

## ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

### SPESİFİK COX-2 İNHİBİTÖRÜ SELEKOKSİB Ümit GÖNÜLLÜ<sup>1</sup>, Gülgün YENER\*, Melike ÜNER<sup>2</sup>

#### ÖZ

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ağrı ve inflamasyona neden olan prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etki eder. Siklooksijenaz enzimi siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) olmak üzere iki isoform halinde bulunur. NSAİİ her iki isoformu da inhibe eder. Yararlarının yanında başlıca gastrointestinal (Gİ) toksisite olmak üzere kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi hasarlara neden olabilen bu ilaçların gastrik ve renal toksik etkilerinden COX-1'in inhibisyonu sorumludur.

Seçici COX-2 inhibitörü NSAİ bir ilaç olan selekoksib, klasik NSAİİ ile birlikte görülen COX-1 inhibisyonu-na bağlı toksik etkilere neden olmaksızın sadece COX-2'yi inhibe ederek aktivite gösterir.

**Anahtar Kelimeler:** COX-2 inhibitör, selekoksib, NSAİİ

## CELECOXIB, SPECIFIC COX-2 INHIBITOR

#### ABSTRACT

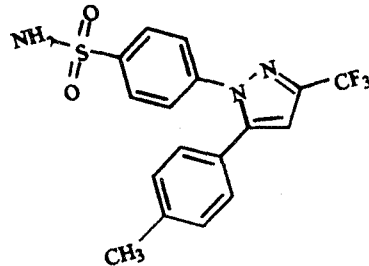
steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID's) are effective by inhibiting cyclooxygenase enzyme responsible for prostaglandine synthesis that mediates pain and inflammation. Cyclooxygenase exists as two isoforms, cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2). NSAID's inhibit both of these two isomers. Inhibition of COX-1 is responsible for the gastric and renal toxic effects of these drugs which can cause serious damages such as cardiac insufficiency and renal function impairment, primarily gastrointestinal (GI) toxicity, in spite of their benefits.

Celecoxib as a selective COX-2 inhibitor, inhibits only COX-2 without causing toxic effects related to COX-1 inhibition by conventional NSAID's.

**Key Word:** COX-2 inhibitor, celecoxib, NSAID

## 1. GİRİŞ

Selekoksib, kimyasal olarak 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] benzen sülfonamid'dir. Selekoksibin molekül ağırlığı 381.38, empirik formülü: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>'dir.



Şekil 1. Selekoksib Molekülü

Selekoksib seçici COX-2 inhibitörü olan NSAİ bir ilaçtır. Anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik akti-

<sup>1</sup> İ. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 34452 Beyazıt, İstanbul

\* E-posta: gulyen@superonline.com

Geliş: 30 Ocak 2001; Düzeltme: 12 Temmuz 2002; Kabul: 16 Haziran 2003.

vite gösterir. Selekoksibin etki mekanizması terapötik konsantrasyonda COX-2 isoenzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini önlemesine dayanır. Selekoksib COX-1 isoenzimini inhibe etmez (G.D. Searle & Co., 1999). Bu sebeple klasik NSAİİ ile birlikte görülen COX-1 inhibisyonuna bağlı toksik etkilere neden olmaz (Geis, 1999, Everts ve ark., 2000, Davies ve ark., 2000, Wallace ve Chin, 1999 a, b).

Selekoksib Romatoid artritli (RA) ve Osteoartritli (OA) hastaların tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Federasyonu (FDA) tarafından 31 Aralık 1998'de kabul edilen ilk spesifik seçici COX-2 inhibitörüdür.

## 2. NSAİİ'İN ETKİ MEKANİZMASI

NSAİİ tüm dünyada en yaygın kullanılan ilaç gruplarından biridir. Ana kullanım amacı kas-iskelet sistemine ait hastalıklarda inflamasyon ve ağrının tedavisi ise de, aynı zamanda Alzheimer hastalığı, kolorektal kanser ve diğer hastalıklardan kaynaklanan kronik ağrıların tedavisinde de kullanılır. Günümüzde bu ilaçların yararlarının yanında başlıca Gİ toksisite olmak üzere kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu gibi ciddi hastalıklara neden olduğu da bilinmektedir (Brooks ve Day, 2000).

Kimyasal sınıfına bakılmaksızın NSAİİ'in temel etki mekanizması hasarlı dokuda ağrı ve inflamasyonun yerel medyatörü olan prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enziminin inhibisyonudur. Son 10 yılda siklooksijenaz aktivitesinin inflamasyonda arttığı bulunması yeni isoformların keşfine neden olmuştur (Brooks ve Day, 2000). Araştırmalar, COX-1 ile COX-2 olmak üzere iki isoformun varlığını ortaya koymuşlardır (Riendeau ve ark., 1997, Heinzl, 1999).

NSAİİ'in antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinden COX-2'nin inhibisyonu, gastrik ve renal toksik etkilerinden COX-1'in inhibisyonu sorumludur (Geis, 1999, Everts ve ark., 2000, Jackson ve Hawkey, 2000).

Normal fizyolojik fonksiyonların ve hücre aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynayan COX-1 mide ve duodenumdaki doku koruyucu prostaglandin sentezinden sorumludur. COX-2'nin ise inflamasyon sahasında prostaglandin üretimi için ortaya çıktığı, artritdeki ağrı ve inflamasyonu düzenlediği tespit edilmiştir (Geis, 1999, Everts ve ark., 2000, Davies ve ark., 2000, Jackson ve Hawkey, 2000).

Bu bulgular, COX-1'i etkilemeksizin COX-2'yi inhibe eden bileşiklerin araştırılmasına ve yeni moleküllerin geliştirilmesine olanak tanımıştır (Jackson ve Hawkey, 2000).

Seçici COX-2 inhibitörleri, COX-1 ve COX-2'nin her ikisini de inhibe eden klasik NSAİİ ile kıyaslandığında normal fizyolojik fonksiyonları etkilemeksizin inflamasyonu önlerler. Böylece, Gİ ülser, trombosit fonksiyon bozukluğu veya böbrek hasarı gibi istenmeyen etkiler olmaksızın antiinflamatuvar etkinlik sağlar (Hinz ve Brune, 1999, Riendeau ve ark., 1997, Heinzl, 1999, Fung ve Kirschenbaum, 1999).

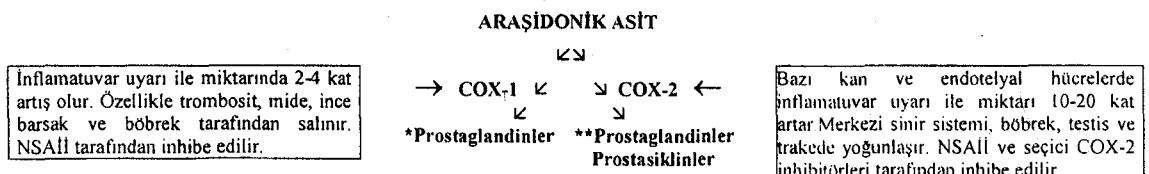
## 3. SELEKOKSİBİN MİKTAR TAYİNİ METOTLARI

Selekoksibin plazma konsantrasyonunun yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tayininde C18 kolon ve UV dedektör kullanılmıştır. Çalışmanın hassasiyet sınırı 10 µg/L olarak verilmiştir (Mc Adam ve ark., 1999).

Bir diğer çalışmada selekoksib insan plazması örneklerinden 3M Empore membran kartuşları ile ekstre edilmiş, Nucleosil-NO<sub>2</sub> (150 x 4.6 mm, 5 mm) kolon kullanılarak normal faz HPLC metodu ile ayrılmıştır. Ölçüm 260 nm'de yapılmıştır (Rose ve ark., 2000).

Mobil faz olarak asetonitril:su:asetik asit:triethylamin (47:53:0.1:0.03) kullanılan bir HPLC metodunda ise selekoksibin farmakokinetiği sağlıklı ve inflamasyonlu sıçanlarda tayin edilmiştir. Tayin 254 nm'de yapılmıştır (Jamali ve ark., 2001).

## Siklooksijenaz-1 (COX-1) ve Siklooksijenaz-2 (COX-2)'nin Etkinlik ve İnhibisyonu



\*Gİ sistem mukozası, böbrek fonksiyonu ve hameostasis ile ilişkilidir

\*\*Renal homeoostasis, ağrı, inflamasyon ve ateşin düzenlenmesi ile ilişkilidir

(Brooks ve Day, 2000)

Farmasötik dozaj şeklindeki selekoksibin orto ve meta isomerlerinin tayini Kiralpak-AD kolonu kullanılarak sıvı kromatografisi metodu ile yapılmıştır (Sreenivas ve ark., 2001).

Farmasötik dozaj şekillerinde selekoksibin miktar tayini ve saflık değerlendirmesi için geliştirilmiş yeni ters faz isokratik sıvı kromatografisi metodunda dahili standart olarak 5-metil-2-nitrofenol kullanılmıştır (Srinivasu ve ark., 2000).

## 4. SELEKOKSİBİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

### 4. 1. Absorpsiyon

1-3 saat arasında selekoksibin % 99'undan fazlası emilir ve % 97 oranında proteinlere bağlanır. Büyük oranda da metabolize olur. Aç karına yarılanma ömrü 11 saattir (Boyce ve Breen, 1999).

Selekoksibin kapsül içinde 200 mg'lık uygulamasından 2-4 saat sonra (FDA, 1998), <sup>14</sup>C ile işaretli ilacın süspansiyon veya kapsül içinde 300 mg'lık uygulamasından sonra ise 1.9 saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı kayıtlıdır (Davies ve Morris, 1993).

Selekoksib yağ oranı yüksek bir öğünle alındığında Eğrinin Altında Kalan Alan (AUC) %10'dan %20'ye çıkmış ve plazma pik seviyesi 1-2 saat gecikmiştir. Al<sup>3+</sup> veya Mg<sup>2+</sup> içeren antiasitlerle selekoksibin alınması halinde plazma pik seviyesinde %37 ve AUC'de % 10'luk bir azalma meydana gelmiştir (G.D. Searle & Co., 1999, FDA, 1998).

Oral uygulamadan sonra, gıda ve absorpsiyon bölgesinin selekoksibin farmakokinetiği üzerine olan etkisi incelenmiş, çözelti içindeki selekoksibin hızla absorbe edildiği ve maksimum konsantrasyona 1 saatte ulaştığı tespit edilmiştir. Katı ilaç şeklinde iken absorpsiyon 1-2 saate kadar gecikmiştir. Ayrıca, selekoksibin absölu biyoyararlanımının çözelti halinde verildiğinde kapsül şekliyle çok yüksek olduğu ve Gİ sistem boyunca kolayca absorbe edildiği de bildirilmiştir (Paulson ve ark., 2001).

### 4. 2. Dağılım

Selekoksib sağlıklı deneklerde %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. In vitro çalışmalar başlıca albumine bağlandığını ve yaklaşık %2.6'sının ise proteinlere bağlanmadan kaldığını göstermektedir (FDA, 1998). Kırmızı kan hücrelerine bağlanmaz (G.D. Searle & Co., 1999). <sup>14</sup>C kullanılarak yapılan bir çalışmada selekoksibin eritrositler ve plazma arasında eşit olarak dağıldığı tespit edilmiştir (Karim ve ark., 1997).

Selekoksibin dağılım hacmi 455 ± 166 L'dır (FDA, 1998, Karim ve ark., 1997). Diğer NSAİİ ile kı-

yaslandığında umulandan daha büyük olan dağılım hacmi selekoksibin lipofilik yapısı veya düşük biyoyararlanımı ile ilişkili olabilir. Spesifik COX-2 inhibitörlerinin eklem sıvıları içinde dağılımı bu sınıf bileşiklerin etkinliklerinin saptanmasında son derece önemlidir. Bununla birlikte, selekoksibin bu sıvılardaki konsantrasyonu ve durumu hakkında herhangi bir bulgu kayıtlı değildir (Davies ve ark., 2000).

## 4. 3. Metabolizma

Selekoksib i.v. yolla uygulandığında karaciğerde başlıca sitokrom P 450 2C9 isoenzimi tarafından sadece oksidatif yolla metabolize olur ve % 2'den azı değişmeden atılır. Oral uygulanmasından sonra % 88-94 oranında feçesle atılırken, geri kalanı idrarla atılır (% 7-10). İnsan plazmasında primer alkol, buna bağlı karboksilik asit ve glukuronid konjugatı olmak üzere üç metaboliti teşhis edilmiştir. Zayıf P450 2C9 metabolizması olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda azalan metabolik klerens nedeni ile selekoksib dikkatle kullanılmalıdır. Oral yoldan verildiğinde dokulardaki dağılımı iyidir. İlaç seyrinde irksal farklılıklar ve yaşlılarda farmakokinetik değişiklikler kaydedilmiştir (G.D. Searle & Co., 1999, Davies ve ark., 2000, FDA, 1998, Paulson ve ark., 2000, Karim ve ark., 1997, Cryer ve Dubois, 1998).

## 5. KLİNİK ÇALIŞMALAR

### 5. 1. Osteoartrit (OA) ve Romatoid Artrit (RA)

Selekoksib OA ve RA semptomlarının giderilmesi için kabul edilen ilk spesifik COX-2 inhibitörüdür. OA ve RA'ın her ikisi için de plasebo ile kıyaslandığında, bariz üstünlük ve klasik NSAİİ ile aynı etkinlik gözlenmiştir (Fung ve Kirschenbaum, 1999, Boyce ve Breen, 1999, Tive, 2000).

Diz ve kalça OA semptomlarının tedavisi için ilacın günde iki kere 100-200 mg alınması ile 24-48 saat içinde ağrıyı ciddi olarak azalttığı görülmüştür. Etkinlik yaşlı hastalarda azalmamıştır (Searle, 1999, Clemett ve Goa, 2000).

OA ve RA tedavisinde naproksene kıyasla COX-2'nin selekoksib ile inhibisyonu, semptomların klinik olarak iyileşmesi bakımından etkili bir yaklaşımdır (Bensen ve ark., 1999, Bensen ve ark., 2000).

Dizdeki OA'ın tedavisinde diklofenak ile kıyaslandığı bir çalışmada selekoksibin klinikte tolere edilebilirliğinin daha üstün ve etkinliğinin eşit olduğu ortaya konmuştur. İki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Plasebo veya selekoksib ile tedavi edilen hastalara kıyasla, diklofenak kullanan hastalarda daha fazla Gİ yan etki kaydedilmiştir. Sonuç olarak, sele-

koksib dizin OA semptomlarının giderilmesinde diklofenak kadar etkindir. Ayrıca üstün emniyet ve tolere edilebilirliğe de sahiptir (Mc Kenna ve ark., 2001).

RA'li hastalarda selekoksibin naproksen ve diklofenak ile benzer antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği gösterdiği, yukarı Gİ komplikasyonlarının daha az olduğu tespit edilmiştir (Clemett ve Goa, 2000).

## 5. 2. Gastrointestinal Yan Etkiler

NSAİİ'nin Gİ sistem üzerine olan yan etkilerinin sıklığı ve ciddiyeti büyük bir sağlık sorunudur. COX-1 ve COX-2 isoformunun her ikisini de inhibe eden NSAİİ, Gİ kanalda ülser ve kanamaya neden olur. Bu ilaçların Gİ toksisitelerinin bir kısmı lokal etkilerine bağlı olduğu kadar COX-1'i inhibe etmelerine de dayanmaktadır (Bjarnason, 1999). Dokularda COX-1/2 seçiciliğine ait tüm analizler COX-1 inhibisyonunun NSAİİ'nin Gİ toksisitesinde en önemli kriter olduğu tezini açıkça desteklemektedir (Warner ve ark., 1999).

COX-1 enzimatik aktivitesinin NSAİİ tarafından inhibe edilmesi gastrik ülser gibi yan etkilere neden olur, çünkü COX-1 inhibisyonu ile başlıca mukozal koruyucu mekanizma bozulur (Buttgereit ve ark., 2001).

Selekoksib, Gİ sistemde prostaglandin ve trombosit sentezinin inhibisyonunu önleyerek ülser ve kanamaya engel olur. Meloksikam ve nimesulid de seçici COX-2 inhibitörüdür ancak, Gİ yan etkileri vardır. Selekoksisib antitromboksan aktiviteye sahip değildir ve endoskopik olarak saptanan gastrik ve duodenal ülserle ibuprofen ve naproksen gibi klasik NSAİİ'dan daha az neden olur (Bjarnason, 1999, Feldman ve Mc Mahon, 2000, Meyer-Kirchraht ve Schror, 2000).

Selekoksisib ve indometazin ile yapılan bir çalışmada selekoksisibin tek başına sağlıklı mukozada Gİ lezyona neden olmadığı, ancak indometazinin yol açtığı Gİ lezyonları genişlettiği saptanmıştır (Laudanno ve ark., 2000).

Klasik NSAİİ gastrik kan akışında azalmaya neden olurken, selekoksisib azaltmaz (Wallace ve ark., 2000).

Seçici COX-2 inhibitörleri, COX-1'i inhibe ederek hasara neden olan NSAİİ'nin aksine daha az gastrik erozyona neden olur (Masferrer ve ark., 1994, Chan ve ark., 1995).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada COX-2'nin gastrik mukozal savunmaya en azından bazı koşullarda katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir (Fu ve ark., 1999, Mizuno ve ark., 1997, Schmassmann ve ark., 1998, Jones ve ark., 1999). COX-2 seçici inhibitörlerinin gastrik mukozanın lokal iritanlara verdiği cevabı etkilediği kayıtlıdır (Gretzer ve ark., 1998).

## 5. 3. Renal Toksikite

Yan etki olarak selekoksisibin, NSAİİ'e kıyasla bariz şekilde daha az renal toksisite gösterdiği kayıtlıdır (Köhler ve ark., 2000, Taylor ve ark., 2000).

Selekoksisib ile klasik bir NSAİİ ilaç olan naproksenin böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ve naproksenin glomerüler filtrasyon hızında daha fazla azalmaya sebep olduğu, selekoksisibin ise etki etmediği görülmüştür. Bu nedenle, her iki COX isoenzimi de inhibe edildiğinde görülen akut renal hemodinamik değişikliklere hassasiyeti olan yaşlılarda selekoksisibin kullanımının faydalı olabileceği ifade edilmiştir (Whelton ve ark., 2000). Bir başka çalışmada ise, orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda ve hacim azalması gibi sorunları olan bazı yaşlı hastalarda sodyum tutulmasına neden olmak suretiyle, COX-2 inhibitörlerinin böbrek fonksiyonlarını zayıflattığı da bildirilmiştir (Stubanus ve ark., 2000).

Artrit ve hipertansiyon yaşlı hastalarda sıkça görülür ve ölüme yol açabilir. Antihipertansif ilaçlarla tedavi edilen hastalarda NSAİİ'nin kullanımı kan basıncı ve diğer kardiyorenal fonksiyonların kontrolünü zorlaştırır. Antihipertansif tedavi gören ve spesifik COX-2 inhibitörleri alan hastalar kardiyorenal fonksiyonlarının gelişmesi bakımından takip edilmelidir (Whelton ve ark., 2001).

Selekoksisib ile COX-2'nin baskılanmasının vasküler ve/veya böbrek fonksiyonlarını bariz şekilde etkilediği, kan basıncının yükselmesine ve lökosit birleşmesine neden olduğu rapor edilmiştir (Muscara ve ark., 2000).

## 6. SEÇİCİ COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN TOPİKAL UYGULAMALARI

Selekoksisib molekülü sülfonamid yapısı taşır. Bu nedenle sülfonamidlere karşı allerjik reaksiyon gösterenler kullanmamalıdır (G.D. Searle & Co., 1999).

Yapılan klinik çalışmalarda % 2 düzeyinde belirgin deri reaksiyonları saptanmıştır. Ancak, bu reaksiyonlar selekoksisib ve plasebo gruplarında benzer bulunduğundan spesifik kabul edilmemiştir. Selekoksisib tedavisi gören bazı hastalarda makulopapular döküntü geliştiği kayıtlıdır. Topikal steroid ve oral antihistaminik tedavisi ile birlikte asıl tedavinin kesilmesinden sonra iyileşen bu hastalar, sülfonamid hassasiyeti ve buna ilaveten ilaca özel allerjik reaksiyonlar için test edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Grob ve ark., 2000, Patterson ve ark., 1999).

NSAİİ'nin dokularda yara iyileştirici etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada selekoksisibin yarada kollajen depolanmasına etki etmediği tespit edilmiştir (Muskara ve ark., 2000).

Ultraviyole B (UVB) ışık, kısa ve uzun süre maruz kalındığında deride kütan tabakanın hasarına neden olur. Bu da deri kanseri oluşumunda çok önemlidir. UVB başlangıçta ödem ile karakterize olan inflamasyonuna neden olur. İnflamasyonun gelişmesi ile prostaglandin sentezi artar. Selekoksisib COX-2'nin neden olduğu inflamasyonu COX-1'in sitoprotektif fonksiyonunu inhibe etmeden önler. Bir çalışmada ödem, dermal infiltrasyon ve aktivasyon, ve protaglandin E2 seviyesindeki artışın güneş yanığına maruz kalmış hücrelerde UVB'nin sebep olduğu inflamasyonun başlıca özelliği olduğu, topikal selekoksisib tedavisinin bu hasarların önlenmesinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (Wilgus ve ark., 2000).

## 7. SELEKOKSİBİN ÖZEL DURUMLARDA KULLANIMI

Genç deneklerle kıyaslandığında, 65 yaş üzeri deneklerde plazma pik seviyesi % 40, AUC ise % 50 oranında daha yüksektir. Yaşlı kadınlarda bu değerler yaşlı erkeklerden daha yüksektir, ancak bu artış kadınlardaki daha düşük vücut ağırlığı nedeni ile görülmektedir. Genellikle yaşlılarda doz ayarı gerekli değildir, ancak 50 kg'ın altındaki hastalar için en düşük doz ile başlanması tavsiye edilmektedir.

Hafif ve orta karaciğer zayıflığı olan hastalardaki AUC'nin % 40-80 oranında arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle tedaviye en düşük dozla başlanmalıdır. Ciddi karaciğer zayıflığı olanların ilacı kullanmaları tavsiye edilmez.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda AUC böbrek fonksiyonu normal olanlardan yaklaşık % 40 oranında daha düşüktür. Glomerül filtrasyon hızı ve selekoksisib klerensi arasında ciddi bir ilişki bulunmamıştır (G.D. Searle & Co., 1999).

NSAİİ ile anafilaktik reaksiyon hikayesi olan ve aspirine hassas RA'li bir hasta yan etkiler olmaksızın COX-2 inhibitörleri ile tedavi edilmiştir. Ancak prospektüs bilgileri aspirine hassas astımlı hastalarda COX-2 inhibitör kullanımından sakınmayı önerir. Yeni kanıtlar aspirin hassasiyetinin COX-1 yoluyla ilişkilendirilebileceğini ve aspirin ile astımı tetiklenen hastalarda COX-2 inhibitörlerinin yararlı olabileceğini göstermektedir (Marks ve ark., 2001).

Son yıllarda astımda COX-2 inhibitörlerinin tedavide kullanılabilirliği araştırılmış ve pulmonar fonksiyon, bronşiyal cevap veya öksürük refleksi hassasiyetinin selekoksisib tarafından şiddetlendirilmediği tespit edilmiştir. Buna göre, selekoksisib solunum yolları tonusunu belirgin şekilde etkilemediği gibi, bronkokonstrüksiyon ve öksürüğü kontrol eden solunum yolları re-

septörlerini de etkilemez. Ancak, bu denemelerin sonuçları ciddi astımlı hastalara uyarlanamaz (Dicpinigaitis, 2001).

COX-2'den hareketle sentezlenen prostaglandinlerin sayısız biyokimyasal mekanizma yoluyla yeni kan damarlarının oluşmasına neden olarak tümör büyümesine katkıda bulunduğu ve bu nedenle de, kanserin gelişmesinde önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir (Masferrer ve ark., 2000).

Yeni kapiler kan damarlarının oluşumu (anjiojenesis), sadece tümörlerin büyüme ve metastazı için değil, aynı zamanda yara ve ülserin iyileşmesi için de esas teşkil etmektedir. Çünkü, düzgün bir kan akışı olmadan oksijen ve gerekli besin hasarlı bölgeye ulaşamaz. Seçici ve seçici olmayan NSAİİ endotelial hücreler üzerine doğrudan etki ederek anjiojenезisi inhibe etmektedir (Jones ve ark., 1999).

Çalışmalar NSAİİ'nin kolon kanser riskini azalttığına işaret etmektedir. Bu ilaçlar COX-1 ve COX-2 tarafından üretilen prostaglandinlerin modülasyonu sayesinde kolon karsinogenезinin önlenmesinde önemli ölçüde etkindir (Kawamori ve ark., 1998, Lynch, 2001).

UV ışığının neden olduğu deri tümörlerinin önlenmesi ile ilgili bir çalışmada seçici COX-2 inhibitörlerinin etkinliği araştırılmış ve tümör bölgesinde COX-2'nin varlığı ve aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum, UV kaynaklı deri tümörlerinin önlenmesinde selekoksisib tedavisinin çok faydalı olabileceği sonucunu doğurmaktadır (Pentland ve ark., 1999). Selekoksisib ve klasik NSAİ bir ilaç olan indometazinle yapılan bir başka çalışmada selekoksisibin UV kaynaklı deri tümörü büyümesinde doza (150 ppm veya 500 ppm) bağımlı olarak azalma (% 60-89) gösterdiği, indometazinin (4 ppm) tümörü % 78 oranında küçülttüğü tespit edilmiştir (Fischer ve ark., 1999).

Prostat karsinoma hücreleri üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada selekoksisibin Bcl-2'den bağımsız olarak Act etkinliğini bloke etmek suretiyle kanserli hücrelerde apoptosisi arttırdığı tespit edilmiştir (Hsu ve ark., 2000, Reddy ve Rao, 2000).

NSAİİ'nin meme kanser riskini relatif olarak azalttığı gösterilmiştir. Selekoksisibin kimyasal koruyucu özelliği 7,12-dimetilbenz antrasen ile meme karsinogenезi oluşturulmuş sıçanlarda araştırılmış ve selekoksisibin meme karsinogenезisine karşı kuvvetli kimyasal koruyucu aktiviteye sahip olduğunu gösterilmiştir (Harris ve ark., 2000, Reddy ve Rao, 2000).

Kolorektal kanserde de selekoksisibin olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir (Sharma ve ark., 2001).

## 8. SONUÇ

Seçici COX-2 inhibitörü olan selekoksib antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik aktivite gösterir. Selekoksib başlıca COX-2'yi inhibe etmek sureti ile prostaglandin sentezini bloke etmektedir. Selekoksib Gİ mukozanın korunmasından sorumlu COX-1'i inhibe etmez (Simon ve ark., 1998). Bunun aksine, diğer klasik NSAİİ hem COX-1, hem de COX-2'yi inhibe etmek sureti ile prostaglandin sentezini durdururlar. Bu tip ilaçlar ile tedavi gören hastalarda herhangi bir zamanda mide ve ince barsakların kanama, ülserasyon ve delinmesi gibi ciddi Gİ toksik etkiler ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, diğer klasik NSAİİ ile kıyaslandığında selekoksibin, Gİ sisteme olan yan etkilerinin daha az olduğu bulunmuştur (Simon ve ark., 1999).

## KAYNAKÇA

- Bensen, W.G., Fiechtner, J.J., McMillen, J.I., Zhao, W.W., Yu, S.S., Woods, E.M., Hubbard, R.C., Isakson, P.C., Verburg, K.M. and Geis, G.S. (1999). Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: A randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.*, 74 (11), 1095-1105.
- Bensen, W.G., Zhao, S.Z., Burke, T.A., Zabinski, R.A., Makuch, R.W., Agrowal, N.M. and Geis, G.S. (2000). Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J. Rheumatol.*, 27 (8), 1876-1883.
- Bjarnason, I. (1999). Forthcoming non-steroidal anti-inflammatory drugs: are they really devoid of side effects? *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 31 (suppl. 1), 27-36.
- Boyce, E.G. and Breen, G.A. (1999). Celecoxib: A COX-2 inhibitor for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Formulary*, 34 (5), 411-414.
- Brooks, P.M. and Day, R.O. (2000). COX-2 inhibitors. *MJA*, 173,433-436.
- Buttgereit, F., Burmester, G.R. and Simon, L.S. (2001). Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am. J. Med.* 110 (3 suppl. 1), 13-19.
- Chan, C.C., Boyce, S. and Brideau, C. (1995). Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745.337: a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274, 1531-1537.
- Clemett, D. and Goa, K.L. (2000). Celecoxib: A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs*, 59 (4), 957-980.
- Cryer, B. and Dubois, A. (1998). The advent of highly selective inhibitors of cyclooxygenase: a review. *Prost. Other Lipid Mediat.*, 56, 341-361.
- Davies, B. and Morris, T. (1993). Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharm. Res.*, 10, 1093-1095.
- Davies, N.M., McLachlan, A.J., Day, R. O. and Williams, K.M. (2000). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib. *Clin. Pharmacokinet.*, 38 (3), 225-242.
- Dicpinigaitis, P.V. (2001). Effect of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib on bronchial responsiveness and reflex sensitivity in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 14 (2), 93-97.
- Everts, B., Wahrborg, P. and Hedner, T. (2000). COX-2-specific inhibitors-the emergence of a new class of analgesic and anti-inflammatory drugs. *Clin. Rheumatol.*, 19, 331-343.
- Feldman, M. and McMahon, A.T. (2000). Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? *Ann. Intern. Med.*, 132 (2), 134-143.
- Fischer, S.M., Lo, H.H., Gordon, G.B., Seibert, K., Kelloff, G., Lubet, R.A. and Conti, C.J. (1999). Chemopreventive activity of celecoxib a specific cyclooxygenase-2 inhibitor and indomethacin against ultraviolet light-induced skin carcinogenesis. *Mol. Carcinog.*, 25 (4), 231-240.
- Food and Drug Administration. New drug application 20998: clinical pharmacology/biopharmaceutics review section celecoxib. Bethesda (MD): FDA, 1998.
- Fu, S., Ramanujam, K.S., Wong, A., Fantry, G.T., Drachenberg, C.B., James, S.P., Meltzer, S.S. and Wilson, K.T. (1999). Increased expression and cellular localization of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase 2 in Helicobacter pylori gastritis. *Gastroenterology*, 116, 1319-1329.
- Fung, H.B. and Kirschenbaum, H.L. (1999). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors for the treatment of arthritis. *Clin. Ther.* 21 (7), 1131-1157.
- G.D. Searle & Co., Skokie, Illinois 60077, USA: US prescribing information for Celebrex (Celecoxib capsules). 1999.

- Geis, G.S. (1999). Update on clinical developments with celecoxib, a new specific COX-2 inhibitor: what can we expect? *J. Rheumatol.*, Suppl., 56, 31-36.
- Gretzer, B., Ehrlich, K., Maricic, N., Lambrecht, N., Respondek, M. and Peskar, B.M. (1998). Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. *Br. J. Pharmacol.* 123, 927-935.
- Grob, M., Scheidegger, P. and Wüthrich, B. (2000). Allergic skin reaction to celecoxib. *Dermatology*, 201, 383.
- Harris, R.E., Alshafie, G.A., Abou-Issa, H. and Seibert, K. (2000). Chemoprevention of breast cancer in rats by celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res.*, 60 (8), 2101-2103.
- Heinzl, S. (1999). COX-2-Hemmer. *MMP*, 22 (10), 298-304.
- Hinz, B. and Brune, K. (1999). Specific COX-2 inhibitors. Perspectives of a therapy with novel analgesic and anti-inflammatory substances. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 111 (3), 103-112.
- Hsu, A.L., Ching, T.T., Wang, D.S., Song, X., Rangnekar, V.M. and Chen, C-S. (2000). The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J. Biol. Chem.*, 275 (15), 11397-11403.
- Jackson, L.M. and Hawkey, C.J. (2000). COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Do they really offer any advantages? *Drugs*, 59 (6), 1207-1216.
- Jamali, F., Guirguis, MS. and Sattari, S. (2001). Pharmacokinetics of celecoxib in the presence and absence of interferon-induced inflammation in the rat: Application of a novel HPLC assay. *J. Pharm. Sci.* 4 (1), 1-6.
- Jones, M.K., Wang, H., Peskar, B.M., Levin, E., Itani, R.M., Sarfeh, I.J. and Tanawski, A.S. (1999). Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat. Med.* 5 (12), 1418-1423.
- Karim, A., Tolbert, D. and Burton, E. (1997). SC-58635 (celecoxib): a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2 disposition kinetics in man and identification of its major CYP 450 isozyme in its biotransformation. *Pharm. Res.* 14 Suppl. 11, 617.
- Kawamori, T., Rao, C.V., Seibert, K. and Reddy, B.S. (1998). Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor against colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 58 (3), 409-412.
- Köhler, L., Zeidler, H., Merkesdal, S. and Kuipers, J.G. (2000). Safety of celecoxib vs other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA*, 284 (24), 3123.
- Laudanno, O.M., Esnarriaga, J.M., Cesolari, J.A., Maglione, C.B., Aramberry, L.J., Sambrana, J.S., Piombo, G. and Rista, L. (2000). Celecoxib vs indomethacin and acute gastric lesions in rats. *Medicina (Buenosaires)*, 60 (2), 221-224.
- Lynch, P.M. (2001). COX-2 inhibition in clinical cancer prevention. *Oncology (Huntingt)*, 15 (3 suppl. 5), 21-26.
- Marks, F., Harrell, K. and Fischer, R. (2001). Successful use of cyclooxygenase-2 inhibitor in a patient with aspirin-induced asthma patient. *South Med. J.*, 94 (2), 256-257.
- Masferrer, J.L., Leahy, K.M., Koki, A.T., Zweifel, B.S., Settle, S.L., Woerner, B.M., Edwards, D.A., Flickinger, A.G., Moore, R.J. and Seibert, K. (2000). Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.*, 60 (5), 1306-1311.
- Masferrer, J.L., Zweifel, B.S., Manning, P.T., Hauser, S.D., Leahy, K.M., Smith, W.G., Isakson, P.C. and Seibert, K. (1994). Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 in vivo is antiinflammatory and nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 3228-3232.
- McAdam, BF., Lawson-Catela, F. and Mardini, I.S. (1999). Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 272-277.
- McKenna, F., Borenstein, D., Wendt, H., Wallemark, C., Lefwith, J.B. and Geis, G.S. (2001). Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand. J. Rheumatol.*, 30 (1), 11-18.
- Meyer-Kirchath, J. and Schror, K. (2000). Cyclooxygenase-2 inhibition and side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the gastrointestinal tract. *Curr. Med. Chem.* 7 (11), 1121-1129.
- Mizuno, H., Sakamoto, C. and Matsuda, K. (1997). Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology*, 112, 387-397.

- Muscara M.N., McKnight, W., Asfaha, S. and Wallace, J.L. (2000). Wound collagen deposition in rats: effects of an NO-NSAID and a selective COX-2 inhibitor. *Br. J. Pharmacol.* 129 (4), 681-686.
- Muscara, M.N., Vergnolle, N., Lovren, F., Triggle, C.R., Elliott, S.N., Asfaha, S. and Wallace, J.L. (2000). Selective cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib elevates blood pressure and promotes leukocyte adherence. *Br. J. Pharmacol.*, 129 (7), 1423-1430.
- Patterson, R., Bello, A.E. and Lefkowitz, J. (1999). Immunologic tolerability profile of celecoxib. *Clin. Ther.* 21 (12), 2065-2079.
- Paulson, S.K., Vaughn, M.B., Jessen, S.M., Lawal, Y., Gresk, C.J., Yan, B., Mazias, T.J., Cook, C.S. and Karim, A. (2001). Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: effects of food and site of absorption. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 297 (2), 638-645.
- Paulson, S.K., Zhang, J.Y., Breau, A.P., Hribar, J.D., Liu, N.W.K., Jessen, S.M., Lawal, Y.M., Cogburn, J.N., Gresk, C.J., Markos, C.S., Maziasz, T.J., Schoenhard, G.L. and Burton, E.G. (2000). Pharmacokinetics, tissue distribution metabolism and excretion of celecoxib in rats. *Drug Metab. Dispos.* 28 (5), 514-521.
- Pentland, A.P., Schoggins, J.W., Scott, G.A., Khan, K.N.M. and Han, R. (1999). Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition. *Carcinogenesis*, 20 (10), 1939-1944.
- Reddy, B.S. and Rao, C.V. (2000). Colon cancer: a role for cyclo-oxygenase-2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs Aging*, 16 (5), 329-334.
- Riendeau, D., Carleson, S., Cromlish, W., Mancini, J.A., Wang, E. and Guay, J. (1997). Comparison of the COX-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 75 (9), 1088-1095.
- Rose, M.J., Woolf, E.J. and Matuszewski, B.K. (2000). Determination of celecoxib in human plasma by normal-phase high-performance liquid chromatography with column switching and ultraviolet absorbance detection. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 738 (2), 377-385.
- Schmassmann, A., Peskar, B.M. and Stettler, C. (1998). Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcer models in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 123, 795-804.
- Sharma, R.A., Manson, M.M., Gescher, A. and Steward, W.P. (2001). Colorectal cancer chemoprevention: biochemical targets and clinical development promising agents. *Eur. J. Cancer*, 37 (1), 12-22.
- Simon, L.S., Lanza, F.L. and Lipsky, P.E. (1998). Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum.*, 41 (9), 1591-1602.
- Simon, L.S., Weaver, A.L., Graham, D.Y., Kivitz, A.J., Lipsky, P.E., Hubbard, R.C., Isakson, P.C., Verburg, K.M., Yu, S.S., Zhao, W.W. and Geis, G.S. (1999). The anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282 (20), 1921-1928.
- Sreenivas R.D., Srinivasu, M.K., Narayana, C.L. and Reddy, G.O. (2001). LC separation of ortho and meta isomers of celecoxib in bulk and formulations using chiral column. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 25 (1), 21-30.
- Srinivasu, M.K., Narayana, C.L., Rao, D.S. and Reddy, G.O. (2000). A validated LC method for the quantitative determination of celecoxib in pharmaceutical dosage forms and purity evaluation in bulk drugs. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 22 (6), 949-956.
- Stubanus, M., Riegger, G.A.J., Kammerl, M.C., Fischeder, M. and Kramer, B.K. (2000). Renal side-effects of cyclo-oxygenase-type-2 inhibitor use. *The Lancet* 355, 753.
- Taylor, B. and Van de Wal B. (2000). Safety of celecoxib vs other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. (To Editor). *JAMA*, 284 (24), 3123.
- Tive, L. (2000). Celecoxib clinical profile. *Rheumatology (Oxford)*, 39 Suppl. 2, 21-28.
- Wallace, J. and Chin, B. (1999). Celecoxib G.D. Searle & Co., *Curr. Opin. Cent. Peripher. Nerv. Syst. Invest. Drugs*, 1 (1), 132-141.
- Wallace, J. and Chin, B. (1999). Celecoxib G.D. Searle & Co., *Curr. Opin. Anti-inflammatory Immunomodulatory Invest Drugs*, 1 (2), 100-110.



Wallace, J.L., McKnight, W., Reuter, B.K. and Vergnolle, N. (2000). NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, 119, 706-714.

Warner, T.D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J.A. and Vane, J.R. (1999). Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (13), 7563-7568.

Whelton, A., Schulman, G., Wallemark, C., Drower, E.J., Isakson, P.C., Verburg, K.M. and Geis, G.S. (2000). Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch. Intern. Med.*, 160, 1465-1470.

Whelton, A., Fort, J.G., Puma, J.A., Normandin, D., Bello, A.E. and Verburg, K.M. (2001). Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.* 8 (2), 85-95.

Wilgus, T.A., Ross, M.S., Parrett, M.L. and Oberyszyn, T.M. (2000). Topical application of a selective cyclooxygenase in suppressed UVB mediated cutaneous inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 62 (4), 367-384.



**Doç.Dr. Gülgün Yener** 1985 Yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Yüksek lisans ve doktorasını aynı fakültede tamamladı, 1996 da 4 ay süre ile İngiltere’de Welsh School of Pharmacy’de deriden geçiş konusunda araştırmalar yaptı. Katı dispersiyonlar, fotostabilite, deriden geçiş ve güneşten koruyucu ürün etkinliği ile ilgili otuzdan fazla makalesi vardır. Halen İ. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi olarak Kozmetoloji Bilim Dalı başkanlığı görevini yürütmektedir.



**Dr.Ar.Gör. Ümit Gönüllü** 1985 Yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Aynı fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı yüksek lisans ve doktora çalışmasını tamamladı. Zor çözünen ilaçların çözünürlüğünün artırılması, uzayan etkili farmasötik dozaj şekilleri ve ilaçların deriden geçişi ile ilgili konularda çalışmaktadır.



**Dr.Ar.Gör. Melike Üner** 1988 Yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. Yüksek lisans ve doktora çalışmasını aynı fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında tamamladı. Tabletlerde kullanılan bağlayıcılar, uzayan etkili tabletler, katı lipid nano partiküller ile ilgili konularda çalışmaktadır.