



## COX-2 Komedi...

Ecz. Hivda Pelin TEKİN

Bir COX - 2 hikayesi yazmak istedik sizlere, aslında başkaları tarafından çok önceden yazılmış, gözlerimizin önüne sahnelenmiş bir komedi bu. Biz sadece kaleme kağıda dökelim hatırlatalım istedik. Seyirci değil eleştirmen de olabileceğimizi gösterelim istedik yazarlara. Yakında yeni bir oyun bekliyoruz; kahramanımız COX'un serisinin devamı COX - 3. Firmalar yavaş yavaş oyun için kurguya başladılar. Biz de oynayacağız rolümüzü... Ama eminim bazılarımız eleştirmen de olacaktır.

Önce hikayenin konusunu, geçmişini, bugününü anlatalım size;

Siklooksijenaz (COX) enzimleri hücre içerisinde araşidonik asitten prostoglandin ve eikosanoitlerin oluşumundan görevli enzimlerdir. 1990'ların başına kadar tek tip oldukları düşünülen COX enzimlerinin yapılan çalışmalar sonucunda konstitüf siklooksijenaz COX-1 ve induklenebilir siklooksijenaz COX-2 olmak üzere iki tipinin olduğu belirlenmiştir. Bu enzimler hemostatik dengede önemli işlevlere sahiptirler. NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak özellik COX enzimlerini inhibe etmeleridir. COX inhibitörleri özellikle yaşlı hastalarda romatoid artrit, osteo artrit veya nonspesifik bir kas iskelet sistemi ağrısında sıklıkla kullanılmaktadır. Sık kullanımıyla gastrik ülser oluşumu seçici olmayan COX inhibitörlerinin kullanımının önemli bir çekincesiydi. COX-2 enziminin bulunmasıyla bahsedilen durumlarda önemli bir avantaj olacağı düşünülerek hemen COX-2'ye özgü inhibitör ilaç yapımına başlandı. Halen kullanılan COX-2'ye seçici iki ilaç meloksikam ve nimesulid ve COX-2'ye özgü iki ilaç selokoksib ve rofekoksip vardır. COX-2'ye özgü inhibitörler maksimum dozlarda bile COX-1'i inhibe etmediği kabul edilen inhibitörlerdir. Bu nedenle NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal yan tesirler oluşturmadan antiinflamatuvar etki oluştururlar.

COX-2'ye özgü inhibitörler (rofecoksib, celekoksib) prostoglandin-12 sentezini azalttığı için trombojenik bir duruma zemin hazırlarlar. Bu nedenle COX-2 inhibitörü olan ajanların kardiyovasküler olaylarda artışa neden olabileceği endişesi oluşmuştur.

COX-2 inhibitörlerinin milenyum ilaçları olarak çok miktarda tüketilmesiyle beraber, belirtilen endişelerden dolayı kardiyovasküler olaylarda artış olup olmadığı test edilmeye başlandı. Bu amaçla yapılan Vigor Çalışmasında 2000 yılında 8076 hastayı kapsayan randomize bir çalışma yapılarak; romatoid artritli hastalarda naproksen (1000 mg/gün) ve rofecoksib'in (50 mg/gün) yan etkilerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Bu çalışmada rofekoksib ciddi kardiyovasküler olaylarda (myokard infarktüsü, angina pectoris, kardiyak trombus, ani ölüm, geçici iskemik olaylar) 2,2 kat artışa neden olmuştur. Rofekoksib kullanan hastaların naproksen kullananlara oranla kan basınçları daha fazla artmıştır. Sistolik kan basıncı rofekoksibde 4,6 mmHg, naproksende 1mmHg artmıştır. Daha önceki çalışmalardan biliniyor ki; kan basıncında sağlanan 2 mmHg'lik bir düşüş ile kardiyovasküler olaylarda %40 azalmaya neden olmaktadır. Kan basıncındaki artış da rofekoksib kullanımının önemli bir çekincesi olmaktadır. Hennan ve arkadaşlarının domuz koronerinde yaptığı bir çalışmada celekoksib, aspirin'e bağlı antiagregan etkiyi yok etmiştir.

Shimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COX-2'lerin iskemik önkoşullamada önemi ortaya çıkmıştır. Myokard infarktüsü sonrası COX-2 inhibitörlerinin kullanımının myokard iskemisini arttırabileceğini göstermektedir.

Bu araştırmalar yapıldıktan birkaç sene sonra bir anda Merc Firması 2,5 milyar dolarlık satış hacmiyle en çok satılan ilacını yani Vioxx'u kendi araştırmaları sonucuna dayanarak geri çektiğini duyurmuştur. 80 ülkede 2 milyondan fazla insanın kullandığı rofekoksib içeren antiromatizmal ilaç için neden tam olarak bilinmemekle birlikte 18 aylık tedaviden sonra kardiyovasküler olay riski artmıştır. FDA'nın yaptığı araştırma bulguları Vioxx'un piyasaya çıktığı 1999 yılından itibaren 27 bin 785 kalp krizi ve buna bağlı ölümlere neden olmuş olabileceğini ortaya koyuyor. Ayrıca Merc Firması 4 yıl önce yaptırdığı klinik testlerde Vioxx'un kalp krizi riskini arttırdığının ortaya çıkmasına rağmen bunu kamuoyundan saklaması nedeniyle FDA raporunda eleştiriliyor. Bu nedenle Merck Firması çok ciddi tazminat davalarıyla karşı karşıya kalacak.

Vioxx'la ilgili kafa karışıklığı sürerken Pfizer'in celekoksib içeren Celebrex isimli ilacı için de sorgulamalar başladı. İlk başta prospektüste ciddi uyarı etiketi konulması kararlaştırılmışken, Sağlık Bakanlığı Celebrex'i de Vioxx gibi geri çekme kararı aldı. İlaç sadece ülkemizde geri çekilmiş olması ile firma tarafından eleştiriliyor. Ama araştırmalar gösteriyorki iki ilaçta kardiyovasküler risk taşıyor.

Beğendiniz mi senaryosu daha önceden yazılmış oyunu; fark ettiniz mi? Gözlerimizin önünde sahnelendi ve biz de oyuncu olduk hiç farkına bile varmadan; belki fark ettik, belki göz göre göre oynadık, biz de bize düşen rolümüzü. İsterseniz bırakalım biraz oyunculuğu da eleştirmen de olalım artık ne dersiniz?

Ortada oynanan bir oyun, adı belli, sahne belli, oyuncuların çoğu belli. Adını da biz koyduk şimdi: COX-2 KOMEDİSİ. İzlemeye devam edecekseniz iyi seyirler.