kuruluşlarına artan başvurular hem maliyeti arttırmış hem de hastaların artan mortalite oranlarıyla karşı karşıya kalmamıza sebep olmuştur. NSAID'lerin birçok organ üzerindeki etkileri henüz net olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalar genellikle NSAID kullanan hastaların bir hastalık ile ilişkisini ortaya koymuştur. Hastaları bütüncül olarak değerlendirip inceleyen çalışma sayısı yetersizdir. Üstelik yapılan çalışmalar tezatlık oluşturmaktadır. Çoğu çalışma NSAID'lerin olumsuz yan etkilerini araştırırken inflamasyonu baskılama üzerindeki etkilerini daha çok romatolojik hastalıklarda görmekteyiz. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu ilaçların kanseri önlemede de etkili olabildiklerini belirlemişlerdir. Çoğu hasta ve klinisyen NSAID'leri ağrıyı azaltmak amaçlı kullansada bu ilaçların etkileri bu durumdan daha fazlasıdır. Bu yüzden daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışma da hastaları bütüncül değerlendirip Nonsteroidal antienflamatuar ilaçların metabolik değerler üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Bölgesi ve Tipi

Araştırma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüş ve kesitsel analitik araştırma olarak tasarlanmıştır.

3.2 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Kesitsel analitik dizaynda yapılan bu araştırmanın evreni, ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne 01/11/2023 - 01/06/2024 tarihleri arasında ayaktan başvuran 18 yaş ve üzeri hastalar oluşturmuştur.

Polikliniğe başvuran 950 hastanın 360'ından kan tahlili (LDL Kolesterol, AST, ALT, Kreatinin, HbA1c) istenmiştir. Bu hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden ve sürekli NSAİD kullanımını gerektiren hastalığı olmayan 199 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Multiple lineer regresyon örnek büyüklüğü için minimum bir bağımsız değişken başına 10 ölçüm olması önerilmektedir. Çalışmamızda yaklaşık 6 değişkenin bağımsız değişken olarak kullanılacağı öngörüldüğü için toplamda $10 \times 6 = 60$ kişilik örneklemin uygun olacağı saptanmıştır. Her ne kadar bu sayıdaki bir örnekleme ulaşılması asgari olsa da araştırmada bu sayıdan daha fazla hastaya ulaşılmıştır.(82,83)

Tablo 1. Çalışmaya Alınma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Alınma Kriterleri	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri
------------------------------------	---------------------------------------

• 18 yaşından büyük olan aile hekimi polikliniğine başvuran hastalar • Metabolik değerler için kan tahlili istenmiş olma	• NSAİD kullanımını gerektiren kronik hastalığa sahip olma • Parasetamol-asetisalisilik asit kullanan hastalar •
---	--

3.3 Veri Toplama Araçları

Araştırmada veriler bir anket formu uygulanarak elde edilmiştir. Araştırmacılar tarafından oluşturulan anket formu sosyodemografik verileri, katılımcıların son 3 ayda kullandıkları NSAİD miktarını, kronik hastalıklarını ve metabolik değerlerini [LDL (mg/dl), Kreatinin (mg/dL), HbA1c (mmol/mol), AST-ALT(IU/L), Sistolik-Diyastolik tansiyon (mmHg)] içermektedir.

Katılımcıların sosyodemografik bilgileri, alkol ve sigara kullanım durumlarının da içeren 17 soruluk anket formu Ek-1 olarak verilmiştir.

3.4 Uygulama Yöntemi

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne 01/12/2023 -01/06/2024 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, soruları yanıtlama kapasitesine sahip ve metabolik değerleri istenmiş tahlil sonuçları için gelen kişiler araştırmacı tarafından çalışma konusunda bilgilendirilip çalışmaya davet edilmiştir, kabul edenler (onay verenler) ile çalışma yapılmıştır. Anket soruları araştırmacı tarafından okunup cevapları yine araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Bir hastada anket yapılması yaklaşık 10 dakika sürmüştür.

3.5. Değişkenler

Başlangıç bağımsız değişkenleri olarak kronik hastalık (var-yok şeklinde), kullanılan ilaç miktarı, sigara-alkol kullanımını (var yok şeklinde), yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve gelir düzeyleri kullanılmıştır.

Katılımcıların kullandıkları ilaç miktarlarını 'Son 3 aylık süreçte kaç tablet NSAID içeren ilaç kullandınız?' şeklinde sorularak kullanılan tablet sayısı not edilmiştir.

Bağımlı değişkenler ise LDL (mg/dl), Kreatinin (mg/dL), HbA1c (mmol/mol), AST-ALT(IU/L), Sistolik-Diyastolik tansiyon (mmHg)dur.

1.LDL Kolesterol

LDL değerini ölçmek için referans yöntem, lipoprotein sınıflarını parçalamak için plazmanın ultrasantrifüjlenmesini gerektiren beta kantifikasyonudur. Ancak pratik olamayan ve çoğu laboratuarda bulunmayan bu yöntem yerine 1972 de bulunan fridewald denklemi kullanılmaktadır. Bu formülde toplam kolesterolden HDL ve TG/5 çıkarılarak LDL elde edilir. Ancak TG değeri 400 ve üstünde, LDL değeri ise 70 ve altında olduğu zaman bu formül tutarlı değildir. Ayrıca katılımcıların aç karnına test vermeleri gereklidi.

2013 yılında ise Martin/Hopkins adıyla bir formül daha geliştirilmiştir. Burada ise $TG-HDL-(TG/ayarlanabilir\ faktor)$ şeklindedir; burada ayarlanabilir faktor tabakalara özgü medyan TG: VLDL-C oranlarını temsil eder.(64) Bu yöntem daha duyarlı ve aç karnına verilen testlerde de etkilidir. Bir çok klinikte kullanılmaktadır. Ancak burada da düşük LDL düzeylerinde hatalı sonuç mevcuttur. Çalışmamızda da bakılan LDL değeri Cobas-roche cihazı ile ölçülmüştür. Bu cihaz kalitatif, yarı kalitatif ve kantitatif testler çalıştırması amaçlanan ve yazılım içeren otomatik bir analizördür. Homojen enzimatik kolorimetrik test seçici olarak sadece LDL'yi çözülür hale getiren yüzey aktif maddelerin varlığında kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılan bir enzimatik kolesterol yöntemine dayanarak LDL'deki serbest kolesterol ve kolesterol esterleri ölçülür. LDL dışındaki lipoproteinlere karşı enzim reaksiyonları yüzey aktif maddeler ve bir şeker bileşiğiyle inhibe edilir. HDL, VLDL ve şilomikron içindeki kolesterol tayin edilmez. LDL kolesterolün birimi

mg/dl ve referans aralığı 0-100 mg/dl olarak belirlenmiştir. Ölçümlerdeki kan örnekleri en az 8 saatlik bir açlık sonrası antekübital venden alınmıştır.

2.AST-ALT

AST ve ALT değerlerinde enzim aktivitesini ölçen analiz teknikleri arasında doğrudan spektrofotometrik ölçümler, manometrik teknikler, boya maddelerini kullanan analizler, eşleştirilmiş enzim teknikleri ve radyometrik prosedürler bulunmaktadır. Bu teknikler arasında en spesifik olanı, laktat ve malatın dolaylı olarak ölçülmesidir. Aminotransferaz reaksiyonlarında, pirüvat ve oksaloasetat sırasıyla üretilir. Bu reaksiyon sırasında, indirgenmiş formdaki nikotinamid-adenin dinükleotid (NADH; reaksiyondaki kofaktör) NAD'ye oksitlenir. NADH, 340 nm'de ışığı absorpsiyon yaptığı için, olay spektrofotometrik olarak 340 nm'de absorptivite kaybı ile izlenebilir. Çalışmamızda bakılan AST ve ALT değerleri de Cobas-roche cihazı ile ölçülmüştür. Birimleri mg/dl ve AST için referans değeri 0-32 IU/L iken ALT için 0-33 IU/L'dir.

3.Kreatinin

Serum kreatinin değerini tek başına kullanmak yeterli olmadığı için serum kreatinin değerinin kullanıldığı bazı matematik formülleri geliştirilmiştir. Tahmini GFR formülleri bireyler arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, etnik köken gibi farkları dikkate alarak ve ölçülen GFR'nin kullanıldığı çalışmalardan elde edilmiştir.

Cockcroft -Gault formülü (Jaffé): En eski (1973) ve en basit formüldür. Kas kitlesindeki artışın ve yaşın kreatinin oluşumu üzerine etkisi dikkate alınmaktadır. Cockcroft -Gault formülü= $(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)} \times (\text{Kadın} 0.85)^{72} \times \text{Serum kreatinini (mg/dl)}$ Kadınlarda kas kitlesini daha düşüktür. Bu yüzden 0.85 ile çarpılmaktadır. Vücut ağırlığına göre GFR'yi olduğundan fazla ya da az tahmin ettirebilir. Obez hastalarda doğru sonuç vermeyebilir.

-MDRD formülü: MDRD isimli çalışmanın verilerinden geliştirilmiş bir formüldür. Katılımcıların serum kreatinini, yaşı, cinsiyeti ve ırk özellikleri kullanılır. MDRD formülü, gerçek GFR değeri normal ya da hafif düşük olan hastalarda GFR'yi olduğundan daha da düşük tahmin ettirebilir.

-CKD-EPI formülü: günümüzde sık kullanılan bu formülde katılımcıların serum kreatinini, yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri hesaplamaya eklenir. $GFR (mL/dak/1.73 m^2) = 141 \times dak(SCr/k, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Yaş} \times (1.018 \text{ eğer kadınsa}) \times (1.159 \text{ eğer Afrikalı Amerikalıysa})$, k kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, α kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411, minimum SCr/k'nın minimumunu veya 1'i ve maksimum SCr/k'nın maksimumunu veya 1'i gösterir.(71) Çalışmamızda Kreatinin değerleri yine Cobas-roche cihazı ile ölçülmüştür. Jaffé yöntemine dayanır. Alkalın solüsyonunda kreatinin pikrat ile sarı-turuncu bir kompleks oluşturur. Boya oluşum hızı, örnekteki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır. Birimi mg/dl ve referans aralığı 0,5-0,9 mg/dl olarak belirlenmiştir.

4.HbA1c

HbA1c değerini belirlemeye yönelik yöntemlerin karşılaştırılabilirliğini geliştirmek için yalnızca Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu'nun (IFCC) yeni standardına göre referans verilen yöntemler kullanılmalıdır. Karışıklığı önlemek için bu değerlerin IFCC standardına göre mmol/mol cinsinden raporlanması gerekmektedir.(75)

Diyabetin glikozillenmiş proteinler kullanılarak teşhis edilmesi ve değerlendirilmesi, belirli bir süre boyunca glisemik kontrolün yüksek doğruluğu dahil olmak üzere birçok avantaja sahiptir. Şu anda, glikolize proteinleri ölçmek için kullanılan yaygın laboratuvar yöntemleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), immünoanaliz ve elektroforezdir.(74) Çalışmamızda HbA1c değeri Lifotronic cihazı ile ölçülmüştür. Bu cihaz yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile çalışmaktadır. HbA1c değerinin birimi mmol/mol referans aralığı ise 3,5-5,6 olarak belirlenmiştir.

5.Arter Kan Basıncı

Katılımcıların tansiyon değerlerinde ise hastaların ölçümden 30 dakika öncesine kadar kafein almamış, egzersiz yapmamış ve yemek yememiş olmasına dikkat edildi. Hasta sessiz bir odada oturur vaziyette, 5 dakika istirahat ettikten sonra manşon kalp seviyesinde duracak ve tüm kolu saracak şekilde yerleştirildi. Tansiyon aletinin manşonu dirsek çukurundan 3 cm yukarda sarıldı ve stetoskop manşonun altına sıkıştırılmadan ölçüm yapıldı. Ölçüm sırasında hastanın konuşmamasına dikkat edildi. Ölçümde manuel olarak brakial nabzın kaybolduğu basınç tesbit edilip bu noktanın 20 mmHg üzerine kadar manşon şişirildi. Sistolik ve Diyastolik kan basıncını belirlemek için Faz I ve Faz V Korotkoff sesleri kullanıldı. Manşon 2-3 mmHg/sn hızında indirildi. Her iki koldan da ölçüm yapıp yüksek olan değerler kaydedildi.

3.6 Verilerin Düzenlenmesi ve Analizi

Araştırma verileri Statistics Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 26.0 istatistik programı ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapmadan oluşan tanımlayıcı veriler hesaplanıp sunulmuştur. Değişkenler arasındaki ilişkiler değişken özelliklerine uygun olarak seçilen testler ile analiz edilmiştir. Örneklem sayısının 30'dan büyük olduğu durumlarda santral limit teoremine dayanılarak parametrik testlerde normal dağılım gerekliliği ihmal edilmiştir. Numerik verilerin korelasyonunda Pearson korelasyon testi, regresyon analizi içinde lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyonlar için test öncesi varsayımları öncül modelleme sonucu elde edilen artıkların predict edilen değerler karşı oluşturduğu scatter-dot grafikleri inceleyerek kontrol edilmiştir. Tüm analizler için test sabitleri mutlak p değerleri raporlanmıştır. Genel istatistiksel anlamlılık sınırı için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

3.6 İzin ve Onamlar

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08/11/2023 tarihli 2023/14-03 nolu kararla 2011-KAEK-27/2020-E.2000111875 numaralı araştırmamız için gereken izinler alınmıştır. Araştırmaya katılan hastalara çalışma hakkında sözel ve yazılı bilgi verilmiş ve onamları alınmıştır.



4.BULGULAR

4.1 Sosyodemografik veriler

Çalışmaya 199 hasta dahil edildi. Katılımcıların 109'u (%54,8) kadın, 90'ı (%45,2) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 59,75±14,43 (en az 18 – en çok 88) olarak hesaplandı.

Katılımcıların %83,9'u (167) evliydi ve eğitim düzeyide %53,3'ü (106) ilkokul düzeyindeydi. Katılımcılar %66,3 (132) oranında bir işte çalışmamaktaydı. Katılımcıların %66,3'ü (132) ağırlıklı olarak orta düzeyde maddi gelire sahipti Katılımcıların %19,1'i (n=38) sigara, %22,6'sı (n=45) alkol kullanıyordu. Sosyodemografik özellikler Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Katılımcıların Sosyodemografik Verileri (N:199)			
		Ortalama	Standart Sapma
Yaş	Tüm katılımcılar	59,75	±14,43
		Sayı(n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	109	54,8
	Erkek	90	45,2
Yaşadığı yer	İl	144	72,4
	İlçe	12	6
	Köy	43	21,6
Medeni hal	Evli	162	81,4
	Bekar	11	5,6
	Dul	26	13
Eğitim durumu	İlkokul	106	53,3
	Ortaokul	24	12,1
	Lise	44	22,1
	Lisans	25	12,6
Gelir düzeyi	Düşük	46	23,1
	Orta	132	66,3
	Yüksek	21	10,6
Çalışma durumu	Çalışıyor	67	33,7
	Çalışmıyor	132	66,3
Sigara kullanımı	Var	38	19,1
	Yok	161	80,9
Alkol kullanımı	Var	45	22,6
	Yok	154	77,4
Kronik hastalık	Var	81	40,7
	Yok	118	59,3

4.2 Metabolik Değerlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

Katılımcıların metabolik değerlerinin ortalaması Tablo 3’de verilmiştir. Kreatinin değerleri ortalaması normal referans aralığındadır. LDL Kolesterol değeri referans aralığının üzerindedir. LDL Kolesterol için referans aralığı 0-100 mg/dl’dir. Katılımcıların AST ve ALT değerleri de normal referans aralığındadır. Katılımcıların Sistolik ve Diyastolik tansiyon değerleri ise Türk Kardioloji Derneği sınıflamasına göre normal aralıkta değerlendirilmiştir.(84)

Tablo 3. Katılımcıların metabolik değerleri (N:199)		
	Ortalama	Standart sapma
Kreatinin	0,84	±0,23
LDL	108	±39
HbA1c	6,09	±1,1
AST	17,9	±6,7
ALT	18,6	±11,9
Sistolik tansiyon	128,9	±13,9
Diastolik tansiyon	78,9	±9,04

4.3-Kullanılan NSAID miktarının cinsiyete göre dağılımı

Katılımcıların kullandıkları NSAID miktarlarının cinsiyete, alkol kullanımına ve kronik hastalıklarına göre dağılımlarına ve farklarına t testi kullanılarak bakılmıştır. Cinsiyete göre dağılım Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kullanılan NSAID miktarının cinsiyete göre dağılımı (N:199)					
Cinsiyet	Kişi sayısı	Ortalama kullanılan ilaç sayısı	Standart sapma	t	p
Kadın	109	14,16	±25,17	0,899	0,370
Erkek	90	11,4	±15,5		

t: Student T-test değeri; p<0,05 anlamlı

Kadın ve erkek katılımcılar arasında kullanılan NSAID miktarı sayısında anlamlı bir fark yoktu. ($p=0,370$) Katılan %54,8 (n:109) kadının son 3 ay içerisinde kullandığı NSAID miktarının ortalaması $14,1 \pm 25,1$ iken erkeklerde ortalama $11,4 \pm 15,5$ 'di.

4.4-Kullanılan NSAID miktarının alkol kullanımına göre dağılımı

Alkol kullanan %22,6 (n:45) kişinin kullandıkları NSAID miktarının ortalaması 11,27'ydi. Kalan %77,4 (n:154) kişinin ise 13,4'dü. Alkol kullanmak ile ilaç miktarı sayısı arasında anlamlı bir fark yoktu. ($p=0,556$) Katılımcıların alkol kullanımına göre dağılımları Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kullanılan NSAID miktarının alkol alma durumuna göre dağılımı (N:199)					
Alkol kullanımı	Kişi sayısı	Ortalama kullanılan ilaç sayısı	Standart sapma	t	p
Var	45	11,27	$\pm 14,36$	0,589	0,556
Yok	154	13,4	$\pm 23,007$		

t: Student T-test değeri; $p < 0,05$ anlamlı

4.5-Kullanılan NSAID miktarının kronik hastalığa sahip olma durumuna göre dağılımı

Katılımcıların %40,7'si (n:81) kronik hastalığa sahipti. Bu katılımcıların kullandıkları NSAID miktarı ortalaması 13,07 iken kronik hastalığı olmayan %59,3 (n:118) kişinin ise ortalaması 12,8'dir. Kullanılan NSAID sayısı ile kronik hastalığa sahip olup olmama arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ($p=0,933$)

Katılımcıların kullandıkları NSAID miktarlarının kronik hastalığa sahip olma durumlarına göre dağılımı Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. Kullanılan NSAID miktarının Kronik hastalığa sahip olma durumuna göre dağılımı (N:199)

Kronik hastalık	Kişi sayısı	Ortalama kullanılan ilaç sayısı	Standart sapma	t	p
Var	81	13,07	±24,43	-0,84	0,933
Yok	118	12,81	±19,05		

t: Student T-test değeri; p<0,05 anlamlı

4.6-KORELASYON ANALİZİ

4.6.1-Kullanılan NSAID Miktarı ile Yaş, Gelir ve Eğitim Düzeyi arasındaki Korelasyon Analizi

Katılımcıların metabolik değerleri, yaş, gelir ve eğitim düzeyleri ile kullandıkları NSAID ilaç miktarları arasındaki ilişkiyi göstermek için pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Elde edilen bulgulardan; yaş, gelir ve eğitim düzeyi ile ilişkiler ise Tablo 7 de, Metabolik değerler ile ilgili ilişkiler Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kullanılan NSAID Miktarı ile Yaş, Gelir ve Eğitim Düzeyi arasındaki Korelasyon Analizi		
	Pearson r değeri	P değeri
Yaş	0,032	0,652
Eğitim düzeyi	-0,075	0,293
Gelir düzeyi	-0,115	0,128

Katılımcıların yaş, eğitim ve gelir düzeyleri ile kullandıkları ilaç miktarları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır.(sırasıyla p=0,652, p=0,293, p=0,128)

4.6.2-Kullanılan NSAID Miktarı ile Metabolik Değerlerin Korelasyon Analizi

Katılımcıların Kreatinin, AST, ALT, LDL ve HbA1c düzeyleri Sistolik ve Diyastolik kan basınçları ile kullandıkları NSAID miktarı arasında yapılan korelasyon analizi Tablo 8’de gösterilmiştir. Kreatinin değerleri ve kullandıkları NSAID miktarı ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(p=0,582)

Katılımcıların LDL, AST, ALT ve HbA1c değerleri ile kullandıkları NSAID miktarları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.(sırasıyla p=0,936, p=0,128, p=0,136, p=0,229)

Sistolik arter basıncı ile NSAID kullanımı arasında pozitif yönlü (r=0,186) ve anlamlı (p<0,05) korelasyon bulunmuştur. Yani katılımcıların kullandıkları NSAID miktarı arttıkça sistolik arter basınçlarında da artma gözlenmektedir.

Katılımcıların Diyastolik arter basınçları ile kullandıkları NSAID miktarları arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. (p=0,622)

Tablo 8. Kullanılan NSAID Miktarı ile Metabolik Değerlerin Korelasyon Analizi		
	Pearson r değeri	p değeri
Kreatinin	0,039	0,582
LDL	0,006	0,936
AST	0,108	0,128
ALT	0,106	0,136
HbA1c	-0,086	0,229
Sistolik Tansiyon	0,186**	0,009
Diastolik Tansiyon	0,035	0,622
**Korelasyon p<0,01 düzeyinde anlamlıdır.		

4.7 REGRESYON ANALİZİ

4.7.1 Kreatinin değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların kreatinin değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli kreatinin değerlerini istatistiki anlamlı olarak daha iyi yorduyordu.(F:9,839 p<0,001) Modelde kreatinin düzeyi ile yaş(p=0,005) ve cinsiyet(p<0,001) arasında anlamlı ilişki saptanmış olup detayları ile Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Kreatinin değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi							
	Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95	
						Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,003	0,001	0,202	2,874	0,005	0,001	0,005
Cinsiyet (kadın)	0,200	0,030	0,435	6,662	0,000	0,141	0,260
Alkol (yok)	0,039	0,036	0,072	1,095	0,275	- 0,032	0,111
Sigara (yok)	0,031	0,037	0,053	0,823	0,411	- 0,043	0,104
Eğitim düzeyi	-0,003	0,015	-0,012	- 0,171	0,864	- 0,031	0,026
Gelir düzeyi	-0,034	0,029	-0,083	- 1,170	0,243	- 0,091	0,023
Kronik hastalık (yok)	0,005	0,031	0,010	0,152	0,879	- 0,056	0,066
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	0,001	0,001	0,052	0,837	0,404	- 0,001	0,002
F:9,839 p<0,001							
Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir.							
R Square 0,293							

Katılımcıların alkol, sigara kullanımları ve kronik hastalığa sahip olma durumu ile kreatinin değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Katılımcıların 3 aylık sürede NSAID kullanımları ile kreatinin değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.7.2 LDL kolesterol değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların LDL değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli LDL değerlerini istatistiki olarak anlamlı yordamadı.(F:1,686 p=0,104) LDL kolesterol değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi Tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10. LDL kolesterol değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi							
	Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95	
						Alt sınır	Üst sınır
YAŞ	0,503	0,218	0,186	2,304	0,022	0,072	0,934
Cinsiyet (kadın)	-6,794	5,868	-0,087	-1,158	0,248	-18,368	4,781
Alkol (yok)	0,142	7,032	0,002	0,020	0,984	-13,728	14,012
Sigara (yok)	5,582	7,286	0,056	0,766	0,445	-8,790	19,954
Eğitim düzeyi	-5,109	2,861	-0,147	-1,785	0,076	-10,752	0,535
Gelir düzeyi	1,248	5,635	0,018	0,222	0,825	-9,867	12,364
Kronik hastalık (yok)	-3,643	6,030	-0,046	-0,604	0,546	-15,538	8,252

3 aylık kullanılan NSAID miktarı	-0,029	0,130	-0,016	-	0,824	-0,285	0,227
				0,223			
F:1,686 p=0,104							
Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir.							
R square 0,066							

4.7.3 AST değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların AST değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli AST değerlerini istatistiki olarak anlamlı yordamadı. (F:1,438 p=0,183) AST değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi Tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. AST değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi							
	Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95	
						Alt sınır	Üst sınır
YAŞ	-0,018	0,038	-0,039	-	0,633	-	0,057
				0,478		0,093	
Cinsiyet (kadın)	1,932	1,017	0,143	1,900	0,059	-	3,938
						0,074	
Alkol (yok)	-0,302	1,219	-0,019	-	0,805	-	2,102
				0,248		2,706	
Sigara (yok)	-1,158	1,263	-0,068	-	0,360	-	1,333
				0,917		3,649	
Eğitim düzeyi	-0,880	0,496	-0,147	-	0,078	-	0,099
				1,774		1,858	
Gelir düzeyi	1,471	0,977	0,124	1,506	0,134	-	3,397
						0,456	
Kronik hastalık	1,469	1,045	0,107	1,406	0,161	-	3,531
						0,592	

(yok)							
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	0,039	0,022	0,122	1,716	0,088	- 0,006	0,083
F:1,438 p=0,183 Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir. R square 0,057							

4.7.4 ALT değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların ALT değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli ALT değerlerini istatistiki olarak anlamlı yordadı.(F:2,088 p=0,039) ALT değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi Tablo 12 de gösterilmiştir.

Tablo 12. ALT değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi							
	Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95	
						Alt sınır	Üst sınır
YAŞ	-0,178	0,067	-0,214	- 2,672	0,008	- 0,309	- 0,047
Cinsiyet (kadın)	4,440	1,787	0,185	2,485	0,014	0,915	7,966
Alkol (yok)	-1,448	2,142	-0,051	- 0,676	0,500	- 5,673	2,776
Sigara (yok)	-3,189	2,219	-0,105	- 1,437	0,152	- 7,566	1,188
Eğitim düzeyi	-0,059	0,871	-0,006	- 0,068	0,946	- 1,778	1,659

Gelir düzeyi	-0,714	1,716	-0,034	-	0,678	-	2,671
				0,416		4,100	
Kronik hastalık (yok)	3,020	1,837	0,124	1,644	0,102	-	6,643
						0,603	
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	0,068	0,039	0,120	1,710	0,089	-	0,145
						0,010	
F:2,088 p=0,039							
Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir.							
R square 0,081							

4.7.5 HbA1c değeri ile bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların HbA1c değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli HbA1c değerlerini istatistiki olarak anlamlı yordamadı.(F:1,480 p=0,167) HbA1c değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi Tablo 13 de gösterilmiştir.

Tablo 13. HbA1c değeri ve sosyodemografik verilerin regresyon analizi							
	Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95	
						Alt sınır	Üst sınır
YAŞ	0,003	0,006	0,037	0,452	0,652	-	0,015
						0,010	
Cinsiyet (kadın)	0,157	0,168	0,070	0,933	0,352	-	0,488
						0,175	
Alkol (yok)	-0,029	0,201	-0,011	-	0,886	-	0,368
				0,143		0,426	
Sigara (yok)	-0,053	0,209	-0,019	-	0,801	-	0,359
				0,252		0,464	
Eğitim	0,005	0,082	0,005	0,055	0,956	-	0,166

düzeyi						0,157	
Gelir düzeyi	-0,299	0,161	-0,153	-	0,065	-	0,019
				1,854		0,617	
Kronik hastalık (yok)	0,213	0,173	0,094	1,236	0,218	-	0,554
						0,127	
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	-0,005	0,004	-0,100	-	0,162	-	0,002
				1,405		0,013	
F:1,480 p=0,167							
Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir.							
R square 0,059							

Katılımcıların 3 aylık sürede NSAID kullanımları ile HbA1c değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

4.7.6 Sistolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların sistolik tansiyon değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli sistolik tansiyon değerlerini istatistiki anlamlı olarak daha iyi yorduyordu.(F:3,448 p<0,001) Modelde sistolik tansiyon düzeyi ile yaş(p=0,015) ve 3 aylık kullanılan NSAID miktarı (p<0,001) arasında anlamlı ilişki saptanmış olup detayları ile Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Sistolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi							
Standartlaştırılmamış B	Standart hata	Beta	t	p	Güven aralığı %95		
					Alt sınır	Üst sınır	

YAŞ	0,186	0,075	0,193	2,467	0,015	0,037	0,334
Cinsiyet(Kadın)	2,044	2,022	0,073	1,011	0,313	-	6,033
						1,944	
Alkol (yok)	-3,719	2,423	-0,112	-	0,126	-	1,061
				1,535		8,499	
Sigara (yok)	0,796	2,511	0,023	0,317	0,752	-	5,749
						4,157	
Eğitim düzeyi	-0,415	0,986	-0,033	-	0,675	-	1,530
				0,420		2,359	
Gelir düzeyi	1,673	1,942	0,068	0,861	0,390	-	5,503
						2,158	
Kronik hastalık(yok)	3,090	2,078	0,109	1,487	0,139	-	7,189
						1,010	
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	0,120	0,045	0,183	2,675	0,008	0,031	0,208
F:3,448 p<0,001							
Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir.							
R square 0,127							

4.7.7 Diyastolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi

Katılımcıların diyastolik tansiyon değerini yordamak için yaş, cinsiyet, alkol-sigara kullanımları, eğitim, gelir düzeyi, kronik hastalık ve kullanılan ilaç miktarının bağımsız değişken olarak kullanıldığı regresyon modeli diyastolik tansiyon değerlerini istatistiki anlamlı olarak yordamadı.(F:0,313 p=0,960) Diyastolik tansiyon değeri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi Tablo 15 de gösterilmiştir.

Tablo 15. Diyastolik tansiyon değerleri ve bağımsız değişkenlerin verilerinin regresyon analizi				
	Standart	t	p	Güven aralığı %95

	Standartlaştırılmamış B	hata	Beta			Alt sınır	Üst sınır
YAŞ	0,007	0,052	0,011	0,134	0,894	- 0,096	0,110
Cinsiyet(Kadın)	0,723	1,397	0,040	0,518	0,605	- 2,032	3,479
Alkol (yok)	-0,589	1,674	-0,027	- 0,352	0,725	- 3,891	2,713
Sigara (yok)	0,386	1,735	0,017	0,222	0,824	- 3,036	3,807
Eğitim düzeyi	0,335	0,681	0,042	0,492	0,623	- 1,009	1,679
Gelir düzeyi	-0,646	1,342	-0,041	- 0,482	0,631	- 3,292	2,000
Kronik hastalık(yok)	-1,775	1,436	-0,097	- 1,236	0,218	- 4,607	1,057
3 aylık kullanılan NSAID miktarı	0,015	0,031	0,035	0,477	0,634	- 0,046	0,076
F:0,313 p=0,960 Kategorik değişkenlerde referans değeri kategorinin yanında ifade edilmiştir. R square 0,013							

5.TARTIşMA

Çalışmamızda NSAİD'lerin hastaların metabolik değerlerini etkileme durumlarına bakıldı. Katılımcılara Son 3 aylık süreçte kaç tablet NSAID kullandığı soruldu ve eş zamanlı bakılan kan tahlillerindeki LDL Kolesterol, AST-ALT, HbA1c Kreatinin değerleriyle ilaç kullanımı arasında ilişki olup olmadığı incelendi. Katılımcıların ilaç kullanımları ile Sistolik tansiyonları arasında pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Metabolik değerler ile yapılan analizlerde LDL Kolesterol, AST-ALT, HbA1c ve Kreatinin değerleriyle NSAID kullanımı arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Yapılan regresyon analizinde katılımcıların Kreatinin değerleri ile yaşları arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Kadın cinsiyete sahip olma ve Kreatinin değerleri arasında da pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur.

NSAİD'lerin etkileri dışında kullanılarak, Kronik hastalıkların seyirlerini değiştirip tedavilerini kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı tartışma konusudur. Bu konuyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Geçmişten günümüze hala çalışmalar yapılmaktadır. 1959 yılında yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalara günlük 5 gram salisilat verilmiştir. Bu hastalarda herhangi bir metabolik değişiklik olmaksızın kolesterol değerlerinde düşüş gözlenmiştir(85). Yaptığımız çalışmada 3 aylık sürede NSAİD kullanımının LDL (mg/dl) kolesterol düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Bu durumun sebebi hastalara verilen ilaç miktarlarının düşük dozlarda olması olabilir.

Salisilatlar, kolesterolün parçalanmasını hızlandırmakla beraber, kolesterol sentezini de inhibe ederler. Bu duruma, kobay mide mukozası hücreleri üzerinde yapılan in vitro bir çalışma kanıt sağlamaktadır. Yapılan çalışmada, O-asetilsalisilik asit, asetat ve mevalonik asidin kolesterole dönüşümünü tersinir bir şekilde engellemiştir(86). Bu ilaçla lipit sentezi geri

dönüşümlü inhibe edilmiştir. Maymunlarda ve tavşanlarda yapılan iki çalışmada farklı dozlarda indometazin oral olarak verilmiştir. Hayvanların Total kolesterol değerlerinde düşme ve mevcut aterosklerotik plaklarda ise küçülme gözlemlenmiştir.(87,88)

Yaptığımız çalışmanın regresyon analizinde katılımcıların yaşlarıyla LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir etki mevcut olup standardize b katsayısı 0,186'dır. LDL kolesterol ve yaş arasında pozitif yönde bir etki mevcuttur.($p=0,022$). 49.201 erkek ve 35.084 kadınla yapılan geniş çaplı bir kesitsel çalışmada da katılımcıların yaşlarıyla LDL kolesterol seviyeleri arasında pozitif yönlü bir etki bulunmuştur. Yine aynı çalışmada 18 ile 56 yaş arasındaki kadın cinsiyette LDL kolesterol ile pozitif yönlü ilişki mevcutken 57 yaş üzerinde negatif yönlüdür.(89) Çalışmamızda kadın cinsiyet ile LDL kolesterol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Al rayyas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ilaçlar ayrı ayrı değerlendirilmiş ve çalışmada İndometasin, flufenamik asit, ibuprofen, asetaminofen ve asetilsalisilik asit kullanılmıştır. Flufenamik asit LDL katabolizmasını yaklaşık %70 oranında artırdığı ve indometasin yaklaşık %35 oranında artırdığı, asetilsalisilik asitin ise daha düşük oranda etkiye sahip olduğu görülmüştür. Bu durumun sebebinin LDL reseptörlerinin gen ekspresyonundaki artışa ve mRNA üretimi ile LDL reseptör proteini sentezi üretimindeki artışla ilişkili olduğu düşünülmüştür. LDL reseptör sayısı ve aktivitesindeki artış ise mevcut LDL bağlanmasını arttırıp lipid düzeyinde düşmeye neden olacaktır.(9) Yaptığımız çalışmada ilaçları ayrı ayrı değerlendirme imkanımız olmadığı için istatistiksel olarak LDL kolesterol seviyelerinde düşme gözlemlenmedi.

Erkek cinsiyette özellikle sigara içimi arttıkça lipit profillerinde bozulma olduğu görülmüştür. Amerika da yapılan bir çalışmada 35-70 yaş arası erkeklerin günde içtikleri sigara sayısı ile LDL Kolesterolleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur. Günde 20'den fazla içilen sigara sayısı hastaların lipit düzeylerini önemli ölçüde etkilemiştir.(90) Yaptığımız çalışmada Sigara içimi ile LDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda erkek ve kadın cinsiyetin bir arada değerlendirilmiş olması ve içilen sigara miktarının sayı olarak belirtilmemiş olması sigara içimi ve LDL Kolesterol seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulmamıza sebep olmuş olabilir. Kadın ve erkek cinsiyetin ayrı değerlendirildiği başka bir çalışma da ise sigara kullanan kadınlarda daha çok TG seviyelerinde artış görülürken erkeklerde HDL Kolesterol seviyesinde düşme LDL Kolesterol seviyesinde yükselme görülmüştür.(91) Çalışmamızda yapılan regresyon analizinde kadın cinsiyette LDL Kolesterol seviyelerinin etkilenmemesi bu çalışmayla aynı bulguları elde etmiştir.

Alkol kullanımı ve kardiyovasküler hastalığa yakalanma ile ilgili 2010 yılında yapılan bir metaanalizde alkol kullanımı ile LDL Kolesterol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulunmuştur. Orta ve hafif düzeyde alkol kullanımının HDL Kolesterol seviyelerinde artışa neden olarak kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu olduğu görülmüştür.(92) Japonya ve Danimarka da yapılan çalışmalarda alınan alkol miktarının LDL Kolesterol seviyesinde azalma yaptığı görülürken,(93,94) İtalyan ve Akdeniz ikliminde yaşayan katılımcıların olduğu çalışmada alınan alkol miktarı ile LDL Kolesterol seviyelerinde artış görülmüştür.(95,96) Yaptığımız çalışma da ise metaanaliz sonuçlarıyla uyumlu olarak LDL Kolesterol ve alkol kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Emilio C. Curcelli ve arkadaşları diklofenak ilacının sıçanlarda serum lipitleri düzeyine etkisini araştırmış ve anlamsız sonuçlar bulmuşlardır. Hayvanların son vücut ağırlıklarında düşme gözlenirse de lipit profillerin de

değişiklik bulunmamıştır.(10) Diklofenak hastaların özellikle artrit gibi hastalıklarda sık tercih ettiği ilaçlardandır. Yaşlı hastaların daha çok ağrı şikayetleri bulunduğu için diklofenak kullanımı oldukça yaygındır.(97) Çalışmamızda yaş ortalamasının 59 olması çalışmaya katılan hastaların çoğunluğunun diklofenak türevi ilaç kullanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle çalışmamızda NSAID'lerin etkisinin olmadığı görülmüş olabilir.

Diklofenak haricinde selekoksib ve meloksikam ile de çalışmalar mevcuttur. Diyabetik hastalarda yapılan çalışmada selekoksib ile artrit tedavisi yapılan hastalardaki kolesterol düzeylerinde ki değişim araştırılmıştır. Bu hastalarda selekoksib kullanımı lipit düzeylerini anlamlı olarak etkilerken meloksikam da etki yeterli değildir.(12) Bu durumda ilaçların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiğinin kanıtı sayılabilir.

Goldfine ve arkadaşlarının diyabet hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada 48 hafta boyunca salisilat alan grubun plasebo grubuna göre LDL Kolesterol düzeyinde %0,29'luk bir artış gözlenmiştir.(15) Yaptığımız çalışmada LDL kolesterol seviyelerinde artış olmamasının nedeni katılımcıların sadece 3 aylık sürede kullandıkları ilaç miktarına göre ölçüm yapılmış olması olabilir.

Diyabet, kalıcı hiperglisemi ile tanımlanan metabolik bir bozukluktur. Tip 2 DM, tipik olarak insülin direncinde artış ve beta hücre insülin salgılanmasında da yetersizlik ile ilgili kronik bir hastalıktır. Bu durum proinflamatuvar süreçle ilişkilendirilmiştir.(98) Son yapılan çalışmalar, orta yaşlı yetişkinlerde diyabet gelişiminin inflamasyon belirteçleriyle ilgili olduğunu göstermektedir. Kalıcı hiperglisemi proinflamatuvar ortamla birlikte oksidatif strese ve hücrel hasara neden olur.(99) NSAID'lerinde Nitrik oksit(NO) üzerinden inflamatuvar süreci baskıladığı(100) bilindiği için diyabet hastalarında faydalı olup olmadığı üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

Amerika'da yapılan bir çalışmada HbA1c değerleri %7,5-9 arasında olup ve diyabet tedavisi gören 18-75 yaş arası olan 286 kişiye 48 hafta boyunca plasebo (n=140) ve 3,5 gr/gün salisilat (n=146) tedavisi rastgele verilmiştir. Sonucunda salisilat alan grubun ortalama HbA1c düzeyi plasebo grubuna oranla %0,37 daha düşük bulunmuştur.(15)

Danimarkada 2023 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında; 2012-2020 yılları arasında NSAİD kullanımı olan yeni Tip 2 DM tanısı almış ama antidiyabetik ilaç kullanmayan 103,308 katılımcının olduğu bir çalışmada NSAİD kullanımı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin HbA1c seviyesine göre değişip değişmediğini incelenmiştir. Çalışmaya diklofenak, naproksen ve ibuprofen kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda ibuprofen ve diklofenak kullanımıyla HbA1c seviyelerinde değişikliklerle beraber kardiyovasküler hastalıklarda artış gözlenirken naproksen kullanımında değişiklik görülememiştir.(101) Bizim çalışmamızda hastaların kullandıkları NSAİD miktarları sorulmuş olup ilaçları ayrı ayrı değerlendirmeden istatistiksel analiz yapılmıştır. HbA1c seviyeleri ve kullanılan NSAİD miktarları arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Kullanılan ilaçların farklı etkiler göstermesi çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir.

Alkol kullanımının diyabetik hastalarda öz bakımı azalttığı ve diyabetin komplikasyonlarını arttırdığı bulunmuştur.(102) Ancak diyabet başlangıcı için alkol risk kabul edilmemektedir. Irk ve etnik köken farklılıklarına göre alkol kullanımı Japon ve asya ırklarında diyabetin başlangıcını hızlandırsada diğer ırklarda etkisi belirlenememiştir. HbA1c ve alkol kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakacak olursak bazı çalışmalarda yüksek miktarda alkol kullanımının HbA1c düzeyini arttırdığı görülmüştür.(103) Diyabet tanısı olmayan 300 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada ise alkol kullanım miktarı arttıkça açlık plazma glukoz miktarı artarken HbA1c düzeylerinde değişiklik

bulunmadı.(104) Yaptığımız çalışmada da alkol kullanımı ile HbA1c düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Yine kadın cinsiyet, yaş, sigara ve 3 aylık sürede NSAID kullanımı ile HbA1c (mmHg) düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik görülmedi.

NSAID'lerin böbrekler üzerinde toksik etkisi olduğu yıllardır bilinmektedir. Çoğunluğun 65 yaş üstü kişilerin oluşturduğu bir kohort çalışmasında her 200 hastanın birinde NSAID kullanımı sonrası hastaneye yatış ve Akut Böbrek Yetersizliği geliştiği belirtilmiştir.(105) Goldfine ve arkadaşlarının diyabet hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada kreatinin değerleri de değerlendirilmiştir. Kreatinininde %0,03 artma gözlenmiştir.(15) Kuzey Karolina'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise en az bir yıl boyunca NSAID kullanan 30-79 yaş arası 554 katılımcının kreatinin değerlerinin 1,5 mg/dl üzeri olduğu görülmüştür.(106)

Mart 2022 yılında British Journal of Anesthesia'da yayınlanan bir metaanalizde ise NSAID'lerin akut böbrek hasarı ve hastaneye yatışları arttırdığı ancak kronik böbrek hastalığına ilerlemeye sebep olmadığı bulunmuştur. Toplamda 33 farklı çalışma dahil edilmiş ve 2 939 689 katılımcıdan veri bildirilmiştir. Düzenli NSAID kullanımında kronik böbrek yetersizliğinde artış bulunmazken artan dozlardaki kullanımlar, kronik böbrek hastalığındaki artışı beraberinde getirmiştir.(107)

Yaptığımız çalışmada katılımcıların kreatinin değerleri ortalaması 0,86 mg/dl'ydı. Yapılan regresyon analizinde katılımcıların yaşları ile Kreatinin değerleri arasında anlamlı bir ilişki mevcut olup standardize b kat sayısı 0,202'dir. (p=0,005) Yaş ve Kreatinin değeri arasında pozitif yönlü bir etki bulundu. Kadın olmak ile Kreatinin değeri arasında da pozitif yönlü etki görüldü. Kadın cinsiyet ile Kreatinin değerinin Standardize b kat sayısı 0,435'dir

($p<0,001$). Katılımcıların sigara, alkol son 3 aylık sürede NSAID kullanımları ile Kreatinin düzeyleri arasında anlamlı etki bulunamadı. Katılımcıların sürekli ilaç kullanımlarının olmaması daha çok aralıklı kullanım olması bu duruma sebep olabilir. Son yapılan metaanalizde de kreatinin değerlerinin etkilenmemesi çalışmamızla benzer sonuçlar içermektedir.(107)

NSAID ilaçların karaciğer üzerindeki toksik etkileri doza bağlı değildir daha çok öngörülemezdir. İlaç ilişkili karaciğer hasarında ise öne çıkan ilaç diklofenak olarak bulunmuştur. Günlük pratikte sık reçete edilen bu ilaç her hastada karaciğer hasarına neden olmasa da genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde fatal sonuçlara neden olabilir.(108) Amerika da yapılan bir çalışmada yaşın artmasıyla NSAID kullanımı sonucunda karaciğer hasarı gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Katılımcıların genetik analizleri de yapılmış olup kadın cinsiyetle de NSAID kullanımı ile karaciğer hasarı gelişme riski erkek cinsiyete göre anlamlı olarak yüksektir. AST ve ALT değerlerine bakacak olursak kadın cinsiyette sırasıyla 799 IU/L ve 922 IU/L bulunmuştur. Neredeyse 30 kat yükselme gözlenmiştir. Özellikle diklofenak kullanımında kadın cinsiyette AST 957 IU/L, ALT ise 1027 IU/L'lere kadar yükselmiş olup katılımcıların %2'sine karaciğer nakli gerekmiştir.(108) Yaptığımız çalışmada katılımcıların AST değerlerinin ortalaması 17,9 IU/L'du. Standardize beta kat sayısı ise 0,143'dü($p=0,059$). Yapılan regresyon analizinde katılımcıların sigara, alkol ve son 3 aylık süreçte NSAID kullanımları ile AST düzeyleri arasında da anlamlı bir etki yoktu.

Çalışmamızda ALT değerlerinin ortalaması ise 18,6 IU/L standardize beta kat sayısı da yaş ile ALT seviyesi arasındaki ilişkide -0,214'dür($p=0,008$). Yapılan regresyon analizinde yaş ile ALT seviyeleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki bulundu. Kadın cinsiyet ile ALT seviyeleri arasındaki standardize beta kat sayısı 0,185 olup ($p=0,014$) pozitif yönlü anlamlı bir ilişki görüldü. Son 3 aylık sürede kullanılan NSAID miktarının karaciğer üzerindeki

etkisine bakılması sürenin kısıtlı olması sonuçların anlamsız çıkmasına sebep olmuş olabilir.

Alkolün karaciğere verdiği hasar klinik pratikte karşımıza çok çıkan bir durumdur. Alkole bağlı görülen yağlı karaciğer hastalığı olarak bilinen hepatiksteatoz karaciğer sirozu ve karaciğer kanserinin öncül hastalığı sayılabilir. Alkole bağlı görülen karaciğer hastalığının tanısında en çok AST/ALT oranına bakılmaktadır. Genelde AST' de 8 kat, ALT'de ise 5 kat yükselme gözlenmektedir.(109) Alkol ve sigara kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 15,281 kişinin sigara ve alkol kullanımları sorgulanmış ve AST, ALT değerleri not edilmiştir. Daha önceden gamaglutamil transferaz seviyeleri ile alkol kullanımı arasında çalışma yapıp anlamlı sonuçlar bulunmuş olsa da AST ve ALT değerleri ile değişiklik bulunamamıştır. Sonuçların heterojen olduğu ve katılımcıların vücut kitle indekslerinin de sonuçları etkilediği düşünülmüştür.(110) Yaptığımız çalışmada da alkol, sigara kullanan katılımcılar ile kullanmayan katılımcılar arasında ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir fark bulunamadı. Yine kronik hastalığa sahip olanlar ile olmayanlar arasında da ALT değerlerinde de herhangi bir fark gözlenemedi. Katılımcıların son 3 aylık sürede NSAID kullanımları ile ALT değerleri arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi.

Diklofenak kullanımı ile görülen karaciğer hasarının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte daha çok genetik nedenler suçlanmaktadır. Diklofenak'ın Sitokrom P450 CYP2C9 üzerinden etki gösterdiği düşünülmektedir.(111) Yaptığımız çalışmada katılımcıların kullandıkları ilaçları ayrı ayrı değerlendirmedığımızdan ve katılan hastaların genetik polimorfizmine bağlı olarak da ilaç kullanımına bağlı bir etki görülmemiş olabilir.

İsveçte yapılan bir çalışma da ise kronik karaciğer hastalarında antienflamatuar ilaç kullanımının kanser ve mortalite açısından etkisi

araştırılmıştır. 2005-2020 yılları arasında 21 439 kişinin katıldığı kohort çalışmasında katılımcıların arasında NSAID'lere maruz kalan kişilerde karaciğer kanseri ve mortalite riski azalmıştır.(112) Hala, tam olarak NSAID'lerin mekanizmalarının belirlenememesi çalışmalarda tezatlık oluşturmaktadır. Yapılan çoğu çalışma NSAID'lerin etken maddelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Özellikle ibuprofen ve diklofenak ile çalışma yapılmıştır.(10,60,101,111,113,114) Bu ilaçların etkilerinin daha çok toksik olması tüm NSAID'lerin bu şekilde etki edeceği anlamına gelmemektedir. Yine kullanan katılımcıların gen kombinasyonlarının farklılıkları da bu toksik etkilerin nedenini açıklamaktadır.

Sistemik hipertansiyon hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu tanıya sahip hastalar üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. 2002 yılında yapılan bir çalışmada daha önceden hipertansiyon tanısı almamış 30-55 yaş arasındaki 80,020 kadın katılımcının ayda kaç gün NSAID kullandığı not edildi. 2 yıllık takip sonrası 1650 katılımcıya hipertansiyon tanısı konuldu. Ortalama en az 1 gün/ay ile NSAID kullanan katılımcı sayısı grubun %76,7'sini kapsıyordu. NSAID ve hipertansiyon arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. ($p<0,001$) NSAID'leri ayda 22 gün veya daha fazla kullanan kadınlarda hipertansiyonun göreceli riski, kullanmayanlara göre 1,86 kat yüksek bulundu.(115) Yaptığımız çalışmada da katılımcıların sistolik tansiyonları ile NSAID kullanımları arasındaki ilişkide de pozitif yönlü anlamlı bir etki mevcuttur. Standart beta kat sayısı ise 0,183'dür($p=0,008$). Katılımcıların kullandıkları ilaç miktarının bir birim artması sistolik tansiyonu 0,12 mmHg arttırmaktaydı. Ama diyastolik tansiyon ile NSAID kullanımları arasında ilişki kurulamamıştır.

Yaş ile sistolik hipertansiyon arasında da pozitif yönlü anlamlı bir ilişki mevcuttur. Standardize beta kat sayısı 0,193'dür($p=0,015$). Hipertansiyon ile kadın cinsiyet ve sigara alkol kullanımları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmalar kadınların erkeklerden daha fazla NSAID

kullandıklarını göstermiştir.(116) Yaptığımız çalışmada kadın ve erkek katılımcılar arasında kullanılan NSAID miktarı sayısında anlamlı bir fark yoktu. (p=0,370)

Hipertansiyon kronik bir hastalıktır ve genelde diğer kronik hastalıklara yakalanmayı da kolaylaştırır. Hipertansiyon tanısı alan hastaların NSAID kullanımları sonrası kronik böbrek yetersizliğine yakalanmalarını araştıran bir çalışmada 90 günün üzerinde NSAID kullanan hastaların kronik böbrek yetersizliğine yakalanma riski kullanmayanlara göre %23 artmıştır. Yine 90 günden daha kısa süreli kullanımlarda da risk daha fazladır.(117) Yaptığımız çalışmada katılımcıların 90 günün üzerindeki kullanımlarını tam olarak sorgulayamamamız çalışmamızın eksik yönlerindendir. Ancak katılımcıların geriye dönük kullanımlarını tam olarak hatırlayamamaları çalışmaların güvenilirliklerini etkilemektedir. Bu yüzden 90 günlük süreyi sorgulamak daha güvenli sonuçlar vermiştir. Katılımcılar arasında hipertansiyon tanısı olan hastalar mevcuttur. Yine ilaçları ayrı değerlendiremediğimiz için naproksen kullanımı olan hastalarda olabilir. Naproksen ilacının içerisinde sodyum elementi bulunmaktadır ve bu durumda arter kan basıncının artmasına neden olabilir. Hem naproksen kullanımının hemde hipertansiyon tanısı olan katılımcıların değerlerinin olması da çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir.

NSAID grubundan hipertansiyon hastalığına daha çok neden olan ilaçlar arasında ibuprofen, indometazin ve naproksen kullanımı öne çıkmıştır. Selekoksip ise etkilememiştir.(118) Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan bir prospektif çalışmada, osteoartriti ve romatoid artriti bulunan hipertansiyon tanısı olmayan 444 katılımcıya ayrı ayrı ibuprofen, selekoksip ve naproksen verilmiştir. 4 ay süre sonunda 24 saatlik sistolik kan basınçlarında selekoksip -0,3 mmHg, ibuprofen de 3,7 mmHg ve naproksen de 1,6 mmHg değişim görülmüştür. Sonuç olarak ibuprofen kullanan hastalarda hipertansiyon gelişiminin arttığı gösterilmiştir.(114)

İlaçlar ayrı değerlendirildiklerinde farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir kez daha çalışmamızın bazı sonuçlarının diğer çalışmalara göre farklı sonuçlanmasının nedeninin yüksek ihtimalle ilaçların ayrı değerlendirilmediğinden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Hipertansiyon hastalarının NSAID kullanımları ilaç etkileşimleri açısından da önemlidir. Hem antihipertansif ajanların etkinliklerini azaltmaları hemde farklı mekanizmalarla sistolik tansiyonu arttırmaları mortalite açısından dikkat edilmesi gereken bir husustur. Her ilaç aynı oranda etkilenmese de klinisyenlerin hastaların kullandıkları ilaçları öğrenip etkileşimlere bakmaları tedavi başarısını arttıracaktır.(119)

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne 01/12/2023 -01/06/2024 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü, soruları yanıtlama kapasitesine sahip ve metabolik değerleri istenmiş tahlil sonuçları için gelen kişiler dahil edilmiştir. Çalışmaya 199 hasta dahil edildi. Katılımcıların 109'u (%54,8) kadın, 90'ı (%45,2) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması $59,75 \pm 14,43$ (en az 18 – en çok 88) olarak hesaplandı.

Çalışmamızda katılımcıların sosyodemografik verileri ve metabolik değerlerinin son 3 aylık sürede NSAID kullanımı ile olan ilişkisi incelendi. Kadın ve erkek katılımcılar arasında kullanılan NSAID miktarı sayısında anlamlı bir fark yoktu. ($p=0,370$) Katılan %54.8 (n:109) kadının son 3 ay içerisinde kullandığı ilaç miktarının ortalaması $14,1 \pm 25,1$ iken erkeklerde ortalama $11,4, \pm 15,5$ 'di.

Yapılan regresyon analizinde katılımcıların sistolik tansiyon değerleri ve 3 aylık sürede NSAID kullanımları arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştu. Kişilerin NSAID kullanımları halk sağlığı sorunu olan hipertansiyon açısından olumsuz etki göstermektedir. İlaç kullanımının fazla olması kişilerin hipertansiyon tanısı varlığında ilaç etkinliğini azaltmakta hemde yan etki ve ilaç etkileşimleri açısından fazladan dikkat gerektirmektedir. Hipertansiyon tanısı olmayan yetişkinlerde ise yine NSAID kullanımı kişilerin tansiyon hastalığına yakalanmasını kolaylaştıran etkenlerden sayılabilir.

Çalışmamızda kreatinin değerleri ve yaş ile kadın cinsiyet arasında da pozitif yönlü ilişki bulunmuştur. Katılımcıların yaşlarının artmasıyla kreatinin değerlerinde de literatürle uyumlu olarak artış görülmüştür. Katılımcıların son 3 aylık sürede kullandıkları NSAID miktarının LDL Kolesterol, AST, ALT, Kreatinin

ve HbA1c düzeylerini etkilemediği bulundu. Çalışmamızda literatürden farklı sonuçların olması diğer çalışmaların farklı örneklem büyüklüğü veya ölçüm yöntemlerini kullanmasına bağlı olarak gelişmiş olabilir.

NSAID'lerin sık kullanılan ilaçlar olması hem yan etkilerden dolayı hastaların hastaneye yatışlarını arttırmakta, hemde polifarmasi açısından önem kazanmaktadır. Bu çalışmanın amacı NSAID'lerin bu sık kullanımlarının hastaların mevcut klinik durumlarına göre karar verirken daha fazla dikkat edilmesini sağlamaktır. Ağrı tedavisinde ve genelde romatolojik hastalıklarda daha fazla tercih edilen NSAID'ler günlük pratikte karşımıza sürekli çıkmaktadır. Hastaların bilinçlenmesi ve gerekli olmayan durumlarda kullanımının azaltılması klinisyenler için önemli bir sorumluluktur. Aile hekimliği pratiğinde özellikle başvuran hastalara bu farkındalığı oluşturmak hastaların yaşayabilecekleri olası yan etkileri ve komplikasyonları önleyecek ve koruyucu hekimlik yapmamıza katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Montinar MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1-8.
2. Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Incidence of Hospitalizations for Peptic Ulcer Disease in Elderly Persons. *Am J Epidemiol.* 1995;141(6):539-45.
3. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Treatment of knee osteoarthritis: relationship of clinical features of joint inflammation to the response to a nonsteroidal antiinflammatory drug or pure analgesic. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1950-4.
4. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol With Incident Cardiovascular Events in Women, by Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B100 Levels. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):742-50.
5. Ahmed S, Gul S, Gul H, Zia-Ul-Haq M, Ercisli S. Cyclooxygenase-2 inhibition improves antioxidative defense during experimental hypercholesterolemia. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14(2):63-9.
6. Jiang Y, Liu B, Fu M. Oxidative modification of serum LDL, VLDL and HDL induced by fed on high cholesterol diet in vivo in rabbits. *Hua Xi Yi Ke Xue Xue Bao J West China Univ Med Sci Huaxi Yike Daxue Xuebao.* 1997;28(1):1-5.
7. Ahmed S, Gul S, Zia-Ul-Haq M, Riaz M. Hypolipidemic effects of nimesulide and celecoxib in experimentally induced hypercholesterolemia in rabbits. 2015;45(2):277-83.
8. Kourounakis AP, Victoratos P, Peroulis N, Stefanou N, Yiangou M, Hadjipetrou L, vd. Experimental Hyperlipidemia and the Effect of NSAIDs. *Exp Mol Pathol.* 2002;73(2):135-8.
9. Al Rayyes O, Ahrén B, Florén CH. Enhancement of low density lipoprotein catabolism by non-steroidal anti-inflammatory drugs in cultured HepG2 cells. *Eur J Pharmacol.* 1999;372(3):311-8.
10. Curcelli EC, Muller SS, Novelli Filho JLVB. Beneficial effects of diclofenac therapy on serum lipids, oxidized low-density lipoprotein and antioxidant defenses in rats. *Life Sci.* 2008;82(15):892-8.

11. Chittepu VCSR, Kalhotra P, Osorio-Gallardo T, Gallardo-Velázquez T, Osorio-Revilla G. Repurposing of FDA-Approved NSAIDs for DPP-4 Inhibition as an Alternative for Diabetes Mellitus Treatment: Computational and in Vitro Study. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):238.
12. Fakree NK, Ali SH. Effect of COX-2 Inhibitors Selectivity on Lipid Profile in Hyperlipidemic and Normolipidemic Type 2 Diabetics. *Iraqi J Pharm Sci*. 2009;18:7-13.
13. Lefebvre C, Hindié J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clin Kidney J*. 2020;13(1):63-71.
14. Holt A, Strange JE, Nouhravesh N, Nielsen SK, Malik ME, Schjerning AM, vd. Heart Failure Following Anti-Inflammatory Medications in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(15):1459-70.
15. Goldfine AB, Fonseca V, Jablonski KA, Chen YDI, Tipton L, Staten MA, vd. Salicylate (Salsalate) in Patients With Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2013;159(1):1-12.
16. Young D, Peterson C, Basch C, Halladay SC. Effects of naproxen and nabumetone on serum cholesterol levels in patients with osteoarthritis. *Clin Ther*. 1995;17(2):231-40.
17. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR. Prostaglandins, Aspirin-like Drugs and the Oedema of Inflammation. *Nature*. 1973;246(5430):217-9.
18. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020;180:114147.
19. Kowalski ML, Makowska JS. Seven Steps to the Diagnosis of NSAIDs Hypersensitivity: How to Apply a New Classification in Real Practice? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015;7(4):312-20.
20. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, vd. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1998;12(12):1063-73.
21. Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014;20(5):1104-13.
22. Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J*. 1987;1(2):89-96.
23. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2 *. *J Biol Chem*. 1996;271(52):33157-60.

24. Williams CS, DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: why two isoforms? *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* 1996;270(3):G393-400.
25. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, Sun W, Zhong H, vd. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem.* 1992;267(36):25934-8.
26. Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.* 2001;15(12):2057-72.
27. Amin AR, Vyas P, Attur M, Leszczynska-Piziak J, Patel IR, Weissmann G, vd. The mode of action of aspirin-like drugs: effect on inducible nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci.* 1995;92(17):7926-30.
28. Díaz-González F, González-Alvaro I, Campanero MR, Mollinedo F, Pozo MA del, Muñoz C, vd. Prevention of in vitro neutrophil-endothelial attachment through shedding of L-selectin by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Clin Invest.* 1995;95(4):1756-65.
29. Guslandi M. NSAID Gastropathy. İçinde: Guslandi M, Braga PC, editörler. *Drug-Induced Injury to the Digestive System.* Milano: Springer Milan; 1993. s. 19-31.
30. Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther.* 2004;27(6):479-90.
31. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(3):S2.
32. Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(6):462-7.
33. Furst DE. The basis for variability of response to anti-rheumatic drugs. *Baillieres Clin Rheumatol.* Ağustos 1988;2(2):395-424.
34. Kang DO, An H, Park GU, Yum Y, Park EJ, Park Y, vd. Cardiovascular and Bleeding Risks Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):518-29.
35. Redfern JS, Lee E, Feldman M. Effect of immunization with prostaglandin metabolites on gastrointestinal ulceration. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 1):G723-730.
36. Henry D, Lim LLY, Rodriguez LAG, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M, vd. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ.* 1996;312(7046):1563-6.

37. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for Serious Gastrointestinal Complications Related to Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Ann Intern Med.* 1991;115(10):787-96.
38. Bollini P, Rodríguez LAG, Gutthann SP, Walker AM. The Impact of Research Quality and Study Design on Epidemiologic Estimates of the Effect of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Upper Gastrointestinal Tract Disease. *Arch Intern Med.* 1992;152(6):1289-95.
39. Hamid S, Yakoob J, Jafri W, Islam S, Abid S, Islam M. Frequency of NSAID induced peptic ulcer disease. *JPMMA J Pak Med Assoc.* 2006;56(5):218-22.
40. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, vd. Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Ann Intern Med.* 1995;123(4):241-9.
41. Rahman S, Malcoun A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, cyclooxygenase-2, and the kidneys. *Prim Care.* 2014;41(4):803-21.
42. Cheng Y, Lin J, Liu J, Wang Y, Yan W, Zhang M. Decreased vascular endothelial growth factor expression is associated with cell apoptosis in low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury. *Am J Med Sci.* 2015;349(2):110-6.
43. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13S-24S.
44. Grantham JJ, Orloff J. Effect of prostaglandin E1 on the permeability response of the isolated collecting tubule to vasopressin, adenosine 3',5'-monophosphate, and theophylline. *J Clin Invest.* 1968;47(5):1154-61.
45. Miner J, Hoffhines A. The Discovery of Aspirin's Antithrombotic Effects. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):179-86.
46. Varga Z, Sabzwari S rafay ali, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus.* 9(4):e1144.
47. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2019;176(8):1038-50.
48. Bak S, Andersen M, Tsiropoulos I, García Rodríguez LA, Hallas J, Christensen K, vd. Risk of Stroke Associated With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Stroke.* 2003;34(2):379-86.
49. Ravach G, Fournier S, Mazzolai L, Nanchen D. Aspirin for primary cardiovascular prevention : the end of an era ? *Rev Med Suisse.* 2020;16(684):459-62.

50. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, vd. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(21):1520-8.
51. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol WJG*. 2010;16(45):5651-61.
52. O'connor N, Dargan PI, Jones AL. Hepatocellular damage from non-steroidal anti-inflammatory drugs. *QJM Int J Med*. 2003;96(11):787-91.
53. Choi NK, Park BJ, Jeong SW, Yu KH, Yoon BW. Nonaspirin Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Hemorrhagic Stroke Risk. *Stroke*. 2008;39(3):845-9.
54. K. Park, A.A. Bavry. Risk of stroke associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vasc Health Risk Manag*. pp. 25-32 2014;(10):25-32.
55. Islam MdM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Lin MC, Li YC. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):166-76.
56. Ge L, Ouyang X, Ban C, Yu H, Wu Q, Wu H, vd. Cerebral microbleeds in patients with ischemic cerebrovascular disease taking aspirin or clopidogrel. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(9):e14685.
57. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1060-70.
58. Li KL, Lee AY, Abuzeid WM. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Med Sci. Mart* 2019;7(3):45.
59. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*. 2019;8(6):786.
60. Dauletbaev N, Lam J, Eklove D, Iskandar M, Lands LC. Ibuprofen Modulates NF- κ B Activity but Not IL-8 Production in Cystic Fibrosis Respiratory Epithelial Cells. *Respiration*. 2009;79(3):234-42.
61. Cerqueira NMFS, Oliveira EF, Gesto DS, Santos-Martins D, Moreira C, Moorthy HN, vd. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*. 2016;55(39):5483-506.
62. Yalçın A, Çetin M. Plazma Lipoproteinleri ve Klinik Önemi. *J Fac Vet Med*. 2001;(20):123-9.
63. Kwan BCH, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein Metabolism and Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1246.

64. Singh G, Hussain Y, Xu Z, Sholle E, Michalak K, Dolan K, vd. Comparing a novel machine learning method to the Friedewald formula and Martin-Hopkins equation for low-density lipoprotein estimation. PLOS ONE. 2020;15(9):e0239934.
65. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, vd. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018;67(1):6-19.
66. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. 2017;112(1):18.
67. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. N Engl J Med. 2000;342(17):1266-71.
68. Rej R, Shaw LM. Measurement of Aminotransferases: Part 1. Aspartate Aminotransferase. CRC Crit Rev Clin Lab Sci. 1984;21(2):99-186.
69. Arınsoy T, Güngör Ö. Böbrek Fizyopatolojisi. Türkiye: Türkiye Nefroloji Derneği; 2017. 222 s.
70. Erstad BL, Nix DE. Assessment of Kidney Function in Patients With Extreme Obesity: A Narrative Review. Ann Pharmacother. 01 Ocak 2021;55(1):80-8.
71. Arıcı DM, editör. Temel nefroloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2019.
72. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği; 2022. 17 s.
73. Organization WH. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization; 2011.
74. Yazdanpanah S, Rabiee M, Tahriri M, Abdolrahim M, Rajab A, Jazayeri HE, vd. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review. Crit Rev Clin Lab Sci. 2017;54(4):219-32.
75. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019). Wien Klin Wochenschr. 2019;131(1):6-15.
76. Organization WH. Hypertension. 2023.
77. Lee JH, Kim KI, Cho MC. Current status and therapeutic considerations of hypertension in the elderly. Korean J Intern Med. 2019;34(4):687-95.
78. Shalaeva EV, Messerli FH. What is resistant arterial hypertension? Blood Press. 2023;32(1):2185457.
79. NICE. Recommendations | Hypertension in adults: diagnosis and management | Guidance | NICE. NICE; 2019.

80. Schmidt BM, Durao S, Toews I, Bavuma CM, Hohlfeld A, Nury E, vd. Screening strategies for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(5).
81. Türkiye Endokrinoloji Derneği. Hipertansiyon Tanı Tedavi kılavuzu. 2022;
82. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-91.
83. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41(4):1149-60.
84. Türk Kardiyoloji Derneği. Türk Kardiyoloji Derneği Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. 2023.
85. Alexander WD, Macdougall AI, Oliver MF, Boyd GS. The effect of salicylate on the serum lipids and lipoproteins in coronary artery disease. *Clin Sci.* 1959;18:195-203.
86. Spohn M, McColl I. The effect of O-acetylsalicylic acid on lipid synthesis by guinea pig gastric mucosa in vitro. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(10):1223-30.
87. Dhawan V, Ganguly NK, Majumdar S, Chakravarti RN. Effect of indomethacin on serum lipids, lipoproteins, prostaglandins and the extent and severity of atherosclerosis in rhesus monkeys. *Can J Cardiol.* 1992;8(3):306-12.
88. Stoller DK, Gorud CB, Michalek V, Buchwald H. Reduction of Atherosclerosis with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Surg Res.* 1993;54(1):7-11.
89. Zhang P, Su Q, Ye X, Guan P, Chen C, Hang Y, vd. Trends in LDL-C and Non-HDL-C Levels with Age. *Aging Dis.* 2020;11(5):1046-57.
90. Moosazadeh M, Ebrahimnejad P, Kheradmand M, Modanloo M, Mardanshah F, Mahboobi S, vd. Association Between Smoking and Lipid Profile in Men Aged 35 to 70 Years: Dose-Response Analysis. *Am J Mens Health.* 2024;18(3):15579883241249655.
91. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, vd. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest.* 1993;23(10):630-40.
92. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d671.
93. Wakabayashi I, Groschner K. Modification of the association between alcohol drinking and non-HDL cholesterol by gender. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2009;404(2):154-9.

94. Tolstrup JS, Grønbaek M, Nordestgaard BG. Alcohol Intake, Myocardial Infarction, Biochemical Risk Factors, and Alcohol Dehydrogenase Genotypes. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(5):507-14.
95. Corella D, Portolés O, Arriola L, Chirlaque MD, Barricarte A, Francés F, vd. Saturated fat intake and alcohol consumption modulate the association between the *APOE* polymorphism and risk of future coronary heart disease: a nested case-control study in the Spanish EPIC cohort. *J Nutr Biochem*. 2011;22(5):487-94.
96. Perissinotto E, Buja A, Maggi S, Enzi G, Manzato E, Scafato E, vd. Alcohol consumption and cardiovascular risk factors in older lifelong wine drinkers: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(9):647-55.
97. Dönertaş B, Alkan A, Mollahaliloğlu S, Seçkin C, Akici A. Türkiye'nin 32 İlindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Parenteral İlaç Kullanımının Araştırılması. *EBSCOhost*. C. 7. 2013. s. 31.
98. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, vd. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet Lond Engl*. 1999;353(9165):1649-52.
99. Gonzalez CD, Lee MS, Marchetti P, Pietropaolo M, Towns R, Vaccaro MI, vd. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Autophagy*. 2011;7(1):2-11.
100. Di Girolamo G, Farina M, Riberio ML, Ogando D, Aisemberg J, de los Santos AR, vd. Effects of cyclooxygenase inhibitor pretreatment on nitric oxide production, nNOS and iNOS expression in rat cerebellum. *Br J Pharmacol*. 2003;139(6):1164-70.
101. Bonnesen K, Pedersen L, Ehrenstein V, Sørensen HT, Lash TL, Schmidt M. Impact of hemoglobin A1c level on the association between non-steroidal anti-inflammatory drug use and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023;32(11):1233-43.
102. Ahmed AT, Karter AJ, Liu J. Alcohol consumption is inversely associated with adherence to diabetes self-care behaviours. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006;23(7):795-802.
103. Stevens VJ, Fantl WJ, Newman CB, Sims RV, Cerami A, Peterson CM. Acetaldehyde adducts with hemoglobin. *J Clin Invest*. 1981;67(2):361-9.
104. Inada S, Koga M. Alcohol consumption reduces HbA1c and glycated albumin concentrations but not 1,5-anhydroglucitol. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(6):631-5.
105. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and Cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs and Acute Kidney Injury. *Am J Med*. 2008;121(12):1092-8.

106. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med.* 1991;115(3):165-72.
107. Lambourg E, Colvin L, Guthrie G, Walker H, Bell S. Analgesic use and associated adverse events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022;128(3):546-61.
108. Bonkovsky HL, Ghabril M, Nicoletti P, Dellinger A, Fontana RJ, Barnhart H, vd. Drug-induced liver injury (DILI) ascribed to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the USA—Update with genetic correlations. *Liver Int.* 2024;44(6):1409-21.
109. Malnick SDH, Alin P, Somin M, Neuman MG. Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16226.
110. Breitling LP, Arndt V, Drath C, Brenner H. Liver Enzymes: Interaction Analysis of Smoking with Alcohol Consumption or BMI, Comparing AST and ALT to γ -GT. *PLoS ONE.* 2011;6(11):e27951.
111. Aithal GP, Day CP, Leathart JB, Daly AK. Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics.* 2000;10(6):511-8.
112. Stokkeland K, Villner P, Söderberg-Löfdal K, Franck J. Aspirin and NSAIDs are associated with reduced cancer and mortality risk in patients with chronic liver diseases – a Swedish cohort study. 2024.
113. Moore N. Coronary Risks Associated with Diclofenac and Other NSAIDs: An Update. *Drug Saf.* 2020;43(4):301-18.
114. Ruschitzka F, Borer JS, Krum H, Flammer AJ, Yeomans ND, Libby P, vd. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017;38(44):3282-92.
115. Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med.* 2002;162(19):2204-8.
116. Rogers P, Wang D, Lu Z, Lyn-Cook B. Identifying Vulnerabilities to NSAID Adverse Events in the U.S. Population: An Analysis of Preexisting Conditions and Sex. *J Womens Health.* 2024;33(7):901-7.
117. Hsu CC, Wang H, Hsu YH, Chuang SY, Huang YW, Chang YK, vd. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Chronic Kidney Disease in Subjects With Hypertension. *Hypertension.* 2015;66(3):524-33.
118. Sikorska D, Chlabicz S, Rydzewska G, Samborski W, Tykarski A, Woróń J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in clinical practice — are there any new reports? *Rheumatol Forum.* 2024;10(1):26-37.

119. Kalafutova S, Juraskova B, Vlcek J. The impact of combinations of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensive agents on blood pressure. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2014;23(6):993-1000.



EKLER

NONSTEROİDAL ANTİENFLAMATUAR İLAÇLARIN METABOLİK DEĞERLERE ETKİSİ

Bu veri formu bilimsel araştırma için yapılmaktadır. Katılmak gönüllüğünüze bağlıdır. Sizlerden edinilecek bilgiler tamamen bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Lütfen soruları durumunuza göre yanıtlayınız. Tüm soruları yanıtlamanız bizim için çok önemlidir. Anketimizi doldurmuş olmanız çalışmaya katılmaya onay verdiğiniz anlamına gelmektedir. Değerli katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

Hastanın Adı Soyadı:

Yaş

Cinsiyet ☐ Kadın ☐ Erkek

Yaşadığı yer ☐ Şehir ☐ İlçe ☐ Köy

Medeni durum ☐ Evli ☐ Bekar ☐ Eşi vefat etmiş ☐ Boşanmış

Alkol kullanımı ☐ Yok ☐ Nadiren ☐ Ara sıra ☐ Sıklıkla

Sigara kullanımı ☐ Yok ☐ Bırakmış paket/yıl ☐ Kullanıyor..... paket/yıl

Eğitim durumu ☐ Okur-yazar değil ☐ İlk-ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐ Yüksek lisans

İşi ☐ Çalışmıyor ☐ Emekli ☐ Çalışıyor

Gelir düzeyi ☐ Kötü ☐ Orta ☐ İyi

Kronik hastalıklar

Sürekli kullandığı ilaçlar

Son 3 ayda kaç gün ağrı kesici kullandığı

Ldl düzeyi Hba1c Kreatinin Ast-Alt Kan basıncı