TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ İLİ İZMİT İLÇESİNDEKİ AİLE SAĞLIĞI MERKEZLERİNDE GÖREV YAPAN HEKİMLERİN NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ) HAKKINDA YAN ETKİ BİLGİ DÜZEYLERİ VE NSAİİ SEÇİMİNE YÖNELİK TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Enes DİNÇ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KOCAELİ İLİ İZMİT İLÇESİNDEKİ AİLE SAĞLIĞI MERKEZLERİNDE GÖREV YAPAN HEKİMLERİN NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ) HAKKINDA YAN ETKİ BİLGİ DÜZEYLERİ VE NSAİİ SEÇİMİNE YÖNELİK TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Enes DİNÇ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİMDALI
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
PROF. DR. TUNCAY MÜGE ALVUR

Anabilim Dalı Başkanı
PROF. DR. TUNCAY MÜGE ALVUR

ETİK KURUL UYGUNLUK ONAYI

Karar No: GOKAEK-2024/17.16 Proje No: 2024/433
Karar Tarihi: 24.10.2024

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR v
KISALTMALAR DİZELGESİ vi
ÇİZELGELER DİZELGESİ ix
ÇİZİMLER DİZELGESİ xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1 NONSTEROİD ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR 3
2.1.1 NSAİİ'lerin Tarihsel Gelişimi 3
2.1.2 NSAİİ'lerin Etki Mekanizması ve Genel Özellikleri 4
2.1.3 NSAİİ'lerin Farmakokinetiği 8
2.1.4 NSAİİ'lerin Sınıflandırılması 9
2.1.5 NSAİİ'lerin Kullanım Alanları 10
2.1.6 NSAİİ'lerin Yan Etkileri 11
2.1.6.1 Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri 11
2.1.6.2 Kardiyovasküler Sistem Yan Etkileri 12
2.1.6.3 Renal Yan Etkiler 13
2.1.6.4 Hematolojik Yan Etkiler 14
2.1.6.5 Hepatik Yan Etkiler 15
2.1.6.6 Solunum Sistemi Yan Etkileri ve Hipersensitivite Reaksiyonları 16
2.1.6.7 Dermatolojik Yan Etkileri 16
2.1.6.8 Diğer Yan Etkiler 17
2.1.7 NSAİİ'lerin İlaç Etkileşimleri 17
2.2 AKILCI İLAÇ KULLANIMI 18
2.2.1 Akılcı İlaç Kullanım İlkeleri 19
2.2.2 NSAİİ'lerin Akılcı Kullanımında Aile Hekimlerinin Rolü 19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 21
3.1 Araştırma Modeli 21
3.2 Araştırmanın Uygulama Şekli ve Verilerin Toplanması 21
3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi 22
3.4 Etik Onay 22

4. BULGULAR 23
4.1 Çalışmaya Katılan Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri 23
4.2 Çalışmaya Katılan Hekimlerin NSAİİ Reçeteleme Tutumları ve Klinik Davranışları 25
4.3 Çalışmaya Katılan Hekimlerin NSAİİ'lere İlişkin Bilgi Düzeyleri 28
4.4 Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre NSAİİ Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi 33
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 67
7. ÖZET 72
8. ABSTRACT 74
9. EKLER 76
EK-1: Çalışmaya Katılım Onam Formu 76
EK-2: Çalışmada Kullanılan Anket Formu 77
EK-3: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından Alınan Yazılı İzin Belgesi 83
10. KAYNAKLAR 84

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum her zaman desteğini hissettiğim değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Öncelikle tez danışmanım Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur'a asistanlık eğitimim boyunca gösterdiği içten ilgi, samimi yaklaşımı ve eğitimime sağladığı değerli katkılar ile tez sürecimde sunduğu yol gösterici desteği için en içten şükranlarımı sunarım.

Bölümümüzün değerli Dr. Öğr. Üyesi Canan Tuz Yılmaz'a gösterdiği samimi ilgi, yardımsever yaklaşım ve tez çalışmam süresince verdiği destek için teşekkür ederim. Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Canan Baydemir'e tez çalışmamın istatistiksel analiz aşamasında gösterdiği büyük ilgi, yardımseverliği ve güler yüzlü yaklaşımı için minnettarım.

Asistanlık eğitimim boyunca çeşitli rotasyonlarda bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma ve meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim süreci boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, mesleki bilgi ve deneyimlerimizi paylaşarak her zaman desteklerini hissettiğim bölümümüzdeki tüm meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu zorlu süreçte de bana her zaman güven veren, sevgisi ve desteğiyle yanımda olan aileme minnettarım. Özellikle fedakârlığı, sabrı ve sevgisiyle her zaman arkamda duran annem Nezahat Dinç'e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve asistanlık sürecimde her an yanımda bulunarak bana moral ve motivasyon veren, desteğini ve sevgisini daima hissettiren Dr. Büşra Balcı'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Enes DİNÇ

KISALTMALAR DİZELGESİ

5-HPETE: 5-Hidroperoksieikosatetraenoik asit

5-LOX: 5-Lipoksijenaz

AA: Araşidonik Asit

ABH: Akut Böbrek Hasarı

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AERD: Aspirin ile şiddetlenen solunum hastalığı

AF: Atrial Fibrilasyon

AIH: Otoimmun Hepatit

AİK: Akılcı İlaç Kullanımı

AOİK: Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı

ASM: Aile Sağlığı Merkezi

BBSK: Birinci Basamak Sağlık Kuruluşları

COX: Siklooksijenaz

COX-1: Siklooksijenaz-1

COX-2: Siklooksijenaz-2

COX-3: Siklooksijenaz-3

CRSwNP: Nazal Polipli Kronik Rinosinüzit

DI-AIH: İlaç Kaynaklı Otoimmun Hepatit

DILI: İlaç Kaynaklı Karaciğer Hasarı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

GER: Gastroözofageal Reflü

Gİ: Gastrointestinal

GİS: Gastrointestinal Sistem

İBH: İrritabl Barsak Hastalığı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KVS: Kardiyovasküler Sistem

KY: Kalp Yetmezliği

LT: Lökotrien

LTA4: Lökotrien A4

LTB4: Lökotrien B4

LTC4: Lökotrien C4

LTD4: Lökotrien D4

LTE4: Lökotrien E4

MI: Myokard enfarktüsü

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

NDD: Nörodejeneratif Hastalıklar

NECD: NSAİİ ile Kötüleşen Kutanöz Hastalık

NERD: NSAİİ ile şiddetlenen solunum hastalığı

NIUA: NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

nsNSAİİ: Seçici Olmayan Nonsteroid Antiinflamatuar İlaç

OTC: Reçetesiz satılan ilaç (*Over the Counter*)

P-ilaç: (*Personal drug*) Hekim tarafından belirli bir endikasyon için öncelikli olarak tercih edilen etkinlik, güvenlilik, uygunluk ve maliyet açısından en uygun ilaç.

PG: Prostaglandin

PGD2: Prostaglandin D2

PGE2: Prostaglandin E2

PGF2a: Prostaglandin F2a

PGG/H Sentaz: Prostaglandin G/H sentaz

PGG2: Prostaglandin G2

PGH2: Prostaglandin H2

PGI2: Prostasiklin

PH: Parkinson Hastalığı

PPI: Proton Pompa İnhibitörleri

SAHU: Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı

SJS: Stevens Johnson Sendromu

SNIDR: Tek NSAİİ ile Tetiklenen Gecikmiş Reaksiyonlar

SNIUAA: Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem ve Anafilaksi

SSRI: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

SVO: Serebrovasküler Olay

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz

TIN: Tubülointerstisyel Nefrit

TXA2: Tromboksan A2

ÇİZELGELER DİZELGESİ

1. Çizelge: NSAİİ'lerin sınıflandırılması 10
2. Çizelge: NSAİİ'lerin GİS komplikasyonları açısından risk faktörleri 12
3. Çizelge: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri 24
4. Çizelge: Katılımcıların günlük NSAİİ reçete sayıları 25
5. Çizelge: Katılımcıların en sık reçete ettiği NSAİİ grubu ilaçlar 26
6. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özellikleri hakkındaki önermelere verdikleri yanıtlar 29
7. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin sistemik yan etkileri hakkındaki önermelere verdikleri yanıtlar 30
8. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların dağılımı 31
9. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ kullanımıyla ilgili önermelere verdikleri yanıtların dağılımı 32
10. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı 33
11. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı 34
12. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı 35
13. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı 36
14. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı 37
15. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı 38
16. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı 40
17. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı 42

18. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı 44
19. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı 45
20. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı 47
21. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı 49
22. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı 51
23. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı 52
24. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılınına göre dağılımı 53
25. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı 54

ÇİZİMLER DİZELGESİ

1. Çizim: Prostanoidlerin ve lökotrienlerin sentez kaskadı 5
2. Çizim: Enflamasyon yolağı ve NSAİİ'lerin etki mekanizması..... 8
3. Çizim: Hekimlerin NSAİİ reçete ettiği klinik durumların yüzdesel dağılımı 27
4. Çizim: Hekimlerin NSAİİ seçiminde AİK ilkelerine atfettikleri önem düzeylerinin yüzdesel dağılımı..... 28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri nedeniyle geniş kullanım yelpazesi vardır.[1] Baş ağrısı, osteoartrit, post-operatif ağrı ve birçok enfeksiyöz ve inflamatuar hastalık durumlarında kullanılması Türkiye ve diğer birçok ülkede en sık tüketilen ilaç grupları arasında yer almasını sağlar. Yaşlı grup hastalarda ağrılı dejeneratif ve inflamatuar romatizmal hastalıkların görülme sıklığının artması, hastalar tarafından semptomlarını tedavi etme amaçlı reçetesiz bu ilaçlara kolaylıkla ulaşabilmesi ilerde daha da yaygın kullanılacağı öngörülebilir.[2] Dünya çapında reçetesiz ilaç satışında önemli pay sahibi olan NSAİİ grubu tüm reçeteli ilaçların %5'lik kısmını oluşturmaktadır.[3] *International Medical Statistic* (*IMS*) 2013 verilerine bakıldığında ülkemizde 120 milyon NSAİİ reçete edildiği görülmektedir.[4]

Dünyada ve Türkiye'de sık reçete edilen, kolay ulaşım imkanı olan, geniş kullanım alanı olan bu ilaç grubunun göz ardı edilemeyecek derecede ciddi ve hayati yan etkileri vardır. Gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, nörolojik sistem, böbrek etkileri, karaciğer etkileri, akciğer etkileri, hematolojik etkileri, cilt reaksiyonları, anafilaksi ve alerji, diğer ilaçlarla etkileşimleri şeklinde yan etkilerini ana başlıklar halinde gruplandırabiliriz.

Dispepsi, peptik ülser, kanama olarak gastrointestinal (Gİ) yan etki riskleri mevcuttur.[1] Yapılan endoskopik çalışmaların sonucu olarak kronik uzun süre seçici olmayan NSAİİ kullanan hastaların %15-30'unda gastrik veya duodenal ülser gelişimi gözlenmiştir.[2] Gelişen ülserlerin %2-4'ünde perforasyon, kanama gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.[5] Hem kısa hem de uzun süreli NSAİİ kullanımında miyokard enfarktüs (MI) ve inme riskini arttırdığı, kalp yetmezliğini şiddetlendirdiği gösterilmiştir.[1] Seçici olmayan NSAİİ'lar ve koksibler hipertansiyon tanısıyla tedavi alan hastalarda kan basıncını yükseltebilir veya yüksek kan basıncı kontrolünü olumsuz etkileyebilir.[6] Merkezi sinir sistemi yan etkileri; aseptik menenjit, bilişsel işlev bozukluğu, tinnitus, işitme kaybı olarak sıralanabilir.[1] NSAİİ'ların vazokonstriktif etkileri nedeniyle akut böbrek yetmezliği, hiperkalemi hiponatremi ödem gibi elektrolit ve sıvı dengesizlikleri, renal hücreli kanser riskinde artış böbrek üzerindeki istenmeyen etkileri olarak sayılabilir.[1] Yapılan retrospektif bir çalışmada akut karaciğer hasarı insidansı her 100.000 NSAİİ kullanıcı başına 3,7 ve 100.000 NSAİİ reçete başına 1,1 olarak bulunmuştur.[1] Aynı çalışmaya göre NSAİİ'lerin akut karaciğer hasarı yan etkisi nadir diyebiliriz. Solunum yollarına etkisi psödoalerjik ve

alerjik olarak ikiye ayrılır. Psödoalerjik reaksiyon olarak altta yatan astım, burun polibi gibi ek solunum hastalığı olan kişilerde özellikle siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu yapan NSAİİ kullanımı AERD veya NERD olarak kısaltılan aspirin veya NSAİİ kullanımıyla şiddetlenen solunum yolu hastalığını alevlendirebilir. Ürtiker anjiyoödem ve anaflaksi gibi alerjik reaksiyonlar immünoglobulin E aracılı olduğu düşünülmektedir.[7] Hematolojik yan etkisi olarak NSAİİ'ler, nadiren nötropeni ve aplastik anemi yapabilir ayrıca kanama riskini artırabilir.[1] Cilt yan etkileri, Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ölümcül olabilir.[1] Elde edilen tüm bu bilgiler ışığında NSAİİ'ların hayatı tehdit edecek kadar ciddi etkilere sahip geniş yan etkileri mevcuttur.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) tanımını şöyle yapmıştır: Hastaların ilaçları klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almalarını gerektiren kurallar bütünü.[2] Tedavi için NSAİİ seçerken etkililik, uygunluk, güvenlik ve maliyet olmak üzere AİK ilkelerinin 4 altın kriteri göz önünde bulundurulmalıdır. En yüksek verimli NSAİİ kullanımı AİK ilkelerine uygun şekilde seçilip hastaya reçete etmekle mümkündür.[2]

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında (BBSK) görev yapan hekimlerden uygun hastaya uygun NSAİİ reçetelemesi, etkin doz ve doğru tedavi süresinin belirlenmesi, optimal veriliş yolu ve süresinin belirlenmesi, diğer ilaçlarla besinler ve bitkisel ürünlerle etkileşiminin hastaya anlatılması beklenmektedir. BBSK'deki hekimler AİK ilkelerine göre tedaviyi şekillendirmesi hastanın daha az yan etkiyle karşılaşarak hızlı güvenli ve başarılı bir şekilde sağlığına kavuşmasını sağlar.[2]

Bizim çalışmamızın amacı birinci basamakta görev alan hekimlerin ülkemizde kullanımı oldukça yaygın olan NSAİİ seçimindeki bilgi ve tutumuna yönelik farkındalık düzeyi ile NSAİİ yan etkileri hakkında bilgi ve farkındalık düzeyini ölçmeyi hedeflemektedir. Bu çalışmadan esinlenerek diğer sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlere de yol gösterici olmayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar

NSAİİ'ler geniş bir ilaç grubu olsa da analjezik (ağrı kesici), antiinflamatuar (iltihap önleyici) ve antipiretik (ateş düşürücü) ortak özelliklere sahiptir. Kimyasal olarak zayıf asidik özelliğe sahip ve lipit çözünürlüğü yüksektir. Gİ sistemden iyi emilirler ve karaciğer klirensi düşüktür. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Yarı ömürlerine (eliminasyon sürelerine) göre kısa (<6 saat) ve uzun olarak iki gruba ayrılabilirler. Siklooksijenaz (COX) seçiciliği, kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikler gibi çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Dünya genelinde en yaygın kullanılan ilaçlar arasında günde 30 milyondan fazla kullanan kişi gibi ciddi sayıyla yer alır. ABD'de yılda 111 milyonu aşkın NSAİİ reçetesi yazılmaktadır.[8]

2.1.1 NSAİİ'lerin Tarihsel Gelişimi

NSAİİ'lerin kökeni salisilat içeren bitkilere dayanmaktadır. Yaklaşık 3500 yıl önce Mısırlılar mersin *(myrtle)* yapraklarını romatizmal ağrılarda kullanmışlardır. 1000 yıl sonra Hipokrat kavak *(poplar)* ağacını ve söğüt kabuğunu ağrı kesici, ateş düşürücü amacıyla kullanmıştır. Milattan sonra 30'da Celsus*; rubor* (kızarıklık), *calor* (ısı), *dolor* (ağrı) ve *tumor* (şişlik) olarak inflamasyonun belirtilerini tanımlayıp tedavi amaçlı söğüt yapraklarını kullanmıştır.[9] Edmund Stone 1763'te söğüt kabuğunun antiinflamatuar etkisini ilk kez bilimsel olarak gözlemlemiştir. Dr. Thomas MacLagan aspirinin ilk klinik denemesini yaparak akut romatizma hastalarına uygulamıştır. 1828'de Johann Buchner salisini söğüt kabuğundan izole etti. 1829'da Henri Leroux kristalize haldeki salisilini elde etti. İtalyan kimyager Raffaele Piria salisilinden salisilik asit türetti. 1859 yılında Hermann Kolbe tarafından ise salisilik asit sentezlendi. Bayer şirketinde kimyager olarak çalışan Felix Hoffmann babasının da yönlendirmesiyle salisilik asidin mide tahrişi gibi istenmeyen yan etkileri nedeniyle 1897 yılında asetilsalisilik asidi sentezledi. Asetilsalisilik asidin antiinflamatuar ve analjezik etkileri olduğunu deneylerle gösteren Heinrich Dreser olmuştur. 1899'da **"Aspirin"** ticari adıyla ilaç olarak tescillendi.[10]

Dr. Stewart Adams 1953 yılında kortizon veya kortikosteroid gibi etki gösteren fakat kimyasal yapısı steroid olmayan bir ajan aramaya karar vermesiyle NSAİİ gelişim süreci

başlamıştır. 1961 yılında Dr. John Nicholson ve Dr. Stewart Adams "Antiinflamatuar Ajanlar" isimli bir patent başvurusu yaptı. Dr. Adams ibuprofeni ilk kez test eden kişi oldu. Romatoid artritte etkili olduğu kanıtlandı ve mide tolerasyonu iyi olduğu gösterildi. 1969 yılında Birleşik Krallık'ta ibuprofen romatizmal hastalıkların tedavisi için reçeteli ilaç şeklinde onay aldı.[11] 1970 yıllarında romatizmal hastalıklar dışında ağrılı durumlar üzerinde klinik çalışmalar yürütülmüştür bu çalışmaların sonucu olarak ibuprofen 1983 yılında Birleşik Krallık'ta, 1984 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde günlük 1200 mg'ın altında olan dozlarda reçetesiz satışına onay verilmiştir.[11-12] İbuprofen 1983 yılından günümüze kadar 80'den fazla ülkede reçetesiz (*over the counter* – OTC) satışı onay almıştır. Hafif – orta şiddet düzeyinde ağrı, inflamasyon ve ateş tedavisinde hem reçeteli hem de reçetesiz (OTC) olarak yaygın kullanılmaktadır.[12]

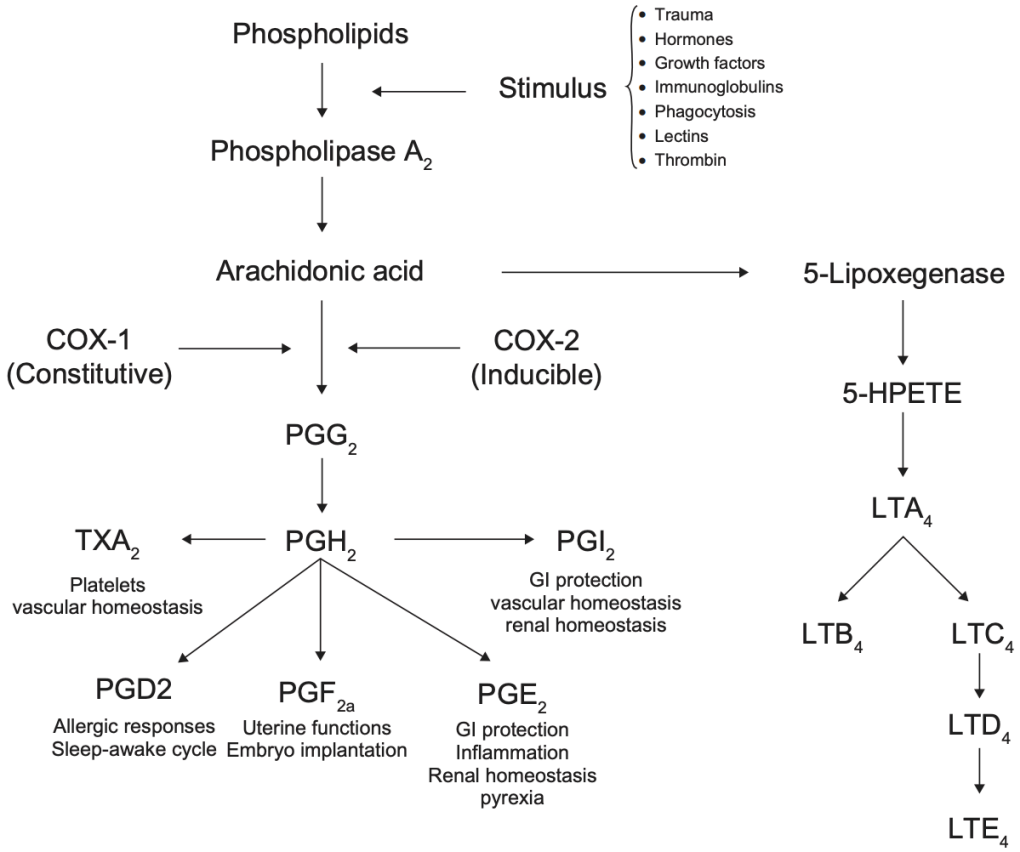
2.1.2 NSAİİ'lerin Etki Mekanizması ve Genel Özellikleri

John Vane ve arkadaşları, 1971 yılında tavşan aort kasılma maddesi araştırmaları sürerken prostaglandin salınımını fark ettiler. Aspirin, salisilat ve indometazinin prostaglandin üretimini bloke ettiği gösterilerek NSAİİ'lerin temel etki mekanizmaları tanımlanmış oldu. Smith ve Willis çalışmalarında aspirinin trombosit prostaglandin üretimini inhibe ettiğini göstererek aspirinin antitrombotik etkisinin temellerini oluşturdular.[13] Prostaglandinlerin, prostat bezinde üretilen seminal sıvıda bulunan antihipertansif özellikte olduğunu ilk kez Goldblatt tanımlamıştır. İnsan vücudunda birçok farklı hücre tarafından üretildiği sonraki araştırmalarda ortaya çıkmıştır.[14]

Prostaglandinler ve tromboksan A2, prostanoidler olarak adlandırılır. Prostanoidlerin sentezlendiği reaksiyonda COX veya prostaglandin G/H sentaz (PGG/H sentaz) enzimi katalize eder.[14-15] COX enzimi, araşidonik asidi prostaglandin endoperoksitlerine dönüştürür. Bu dönüşümde ilk olarak prostaglandin G2 (PGG2) üretilir ve prostaglandin H2 (PGH2)'ye dönüşümü takip eder. PGH2, aktif prostaglandinlerin ve tromboksanların öncü maddesidir. PGH2'den spesifik izomerazlar aracılığıyla tromboksan A2 (TXA2), prostasiklin (PGI2), prostaglandin D2 (PGD2), prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin F2a (PGF2a) gibi prostanoid türevleri sentezlenir.[14]

Enflamasyon mediyatörlerinden lökotrienler, araşidonik asidin 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimi yardımıyla metabolize edilmesiyle üretilir. Araşidonik asidin

5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5-HPETE)'ye dönüşür ardından 5-HPETE kararsız bir epoksit olan lökotrien A4 (LTA4)'e dönüşerek reaksiyon devam eder. LTA4 2 farklı yolda ilerler. İlk yolu lökotrien B4 (LTB4) ikinci yolu ise sırasıyla lökotrien C4 (LTC4), lökotrien D4 (LTD4), lökotrien E4 (LTE4)'e dönüşümü oluşturur.[14] Araşidonik asitten prostanoid ve lökotrienlerin sentezi 1. Çizimde gösterilmiştir.



1. Çizim: Prostanoidlerin ve lökotrienlerin sentez kaskadı.[14]

Prostaglandin üretimi siklooksijenaz (COX-1 ve COX-2) enzimlerinin aktivitesine göre değişir. COX-1 birçok hücrede konstitutif olarak sentezlenir ve mide mokoza korunması, homeostaz gibi fizyolojik işlevleri düzenlemede görev alır. Siklooksijenaz-2 (COX-2) inflamatuar olaylar, hormonlar ve büyüme faktörleri gibi uyarıcılar tarafından indüklenerek enflamasyon, kanser ve proliferatif hastalıklarda prostanoid üretiminde görevlidir.[15]

PGE2; bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesi, kan basıncı kontrolü, gastrointestinal sistem (GİS) ve fertilite gibi birçok fizyolojik sürecin yönetiminde görev alır. Kızarıklık, ödem

PGE2'nin arteriyel dilatasyonu ve mikrodamar geçirgenliğini arttırması sonucu gelişir. Ağrı, PGE2'nin periferik duyusal nöronlar ve merkezi sinir sistemi (MSS) içerisindeki reseptörler aracılığı üzerinden gelişir.[15]

PGI2; kardiyovasküler homeostazın düzenlenmesinde etkilir. Endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve endotelyal progenitör hücrelerden üretilir. Güçlü vazodilatör, trombosit agregasyon inhibisyonu, lökosit adezyonu ve vasküler düz kas hücre proliferasyon inhibisyonu başlıca etkileri arasında yer alır. Akut inflamasyonda ödem ve ağrı gelişiminde rol oynar.[15]

PGD2; MSS'de ve periferal dokularda sentezlenir hem inflamatuar hem de homeostatik olaylarda görev alır. Uyku düzenlenmesi ve ağrı gibi MSS işlevlerinde rol alır. Periferal dokular, mast hücreleri, dentritik hücreler ve Th2 hücreleri gibi lökositler tarafından üretilir. Alerjik hastalıklarda hava yolu inflamasyonunda eozinofil göçüne ve bronkokonstriksiyona yol açar.[15]

PGF2a; özellikle kadın üreme sisteminde önemli rolleri vardır. Ovulasyon ve luteolizde rol oynar. Uterus düz kas kontraksiyonlarını düzenler ve doğum sürecinde görevlidir. Böbrek fonksiyonlarını düzenler, kan damarlarının kasılmasına etki ederek kan basıncını değiştirebilir, miyokard disfonksiyonu, beyin hasarı ve ağrı mekanizmalarında görev alır. Fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli bir prostanoiddir.[15]

TXA2; trombosit adezyonu ve agregasyonunu uyarır. Düz kas kontraksiyonu ve proliferasyonunu indükler. Endotel inflamatuar yanıtlarını aktive eder. COX-1 aracılığıyla trombositlerde COX-2 aracılığıyla makrofajlarda sentezlenebilir.[15]

COX enzimleri peroksidaz ve prostaglandin (PG) sentaz aktivitelerini kontrol ederek PG üretimini düzenler. COX-2'nin COX-1'e göre daha düşük hidroperoksit seviyelerinde kataliz yapabilir bu özellik inflamatuar süreçlerde daha etkin olmasını sağlar.[16] COX-1 gastrik mukoza, endotel, trombosit ve böbrek gibi vücudun birçok dokusunda yapısal olarak bulunur. COX-2 inflamasyondan sorumlu PG sentezinde rol oynar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinovisitler, beyin nöron hücrelerinde bulunur ve bakteriyel polisakkarid, proinflamatuar sitokinler (tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-1beta) ve büyüme faktörlerinin indüklemesiyle salınır.[17-18]

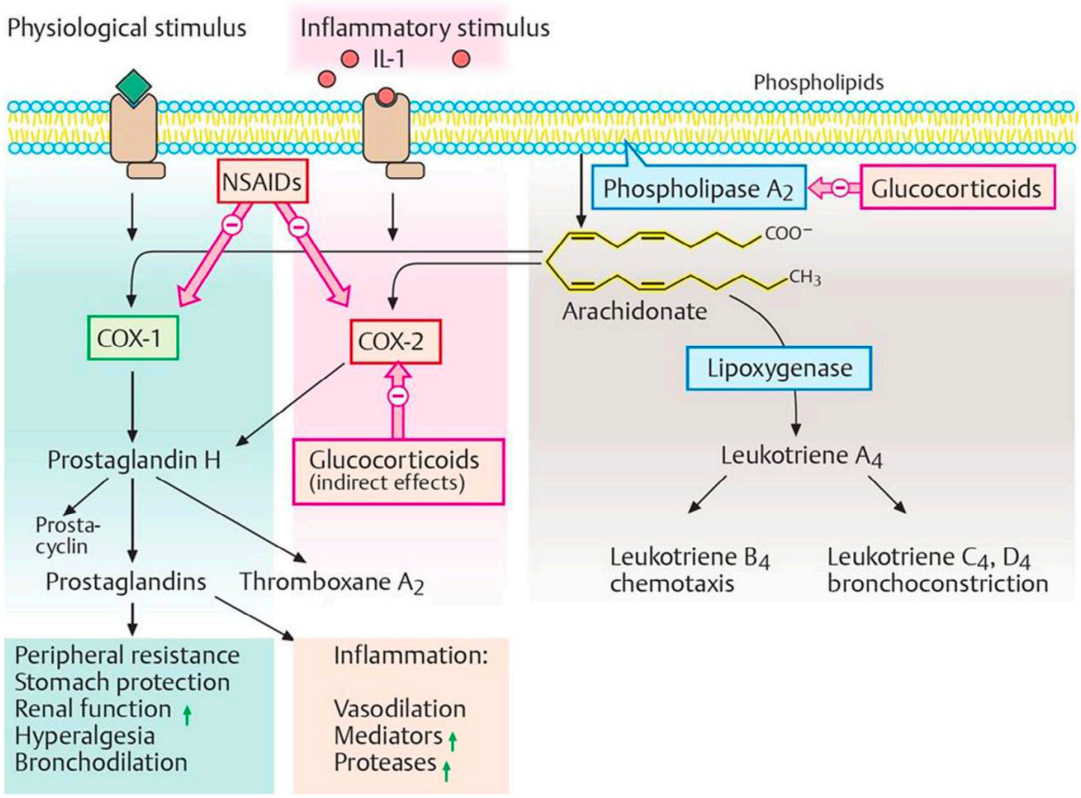
COX enzimi, siklooksijenaz bölgesi ve peroksidaz aktif bölgesi olmak üzere iki aktif bölgeden oluşur. Bölgeler birbirine komşu olmakla birlikte yapısal olarak birbirinden farklıdır.[19] COX-1 ve COX-2'nin aminoasit dizilimleri %60-80 oranında benzerlik gösterir.

COX-2 izoformunda substratın bağlandığı “yan cep” aktif bölgesi daha geniş ve esnek olup inhibitör bağlanma bölgesi %17-25 daha büyüktür. COX-1 endoplazmik retikulumda lokalizedir. COX-2 ise hem nükleer membranda hem de endoplazmik retikulumda bulunur. COX-2, çoğu dokuda COX-1 gibi normal fizyolojik olarak eksprese edilmez ve inflamasyon durumunda indüklenerek mast ve monosit gibi hücrelerden uyarıldıktan birkaç saat içinde hızla sentezlenir. Bu sebeple COX-2 “indüklenebilir COX” izoformu olarak adlandırılır. COX-2 aşırı ekspresyonu şu hastalıklarla ilişkilendirilmektedir: Nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson hastalığı), kronik inflamatuar hastalıklar (Romatoid artrit), kanserler (Solid tümörler). İki izoform (COX-1 ve COX-2) aynı substratı (araşidonik asid) kullanarak aynı prostanoidlerin üretimini sağlarken, substrat seçiciliği, inhibitör duyarlılığı ve doku dağılımı gibi önemli farklılıkları vardır.[21]

Chandrasekharan ve arkadaşları 2002’de yaptığı çalışmalarda üçüncü bir siklooksijenaz enzimi COX-3’ü keşfetmiş ve parasetamolün antipiretik etkisinde rol oynadığı iddia edilmiştir. Serebral kortex ve kalpte eksprese edildiği öne sürülse de daha sonraki çalışmalarda hipofiz bezi ve hipotalamusta gerçekleştiği gösterilmiştir. Chandrasekharan ve arkadaşlarının çalışmalarında COX-3’ün parasetamol, indometazin, diklofenak, ibuprofen ve aspirine karşı COX-1 ve COX-2’ye göre daha duyarlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre COX-3, COX-1 ve COX-2’ye göre farklı enzim aktivitesine sahip olduğu ve COX-1’e daha yakın olduğu çıkarımında bulunulmuştur. Chandrasekharan ve arkadaşlarının COX-3’ün antipiretik NSAİİ’lerin ve COX-2 selektif ilaçların etki mekanizmasında rol oynadığı hipotezi bilimsel olarak destek görmemiştir. COX izoenzimlerinin parasetamolün etki mekanizmasındaki rolü halen araştırılmaktadır.[20]

NSAİİ’lerin etki mekanizması ile ilgili en yaygın kabul edilen teori, COX enzimlerinin geri dönüşümlü ve rekabetçi inhibisyon yapmasıdır. Aspirin bu mekanizmadan farklı olarak geri dönüşümsüz inhibisyon yapar.[22] NSAİİ’ler prostanoidlerin üretildiği araşidonik asit biyosentetik yolaklarını inhibe eder. COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ederek prostanoid üretimini azaltır böylece analjezik (ağrı kesici), antiinflamatuar (iltihap giderici), antipiretik (ateş düşürücü) etkilerini gösterir. NSAİİ’ler COX-1 inhibisyonu yaptığında; TXA2 üretimini baskılayarak kanama riskini arttırabilir, mide koruyucu prostaglandinleri azaltır ve GİS yan etkilere (peptik ülser, kanama) yol açabilir. COX-2 selektif NSAİİ’ler (koksibler) ise; PGI2 üretimini azaltarak tromboz riskini arttırabilir. Koksiblerin avantajı, mide koruyucu prostaglandinlerin sentezini etkilemediği için GİS yan

etkileri azdır. Geleneksel NSAİİ'ler (ibuprofen, naproksen, diklofenak) hem COX-1 hem COX-2'yi inhibe ederken, selektif COX-2 inhibitörler (selokoksib, etorikoksib) sadece COX-2'yi inhibe eder.[23] NSAİİ'lerin enflamasyondaki etki mekanizması 2. Çizimde gösterilmiştir.



2. Çizim: Enflamasyon yolağı ve NSAİİ'lerin etki mekanizması.[22]

2.1.3 NSAİİ'lerin Farmakokinetiği

NSAİİ'lerin %90'dan fazlası özellikle albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. Plazma yarı ömürleri 0,25 saat ile >70 saat arası değişir.[24] Oral alımdan sonra mide ve ince bağırsakta emilirler ve yüksek (%80-%100) biyoyararlanıma sahiptirler.[24-25] Emilimleri genellikle hızlıdır ve plazma doruk konsantrasyonlarına genelde 2-3 saat içinde ulaşır. Besin alımı, emilimi geciktirebilir fakat sistemik biyoyararlanımı genelde azaltmaz. Bazı NSAİİ'ler ilk geçiş metabolizmaya uğrar. Buna örnek olarak diklofenak ve aspirin,

karaciğerde ilk geçiş metabizmasına uğrayarak biyoyararlanımı önemli oranda düşer. Bazı NSAİİ'ler (Dipiron, nabumeton, sulindak, etorikoksib) de ön ilaç (*prodrug*) olarak metabolize edilir ve ilk geçiş metabolizması sonucu aktif formlarına dönüşür. Birçok NSAİİ hepatik biyotransformasyon ile plazmadan temizlenir ve metabolitleri böbrek yoluyla uzaklaştırılır. Bazı NSAİİ'lerin (nabumeton, sulindak) aktif metabolitleri bulunur. NSAİİ'lerin tamamına yakını belirli oranlarda biliyer atılım ve reabsorpsiyon (enterohepatik dolaşım) gösterir.[25]

2.1.4 NSAİİ'lerin Sınıflandırılması

NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre gruplandırılabilir.[26]

1. Benzoik asit türevleri: Salisilik asit türevleri, antranilik asit türevleri
2. Fenol türevleri
3. Pirazol türevleri
4. Asetik asit türevleri: Fenilasetik asit, indolasetik asit, indenasetik asit, pirrolasetik asit
5. Propiyonik asit türevleri
6. 4-Hidroksibenzotiyazin türevleri
7. Naftilalkanon türevleri
8. Kinazolon türevleri
9. Diaryl heterosiklik bileşikler: Furanonlar, isoxazol türevleri, piridin türevleri

NSAİİ'ler COX-1 ve COX-2 ile etkileşim kinetiğine göre 3 ana gruba ayrılabilir.[27]

a) Serbest geri dönüşümlü inhibitörler: COX enzimine hızlı ve tersinir bağlanırlar. Örnek olarak piroksikam ve ibuprofen verilebilir.

b) Zamana bağlı, yavaş geri dönüşümlü inhibitörler: COX enzimlerine kademeli bağlanır ve inhibisyon süresi uzundur. Örnek olarak diklofenak, indometazin, selokoksib verilebilir.

c) Geri dönüşümsüz inhibitörler: COX enzimlerini kalıcı inhibe eder. Aspirin bu grubun örneğidir.

NSAİİ'lerin COX izoformlarını inhibe etme güçlerine göre sınıflandırılabilir. COX-1 ve COX-2 üzerindeki inhibitör potenslerini kıyaslamada IC80 (enzim aktivitesinin %80'ini inhibe eden konsantrasyon) değerini kullanmak klinik olarak daha anlamlıdır.[3]

1. Non-selektif (hem COX-1 hem de COX-2'nin güçlü inhibitörü)
2. Tercihen COX-2'yi hedefleyen (COX-1 ve COX-2'yi tamamen inhibe eden)

3. COX-2'nin güçlü inhibitörü (COX-1'i zayıf inhibe eden)
4. COX-1 ve COX-2'yi zayıf inhibe edenler

NSAİİ'ler plazma yarı ömürlerine göre iki gruba ayrılabilir.[3]

1. Kısa etkili NSAİİ'ler (plazma yarı ömrü <6 saat): aspirin, diklofenak, ibuprofen.
2. Uzun etkili NSAİİ'ler (plazma yarı ömrü >10 saat): naproksen, selokoksib.

NSAİİ'lerin sınıflaması özet olarak 1. Çizelge'de gösterilmiştir.

1. Çizelge: NSAİİ'lerin sınıflandırılması.[26]

Classification of COX Inhibitors.

Chemical class	Sub Chemical Class	Selective COX-1	Preferential COX-1	Non selective	Preferential COX-2	Selective COX-2
Benzoic acid derivative	Anthranilic acid derivatives			Flufenamic acid, Tolfenamic acid	Mefenamic acid, Meclofenamate	
	Salicylic acid derivatives		Aspirin, Diflunisal,	Salsalate, Sulphasalazine, Sodium salicylate, Salicyl salicylate, Salicylamide, Methyl Salicylate, Olsalazine, Mesalamine, Magnesium Salicylate,		
Phenol derivatives				Paracetamol (Acetaminophen), Phenacetin	Nimeuslide	
Pyrazole derivatives				Phenylbutazone, Sulfinpyrazone, Oxyphenbutazone, Mofebutazone, Ramifenazone, Propiphenazone, Phenazone (Antipyrine),		Celecoxib, Deracoxib
Acetic Acid derivative	Phenylacetic acid				Diclofenac, Carprofen, Etodolac, Aceclofenac	Lumiracoxib
	Indoleacetic acid Indeneacetic acid		Indomethacin	Proglumetacin, Oxametacin Sulindac.		
	Pyrroleacetic acid:			Zomepirac	Tolmetin	
Propionic acid			Naproxen, Ketoprofen Flurbiprofen	Ibuprofen, Ketorolac, suprofen, Meclofenamic acid, Loxoprofen, Fenoprofen, Vedaprofen, oxaprozin, Tiaprofenic acid		
4-Hydroxybenzothiazine, (Oxicams)			Piroxicam,	Tenoxicam, Sudoxicam	Meloxicam	
naphthylalkanone					Nabumetone	
Quinazolinone				Proquazone		
Aryl heterocyclic ring derivative	*ortho*-diaryl Furanone derivative					Rofecoxib, Firocoxib
	ortho-diaryl isoxazole	Mofezolac				Valdecoxib, Paracoxib
	1,2-diarylpyridine derivatives					Etoricoxib
	2-Amino nicotinic acid derivative					Niflumic acid

2.1.5 NSAİİ'lerin Kullanım Alanları

NSAİİ'ler analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar ajanlar olarak yaygın kullanılmaktadır. Dismenore tedavisinde, kas-iskelet sistemi ağrılarında, şiddetli veya dirençli akut ağrılarda opioidler ile kombine şekilde kullanılabilmektedir. Migren tedavisinde, burkulma ve yumuşak doku zedelenmelerinde ağrı ve ödemi azaltmada, akut ve kronik diş ağrısında, orofasiyal ağrı ve diş cerrahisi sonrası ağrı kontrolünde kullanılırlar. Solunum yolu enfeksiyonlarında yan etki riski ve fayda dengesi göz önünde bulundurularak kullanılması uygundur.[30] Toksisite ve yan etki risklerine rağmen NSAİİ'ler; osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, bursit, gut artriti, poliartiküler jüvenil artrit,

tendinit, tenosinovit ve diğer romatolojik hastalıkların tedavisinde sık kullanılan ajanlardır.[28,30] Tümör mikroçevresinde migrasyonu azaltır, apoptozu arttırır ve kemoterapiye duyarlılığı arttırmaktadır. NSAİİ'ler ile kombine tedavi alan kanser hastalarında mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir.[29]

2.1.6 NSAİİ'lerin Yan Etkileri

NSAİİ'lere bağlı yan etkiler genel popülasyonda sıkça bildirilmektedir ve tahmini prevelansı %1,5-3,0 arasında değişmektedir. Söz konusu yan etkiler gastrit gibi hafif reaksiyondan anafilaksi gibi ciddi alerjik reaksiyonlara kadar geniş yelpazede görülebilir.[31]

2.1.6.1 Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri

COX-1 inhibisyonu, GİS'te prostaglandin sentezini azaltır, mide mukozasını koruyan mukus ve bikarbonat üretimini engeller, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve mukozal kan akışını azaltır.[32] NSAİİ kullanan hastaların üçte biri dispepsi ve gastroözofageal reflü (GER) gibi mide semptomları gelişebilmektedir. Uzun süreli NSAİİ kullanan hastaların %70'inde mukozal erozyon, ülserasyon ve subepitelyal hemoroji gibi endoskopik patolojilere yol açmaktadır. Bu hastaların sadece %10'u semptomatiktir bu nedenle ciddi peptik ülser komplikasyonları (kanama, perforasyon) asemptomatik gelişebilir. NSAİİ'lerin kronik kullanımı nadir de olsa ince bağırsak tıkanıklığına yol açabilir. Seçici COX-2 inhibitörleri GİS için daha az toksiktir, non selektif NSAİİ'ler ise daha yüksek risk taşımaktadır. Peptik ülser kanama veya perforasyon öyküsü olan hastalar, NSAİİ kullanımına bağlı kanama en yüksek risk grubudur.[33]

NSAİİ kullanan ve endoskopi yapılan hastaların yaklaşık %70'inde ince bağırsak mukozal hasar (erozyon, ülserasyon, mukozal hemoraji) görülmektedir. Bu tür mukozal hasarlar gizli kanamalara yol açabilir ve demir eksikliği anemisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Proton pompa inhibitörleri (PPI) ile birlikte COX-2 selektif NSAİİ'ler kullanıldığında bağırsak mikrobiyatasında değişikliğe (disbiyozis) yol açtığından dolayı tek başlarına COX-2 seçici NSAİİ kullanımına göre daha fazla ince bağırsak ülser gelişimine yol açabilmektedir. NSAİİ ve PPI maruziyeti mikroskobik kolit gelişme riskini

arttırmaktadır.[33] Sağlıklı bireylerde NSAİİ kullanımı; divertikülit, kanama, perforasyon, stenoz ve nadiren non spesifik kolit gelişme insidansını %50'ye kadar arttırmaktadır.[34]

Güncel bir meta-analizde, NSAİİ kullanımının irritabl barsak hastalığı (İBH) alevlenme sıklığını arttırmadığı veya azaltmadığını doğrulamıştır. Bu nedenle belirli klinik durumlarda ve gastroentolog ile birlikte değerlendirilerek İBH hastalarına NSAİİ reçetelenmesi düşünülebilir.[34]

NSAİİ'lerin GİS komplikasyonlarının risk faktörleri 2. Çizelge'de gösterilmiştir.

2. Çizelge: NSAİİ'lerin GİS komplikasyonları açısından risk faktörleri.[33]

Yaş ≥65 yıl.
Peptik ülser öyküsü (komplike[a] > komplike olmayan).
Eş zamanlı antitrombosit ajan, antikoagülanlar, kortikosteroidler ve SSRI kullanımı.
Ağır hastalık durumu.
Helicobacter pylori enfeksiyonu.
NSAİİ sınıfı:
ns-NSAİİ > COX-2 inhibitörü
naproksen > indometazin > diklofenak > ibuprofen > rofekoksib[b] > selekoksib.
Yüksek doz NSAİİ kullanımı.
Kronik NSAİİ kullanımı.

[a] Komplike (kanamalı veya perforasyonlu) peptik ülser hastalığı, yeniden kanama açısından en yüksek riske sahiptir;

[b] piyasadan çekilmiştir; COX = siklooksijenaz;

ns = non-selektif; NSAİİ = non-steroid antiinflamatuvar ilaç;

SSRI = selektif serotonin geri alım inhibitörü.

2.1.6.2 Kardiyovasküler Sistem Yan Etkileri

Tüm NSAİİ'ler sodyum geri emilimini artırarak su atılımını azaltır böylece periferik ödem ve kalp yetmezliği (KY) riskini artırabilir. Ortalama arter basıncını yaklaşık 5 mmHg yükseltebilir.[35]

COX-2 inhibisyonu damar duvarlarında vazodilatasyon ve antitrombotik etkiler gösteren PGI2'nin sentezini baskılar aynı zamanda COX-1 inhibe edilmediği için trombositlerde protrombotik ve vazokonstriktif etkili TxA2 sentezi devam eder.[36] Bu bilgiler doğrultusunda COX-1 inhibitörleri (aspirin gibi), kardiyovasküler (KV) koruma

sağlayabilirken COX-2 inhibitörleri (selokoksib, etorikoksib) MI ve inme gibi trombotik KV riskleri arttırır.[37,39] NSAİİ'ler COX enzimini inhibe ederek; Arşidonik asidi (AA'yı), ateroskleroz ve inflamasyon süreçlerinde rol oynayan LTC4 ve diğer lökotrienlere yönlendirebilir bu da KV olayları tetikleyebilir. Yapılan son araştırmalara göre naproksen görece diğer NSAİİ'lerden daha düşük KV risk profiline sahiptir buna karşılık olarak COX-2 inhibitörleri ve diklofenak KV olaylarla daha güçlü ilişkilendirilmiştir.[37] Selokoksibin akut koroner sendromları daha sık tetiklediği rapor edilmiştir.[45] Çeşitli antihipertansif ilaçlarla etkileşim sonucu atrial fibrilasyon (AF), MI, kalp yetmezliği (KY) ve diğer KV hastalık riskini arttırır. NSAİİ kullanan aterotrombozlu hastalarda MI ve serebrovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir.[38]

Yapılan *VIGOR* ve *APPROVe* adlı çalışmalar, rofekoksibin MI ve inme riskini arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle Eylül 2004'te rofekoksib piyasadan çekilmiştir. Valdekoksib ise 2005 yılında ise ölümcül cilt reaksiyonları ve ölümler nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır.[38]

Zaman içinde NSAİİ'lerin etki mekanizmaları ve istenmeyen etkileri; aterosklerotik lezyonların gelişimi, kan basıncında artışa bağlı aterogenez, serebrovasküler olay (SVO) ve MI riskleri ile ilişkilendirilmiştir.[39]

2.1.6.3 Renal Yan Etkiler

Litaretürde NSAİİ'lerin neden olduğu akut böbrek hasarı (ABH), tubulointerstisyel nefrit (TIN), nefrotik sendrom ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak tanımlanmıştır. NSAİİ'lerin COX enzimlerini inhibe etmesi, renal damar dilatasyonunun azalmasına ve böbrek dokusunda hasar gelişmesine yol açar. Hipertansif hastalarda kan basıncını artırabilir ve antihipertansif ilaçların etkinliğini azaltabilir. COX-1 enziminin inhibe edilmesi anjiyotensin-2'ye karşı gelişen hipertansif yanıtı ortadan kaldırırken COX-2 inhibisyonu anjiyotensin-2'ye yanıt olarak vazokonstriksiyon ve kan basıncında artış meydana gelir bunun nedeni renal medüller kan akışının azalması ve sodyum atılımının düşmesidir. Özellikle renal kan akımının sürdürülmesinde rol oynayan prostanoidlerin (PGE2, PGI2) inhibisyonu ABH'ye yol açan kilit mekanizmadır. Yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin diüretik veya ACE inhibitörleri ile birlikte kronik kullanımı ABH riskini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.[40] Sağlıklı genç erişkinlerde NSAİİ'lerin yüksek

dozlarda kullanılması durumunda böbrek hasarı riski artarken, çocuk hastalarda ise doğru doz uygulansa dahi ciddi akut böbrek hasarı gelişebilir. Yaşlı hastalarda ek hastalıklar ABH'nin şiddetini artırabilir.[41]

Yaşlı ve kronik hastalığı olan bireylerde 2015 yılında yayımlanan bir kohort çalışmasında, NSAİİ'lerin sınıfı ve seçiciliğinden bağımsız olarak doz bağımlı bir şekilde KBH riskini artırdığı gösterilmiştir. Eşlik eden hastalığı bulunan NSAİİ kullananların yaklaşık %10'unda KBH geliştiği saptanmıştır. Evre 1 ve 2 KBH hastalarında predispozan risk faktörü yoksa NSAİİ yönetimi böbrek hastası olmayan hastalara benzer şekilde uygulanabilir. Evre 3 KBH hastalarında ise predispozan risk faktörleri minimize edilmişse kısa süreli (< 5gün) kullanımı önerilir. Bu hastalarda böbrek fonksiyon testleri 2-3 hafta boyunca düzenli izlenmesi yeterlidir. Kısa etkili NSAİİ tercih edilmelidir. Evre 4 KBH hastlarında NSAİİ tedavisi bireyselleştirilmelidir. Evre 4 KBH'si stabil olan hastalarda kısa yarı ömürlü, düşük doz ve 5 günden kısa sürelerle uygun doz aralığında kullanılması önerilir. Tedavi süresinde yakın takip şarttır.[40]

TIN gelişim mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu ve T lenfositlerin aktivasyonu şüphelenilen faktörler arasındadır. AA kaskadında lökotrienlerin, aktif T lenfositleri aracılığıyla NSAİİ kullanımını takiben birkaç gün içinde minimal lezyon hastalığı ve nefrotik sendroma neden olabilir. TIN olgularının yaklaşık %80'inde nefrotik proteinüriyle birlikte görülür. Özellikle naproksen, fenoprofen ve ibuprofen kullanan hastalarda daha sık rastlanmaktadır.[40]

İngiltere birinci basamak sağlık hizmetlerinden elde edilen hasta verilerini içeren bir kohort araştırmasında 14 günden uzun NSAİİ kullanımı, nefrotik sendrom gelişme riskini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir. NSAİİ'lerin böbrek hasarına neden olduğu mekanizmalardan biri de bazal membran hasarıdır. Diyabetik hastalarda NSAİİ'lerin böbrek etkileriyle ilgili yapılan çalışmalarda; kronik prostaglandin inhibisyonunun glomerüler bazal membran incelmesi, filtrasyon aralığı daralması, podosit yoğunluğu azalması, ve mezangiyum kalınlaşmasına yol açtığı gösterilmiştir.[40]

2.1.6.4 Hematolojik Yan Etkiler

NSAİİ'lerin antitrombotik ajanlarla kullanımı hem kanama hem de tromboembolizm riskinin artabildiği gösterilmiştir. Aspirinin antiplatelet etkisi COX-1 enzimini geri

dönüşümsüz olarak inhibe etmesiyle ilişkilidir.[42] NSAİİ'ler COX enzimini inhibe ederek TxA2 oluşumunu engeller ve trombosit agregasyonunu bozarak kanama riskini artırabilir.[43] Çoğu NSAİİ, kullanımı kesildikten üç gün içinde trombosit fonksiyonu normale döner bu durum da NSAİİ'lerin ameliyattan üç gün önce kesilmesi gerektiğini gösterir. Nötropeni NSAİİ tedavisinde oldukça nadir görülen bir komplikasyondur, kullanıcıların %1'inden azında görülür.[44] Yapılan bir çalışmaya göre dipiron (metamizol) nadir görülen agranülositoz riskine sahip olabilir ve aspirinin antiplatelet etkilerini azaltabilir.[42]

2.1.6.5 Hepatik Yan Etkiler

NSAİİ ilişkili hepatotoksisite; sarılık, bulantı, ateş ve serum transaminaz seviyelerinde yükselme ile karakterize akut hepatit ve serolojik, histopatolojik anormalliklerin belirginleştiği kronik aktif hepatit olmak üzere iki gruba ayrılır. Hepatotoksisite ciddi komplikasyon olmakla birlikte GİS, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve böbrek yan etkilerine göre daha nadir görülür. Hepatotoksisite ile en sık ilişkili diklofenak ve sulindak olurken, ibuprofen en güvenli NSAİİ kabul edilmektedir. Bromofenak ve lumirakoksib hepatotoksisite nedeniyle piyasadan çekilmiştir.[26]

İlaç kaynaklı karaciğer hasarı (DILI), nadir görülen ancak önemli karaciğer hastalığı nedenidir. Antimikrobiyaller ve NSAİİ'ler dünya genelinde DILI'nin başlıca nedenleri arasındadır. Diklofenak ve ibuprofen en sık DILI'ye neden olan ajanlar arasında yer almaktadır. NSAİİ'lere bağlı DILI vakaları genellikle asemptomatik ve hafif özgül olmayan belirtilerle seyreder. Bulantı, yorgunluk ve sarılık gibi semptomlar genelde şüpheli ilacın kesilmesiyle düzelir ancak bazı durumlarda şiddetli hepatit, akut karaciğer yetmezliği veya kronik hepatite ilerleyebilir.[46]

NSAİİ'lerin otoimmün hepatite (AIH) yol açması nadir rapor edilmiştir. Yapılan retrospektif bir kohort çalışması ilaç kaynaklı otoimmün hepatit (DI-AIH) vakalarının büyük çoğunluğunun nitrofurantoin (%67) ve NSAİİ'ler (%17) ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[47]

2.1.6.6 Solunum Sistemi Yan Etkileri ve Hipersensitivite Reaksiyonları

Nazal polipli kronik rinosinüzit (CRSwNP) hastalarının yaklaşık %10'unda NERD tanısı bulunmaktadır. NERD, aspirin ile kötüleşen solunum hastalığı veya Samter triadı olarak da bilinir ve tip 2 immun yanıt aracılı klinik sendrom olup aspirin/NSAİİ duyarlılığı, astım ve CRSwNP ile ilişkilidir. Bu sendrom kronik bazal hava yolu inflamasyonu ve NSAİİ'lerin tetiklediği akut aşırı duyarlılık reaksiyonu olmak üzere iki fazdan oluşur. Semptomların başlangıcı ve şiddeti doza bağlı olup hafif rinore, hırıltı ve nefes darlığından şiddetli laringospazm ve bronkospazma kadar ilerleyebilir. Başlangıçtaki inflamatuar süreç NSAİİ maruziyetinden bağımsız olarak başlar ve devam eder.[48]

Hipersensitivite reaksiyonları: Deride; döküntü, üretiker ve anjiyoödem solunum yollarında; rinore, nazal konjesyon, bronşiyal obstriksiyon ve dispne hatta anafilaksi görülebilir. Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI) tarafından 2013 yılında Avrupa İlaç Alerjisi Ağı (ENDA) sınıflamasını güncelleyip aşağıdaki gibi yeniden düzenlemiştir.[49]

1. NSAİİ ile Kötüleşen Kutanöz Hastalık (NECD)
2. NSAİİ ile Kötüleşen Solunum Hastalığı (NERD)
3. NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NIUA)
4. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem ve Anafilaksi (SNIUAA)
5. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Gecikmiş Reaksiyonlar (SNIDR)

İlk üç grup çapraz reaksiyon veren hastaları (tüm COX inhibitörlerine duyarlı olan hastalar), son iki grup ise selektif reaksiyon veren hastaları (belirli NSAİİ'ye duyarlı olan hastalar) gösterir.[49] Zaman içinde yapılan çalışmalar sonucu sınıflamaya farklı gruplar da eklenmiştir.

2.1.6.7 Dermatolojik Yan Etkileri

SJS ilaçlara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu ortaya çıkan ölümcül olabilen deri ve mukoza döküntülerine neden olur. SJS, TEN'in daha hafif formu kabul edilir. Aralarındaki temel farkı epidermal ayrılma yüzdesi oluşturur. Vücut yüzey alanının %30'undan fazlasının etkilenmesi TEN, %10-30 arasında olması SJS-TEN örtüşmesi, %10'dan azı ise SJS olarak sınıflandırılır. Polimorfik deri ve mukoz membran

lezyonlarıyla seyreden akut büllöz ve erozyonlu lezyonlarla karakterizedir.[50] SJS/TEN gelişiminde en sık etken olan ilaçlar; lamotrijin ve diğer aromatik antiepileptikler, antibakteriyel sülfonamidler, antiviraller, NSAİİ (oksikam türevleri), daha az yaygın olarak penisilinler veya sefalosporinlerdir.[51]

2.1.6.8 Diğer Yan Etkiler

İlaç kaynaklı aseptik menenjit, belirli bir ilaca karşı gelişen gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak ortaya çıkan aseptik menenjit türüdür. İlaç kaynaklı aseptik menenjit ile en sık ilişkilendirilen ilaç ibuprofendir. Hastaların ibuprofen ve potansiyel olarak tüm NSAİİ'lerden ömür boyu uzak durması gelecekteki atakların önlenmesine katkı sağlar.[52]

NSAİİ'ler nöroinflamasyonu inhibe ederek ve immun yanıtı modüle ederek nörodejeneratif hastalıkların (NDD) özellikle Parkinson hastalığının (PH) gelişimini önlemede etkili olduğu değerlendirilmektedir. Ancak NSAİİ'ler nöroprotektif PGI2 üretimini inhibe ederek ve proinflamatuar lökotrien (LT) yolaklarını aktive ederek nötr ya da zararlı etkilere de yol açabilir.[53]

Salisilatın insanlarda işitme kaybı ve tinnitusa neden olduğu tespit edilmiştir.[54] NSAİİ'ler (naproksen, ibuprofen) nadiren korneal birikimlere neden olabilir.[55] Yapılan çalışmalarda COX-2 inhibitörlerinin kırık kaynamama (*nonunion*) riski ile ilişkili ancak nonselektif NSAİİ'lerin kırık kaynamama riskiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.[56] Kronik kullanıma bağlı baş ağrısı, uyku hali, depresyon, sinirlilik ve kabuslar görülen yan etkiler arasında sayılabilir.[57]

2.1.7 NSAİİ'lerin İlaç Etkileşimleri

Prostaglandinlerin natriüretik etkisi diüretiklerin etkisini tamamlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin etkileri kısmen bradikinin aracılığıyla prostaglandin salınımını indükleyerek sağlar. Sonuç olarak NSAİİ'ler; ACE inhibitörleri, anjiyotensin 2 reseptör blokerleri ve hidralazine karşı hipertansif yanıtı azaltırken, furosemid ve tiyazid diüretiklere karşı hipertansif, diüretik ve natriüretik yanıtı da düşürebilir.[58] Bazı NSAİİ'lerin özellikle indometazin ve flurbiprofenin (naproksen veya aspirin değil) ß-blokerlerle (örneğin propranolol, oksprenolol, atenolol) etkileşime girerek

antihipertansif etkilerini azalttığı bulunmuştur.[73] Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif yanıtının genelde azalmadığı bildirilmiştir.[58] Bu nedenle ARB, ACE inhibitörü veya hidroklorotiyazid gibi tiyazid diüretikleri kullanması gereken hipertansif hastaların NSAİİ'leri uzun süreli kullanmaktan kaçınması önerilir.[73]

NSAİİ'lerin böbrek prostaglandinlerini inhibe etmesi, böbrekten lityum atılımını azaltabilir. Lityum düzeyindeki artışlara tremor, bulantı/kusma, mide rahatsızlığı, böbrek yetmezliği, güçsüzlük, ataksi, kas tonus artışı, dizartri, peltek konuşma, letarji, sedasyon, konfüzyon, nistagmus ve grip benzeri semptomlar gibi istenmeyen etkiler eşlik edebilir.[61,73]

Oral NSAİİ'lerin; glukokortikoidler, varfarin ve antiplatelet ajanlar ile birlikte kullanımı GI kanama riskini artırmaktadır.[59] Aspirin trombositlerde geri dönüşümsüz asetilasyon gerçekleştirir ve ibuprofen ve naproksen gibi geri dönüşümlü COX-1 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımıyla engellenebilir. Bu durum aspirinin antiplatelet etkilerini azaltabilir. Selektif olmayan NSAİİ'lerin aspirin ile birlikte kullanımı trombotik ve kanama olay risklerini artırabilir.[60] Yüksek dozda oral NSAİİ kullanımı antidiyabetik ilaçların yan etkilerini şiddetlendirebilir. Özellikle sülfonilüre türevlerinin hipoglisemik etkisini artırarak ciddi hipoglisemiye neden olabilir.[62] Metotreksat ve NSAİİ'leri birlikte almak böbrek atılımını azaltarak metotreksat toksisite riskini artırabilir.[64] Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) trombosit adezyonu ve fonksiyonu inhibe ederek kanama riskini artırır. SSRI kullanan hastalarda ve bazı antidepresanlarda eş zamanlı NSAİİ kullanımı kanama riskini artırabilir.[73]

NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimi; fenitoin, digoksin ve aminoglikozidlerin düzeyini artırırlar. Antasitler emilimlerini yavaşlatır, barbitüratlar metabolik klirensini artırır, kafein emilim hızlarını artırır ve kolestiramin emilimlerini yavaşlatır.[63]

Alkol alımı GİS kanama için bağımsız risk faktörü olmakla birlikte NSAİİ kullanan bireylerde dozla ilişkili şekilde bu risk daha da artar.[73]

2.2 Akılcı İlaç Kullanımı

DSÖ'nün Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) tanımı: Kişilerin klinik bulguları ve bireysel özellikleri göz önüne alınarak uygun ilaca, uygun zamanda, uygun dozda ve en düşük maliyetle kolayca ulaşabilme yeteneği olarak yapılmıştır. DSÖ tüm ilaçların yarısından fazlasının hatalı reçetelendiği, dağıtıldığı ya da satıldığını ve hastaların da yarısının doğru

şekilde ilaç kullanmadığını öngörmektedir. AİK'nin amacı yanlış ilaç kullanımından kaynaklanan toplumsal, ekonomik yükü azaltmak ve fizyolojik, biyolojik, piskolojik olumsuzlukları engellemektir.[65] AİK; sosyokültürel faktörler, ekonomik şartlar, yasal düzenlemeler ve politikalar, bireyin demografik, gelir, eğitim durumu ve toplumsal sağlık okuryazarlık düzeyi ile ilişkilidir.[66]

Dünya genelinde yıllık ölümlerin yaklaşık üçte biri akılcı olmayan ilaç kullanımından (AOİK'den) kaynaklanmaktadır.[67] Uygun reçeteleme, ilaçların etki mekanizmaları, farmakokinetiği, klinik endikasyonları, dozajı, olası yan etkileri ve ilaç etkileşimleri hakkında bilgi sahibi olunması gerekir.[68]

2.2.1 Akılcı İlaç Kullanım İlkeleri

Akılcı Olmayan İlaç Kullanımı (AOİK); ilaçların bırakılması, dozların değiştirilmesi, ilaçların uygun zamanda kullanılmaması ya da hekim kontrolü dışında reçetesiz ilaç kullanımı gibi davranışları içermektedir. Bu şekilde ilaç kullanımı; tedavi başarısızlığına bağlı morbidite ve mortalite artışı, ilaç yan etkilerinin gelişimi, ilaç direnci, hastalıkların tekrarlaması, tedavi uyuncunun azalması ve yüksek tedavi maliyeti gibi sonuçlara yol açmaktadır.[69] Güvenilir bilgi eksikliği, sağlık çalışanlarının yetersiz eğitimi ve ilaç firmalarının baskıcı pazarlama yöntemleri AOİK'ye yol açan etmenler olarak tanımlanmıştır.[70]

AİK'nin sekiz ilkesi; doğru hasta, doğru ilaç, doğru doz, doğru yol, doğru zaman, doğru ilaç şekli, doğru etki ve doğru kayıt olarak sıralanabilir.[71] Tedavi için NSAİİ seçerken AİK'nin 4 altın maddesi kabul edilen etkililik, uygunluk, güvenlik ve maliyet kriterleri göz önünde bulundurularak reçete edilir.[2]

2.2.2 NSAİİ'lerin Akılcı Kullanımında Aile Hekimlerinin Rolü

Kendi kendine ilaç kullanımı, hastanın hekim tavsiyesi olmadan bir hastalık ya da semptomu tedavi etmek amacıyla ilaç almasıdır. Optimal şekilde uygulandığında birinci basamak sağlık hizmetlerine katkı sağlama, bireyin kendine yetebilme hissi kazanması ve sağlık masrafları azaltma gibi olumlu tarafları olsa da bu konuda yetersiz bilgiye sahip olunması uygunsuz doz kullanımı, hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilen ilaç yan etkileri,

ilaç etkileşimleri gibi riskler barındırır. Yapılan bir çalışmada romatoloji polikliniğinde izlenen hastaların NSAİİ'ler hakkında bilgi düzeyi değerlendirilmiş olup hastaların %68,5'inin reçetesiz NSAİİ kullandığı ve yaklaşık üçte birinin ise peptik ülser, böbrek fonksiyon bozukluğu ve hipertansiyon gibi NSAİİ'lerin kontraendike olduğu durumları bilmediği görülmüş. Aile hekimleri ve birinci basamak sağlık hizmetleri NSAİİ'lerin kendi kendine kullanımına bağlı komplikasyonların oluşturduğu yükü azaltmada önemli rol oynayabilir.[72]

Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuru sayısı tüm başvuruların üçte birinden fazladır. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu verilerine göre birinci basamakta düzenlenen reçetelerde ilk 21 ilaç arasında beşinin NSAİİ olduğu ve tüm reçetelerin %31,4'ünü oluşturduğu ayrıca en sık reçete edilen ilacın diklofenak olduğu ve tüm reçetelerin %11,9'unu oluşturduğu bilinmektedir. Ülkemizde sağlık hizmetlerine ulaşımda ilk başvuru yeri birinci basamak sağlık kuruluşları olmakla birlikte hastayı ilk gören ve ilaçların büyük çoğunluğunu reçete eden genellikle birinci basamakta çalışan aile hekimleridir. Bu nedenle birinci basamak sağlık sistemindeki doktorların AİK konusunda bilgi, beceri ve farkındalığının artırılması; istenmeyen ilaç reaksiyonları, ilaç etkileşimleri, polifarmasi ve çoklu hekim başvurusunu azaltması açısından önemlidir.[74]

AİK ilkelerinin uygulanmasında sorumluluk sahibi olanlar: Hekim, eczacı, hemşire ve diğer sağlık çalışanları, hasta ve hasta yakınları, sosyal güvenlik kurumu, ilaç endüstrisi olarak sıralanabilir. İlaç seçimi ve tedavi hakkında hastaya bilgi verme, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, diğer hekimlerle iletişim sorumlulukları açısından birinci basamak hekimleri NSAİİ'lerin akılcı kullanımında en önemli grubu ve ilk basamağı oluşturur.[75,76] Hekimin ilaç kullanım kararında AİK ilkelerine göre dikkat etmesi gereken noktalar aşağıdaki gibidir.[76]

1-) Doğru teşhisi koymak

2-) Tedavide ilaç zorunluluğuna doğru karar vermek

3-) Doğru ilacın seçilmesinde ilaç etki mekanizması, yan etkileri, kontraendikasyonları ve etkileşimlerine dikkat etmek

4-) Hastaya uygun olan doğru doz, doğru yol ve doğru sürede kullanımına karar vermek

5-) Hasta uyuncu izlenerek tedavi başarısını değerlendirmek

6-) Tedavi maliyetinin hastaya göre uygun olmasını göz önünde bulundurmak

7-) İlacın kolay bulunabilirliğine dikkat etmek

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Araştırma Modeli

Çalışmamız kesitsel anket araştırması olup 11.11.2024-21.04.2025 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın evreni Kocaeli ili İzmit ilçesindeki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan hekimler oluşturmaktadır. Kocaeli ili İzmit ilçe Sağlık Müdürlüğünün Aile Hekimi biriminden alınan verilere göre 118 hekim çalışmaktaydı. Bu sebeple evren 118 kabul edilmiştir. Örneklem büyüklüğü, %95 güven aralığı, %80 tahmini yanıt oranı ve %5 örneklem hatası ile evreni bilinen örneklem büyüklüğü hesaplama formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu amaçla aşağıdaki formülden yararlanılmıştır:

$n = (N \times p \times q) / [(N - 1) \times e^2 + (p \times q)]$

Bu değerlerle yapılan hesaplama sonucunda n = 91 olarak bulunmuştur. Araştırma kapsamında bu değerin üzerinde bir katılım sağlanmış ve 110 gönüllü katılımcıdan veri toplanmıştır.

Çalışmaya gönüllü olarak %53,6'sı erkek, %46,4'ü kadın olmak üzere toplamda 110 hekim katılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

-Kocaeli ili İzmit ilçesinde aile hekimliği uzmanı olarak çalışmak.

-Kocaeli ili İzmit ilçesinde pratisyen aile hekimi olarak çalışmak.

-Kocaeli ili İzmit ilçesinde sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı (SAHU) olarak çalışmak.

Dahil edilmeme kriterleri:

-Anketi doldurmaya engel sağlık sorunu olmak.

3.2 Araştırmanın Uygulama Şekli ve Verilerin Toplanması

Çalışmamız, Kocaeli ili İzmit ilçesindeki aile sağlığı merkezlerinde görev yapan hekimlere Google Formlar ile hazırlanan anketin ilgili bölümleri bu merkezlerde çalışan doktorlar aracılığıyla *WhatsApp* uygulaması üzerinden ya da elektronik ortamda karekod ile link paylaşarak ve yüz yüze görüşülerek yazılı form şeklinde katılım sağlanmıştır.

Kocaeli ili İzmit ilçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM'lerde) görev yapmakta olan hekimlerin Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) hakkında yan etki bilgi düzeyleri ve NSAİİ seçimine yönelik tutumlarının değerlendirdiğimiz çalışmamızın anketinde 13 ana başlık içeren toplamda 40 soru bulunmaktadır (EK-2). Araştırmanın verileri, sorumlu ve yardımcı araştırmacı tarafından hazırlanmış olan demografik bilgiler, hekimliğe dair tecrübeler ve alışkanlıklar, NSAİİ yan etkileri hakkındaki bilgi düzeyini ölçmek amacıyla hazırlanmış anket ile toplanmıştır. Verilerin toplanması için hazırlanan ankette demografik ve hekimliğe dair genel bilgiler (yaş, cinsiyet, kaç yıldır birinci basamak sağlık hizmeti verdiği, unvanı, mezun olduğu fakültede akılcı ilaç eğitim kursu alıp almadığı), günde ortalama kaç hastaya NSAİİ reçete ettiği, en sık reçete ettiği NSAİİ çeşidi, hangi durumlarda NSAİİ reçete ettiği ve NSAİİ seçiminde akılcı ilaç kullanım ilkelerinin önem sıralaması gibi 9 değişken yer almaktadır. NSAİİ hakkında genel bilgi düzeyi ve yan etkilerinin değerlendirildiği bölümde 4 ana başlıkta 31 soru yer almaktadır. Anket formu için oluşturulan sorular standart bir ölçekten alınmamış olup literatür taranarak araştırmacılar tarafından oluşturulmuştur. Anket sorularına yönelik cevap ve bilgiler hekimlerin kendilerinden alınmıştır.

3.3 Verilerin İstatistiksel Analizi

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nümerik değişkenler frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmek amacı ile kategorik değişkenlerde Fisher's Exact kikare testi, Yates' kikare testi ve Monte Carlo kikare testi kullanıldı. $p<0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

3.4 Etik Onay

Kocaeli Üniversite Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 24.10.2024 tarihinde GOKAEK-2024/17.16 karar numarası, 2024/433 proje numarası ile etik onayı alınmıştır. (Ek-3)

4. BULGULAR

4.1 Çalışmaya Katılan Bireylerin Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmamıza toplam 110 hekim katılmıştır. Anket formunun ilk bölümünde katılımcılara sosyodemografik bilgileri kapsamında yaş, cinsiyet, birinci basamak sağlık hizmet yılı, unvan ve akılcı ilaç kullanımı (AİK) eğitim durumu ile ilgili sorular yöneltilmiştir.

Çalışmaya katılan toplam 110 hekimin yaşları 26 ile 65 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 37,92 ± 8,52 yıl, medyan 36,5 yıldır. Standart sapmanın yüksek olması nedeniyle yaş değişkeni yüzdelik değerlerine göre gruplandırılmıştır. Buna göre 25. yüzdelik değer 30 yıl, 75. yüzdelik değer 43 yıldır. Katılımcıların 29'u (%26,4) ≥31, 26'sı (%23,6) 32–36, 25'i (%22,7) 37–42 ve 30'u (%27,3) ≥43 yaş grubundadır.

Katılımcıların 59'u (%53,6) erkek, 51'i (%46,4) kadındır. Birinci basamak sağlık kuruluşları (BBSK) görev süresi 0 ile 40 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 10,53 ± 8,69 yıl, medyan 8 yıldır. Katılımcıların 30'u (%27,3) ≤3 yıl, 26'sı (%23,6) 4–8 yıl, 29'u (%26,4) 9–15 yıl ve 25'i (%22,7) ≥16 yıldır BBSK'da çalışmaktadır.

Unvan dağılımına göre katılımcıların 77'si (%70,0) pratisyen hekim, 20'si (%18,2) sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı (SAHU) ve 13'ü (%11,8) aile hekimi uzmanıdır.

Akılcı ilaç kullanımı eğitimi açısından 20 katılımcı (%18,2) hiç eğitim almamışken, 37'si (%33,6) sadece fakültede, 41'i (%37,3) sadece mezuniyet sonrası ve 12'si (%10,9) hem fakültede hem mezuniyet sonrası dönemde eğitim almıştır. 3. Çizelge'de katılımcıların sosyodemografik özellikleri gösterilmiştir.

3. Çizelge: Katılımcıların sosyodemografik özellikleri.

Özellik	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaş (yıl)	≤31	29	26,4
	32–36	26	23,6
	37–42	25	22,7
	≥43	30	27,3
Cinsiyet	Erkek	59	53,6
	Kadın	51	46,4
Birinci Basamak Sağlık Kuruluşu Hizmet Yılı	≤3 yıl	30	27,3
	4–8 yıl	26	23,6
	9–15 yıl	29	26,4
	≥16 yıl	25	22,7
Unvan	Pratisyen hekim	77	70,0
	Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı	20	18,2
	Aile Hekimliği Uzmanı	13	11,8
Akılcı İlaç Kullanımı Eğitim Durumu	Hiç almadım	20	18,2
	Sadece fakültede aldım	37	33,6
	Sadece mezuniyet sonrası aldım	41	37,3
	Hem fakültede hem mezuniyet sonrası aldım	12	10,9
Toplam	—	110	100,0

4.2 Çalışmaya Katılan Hekimlerin NSAİİ Reçeteleme Tutumları ve Klinik Davranışları

Anket formunun ikinci bölümünde katılımcı hekimlerin NSAİİ reçeteleme tutumlarını, klinik davranışlarını ve akılcı ilaç kullanım ilkelerine yaklaşımlarını değerlendirmeye yönelik sorular yer almaktadır. Bu kapsamda hekimlere; günlük NSAİİ reçete sayısı, en sık reçete edilen NSAİİ türü, reçeteleme nedenleri ve NSAİİ seçiminde dikkate aldıkları akılcı ilaç kullanım ilkelerinin önem sırasına ilişkin sorular yöneltilmiştir.

Katılımcıların günlük NSAİİ reçeteleme sayılarına ilişkin veriler incelendiğinde, çalışmaya katılan 110 hekimin 106'sı bu soruyu yanıtlamıştır. Katılımcıların 39'u (%36,8) günde en fazla 10 hastaya NSAİİ reçetesi yazdığını belirtmiştir. Günde 11–15 hasta için NSAİİ reçeteleyenlerin sayısı 18 (%17,0), 16–20 arasında reçeteleyenlerin sayısı 25 (%23,6), 21 ve üzeri reçete yazdığını belirtenlerin sayısı ise 24 (%22,6) olarak bulunmuştur. Yanıtlayanlar arasında hiç NSAİİ reçete yazmadığını belirten 2 katılımcı (%1,9) yer almaktadır. Bu soruya dört kişi yanıt vermemiştir. 4. Çizelge'de katılımcıların günlük NSAİİ reçeteleme sayılarına ilişkin dağılımları gösterilmiştir.

4. Çizelge: Katılımcıların günlük NSAİİ reçete sayıları.

Günlük NSAİİ Reçete Sayısı	Sayı (n*)	Yüzde (%)
≤10	39	36,8
11–15	18	17,0
16–20	25	23,6
≥21	24	22,6
Toplam	106	100,0

*n: Geçerli yanıt sayısı; yüzde değerleri sadece geçerli yanıtlar üzerinden hesaplanmıştır.

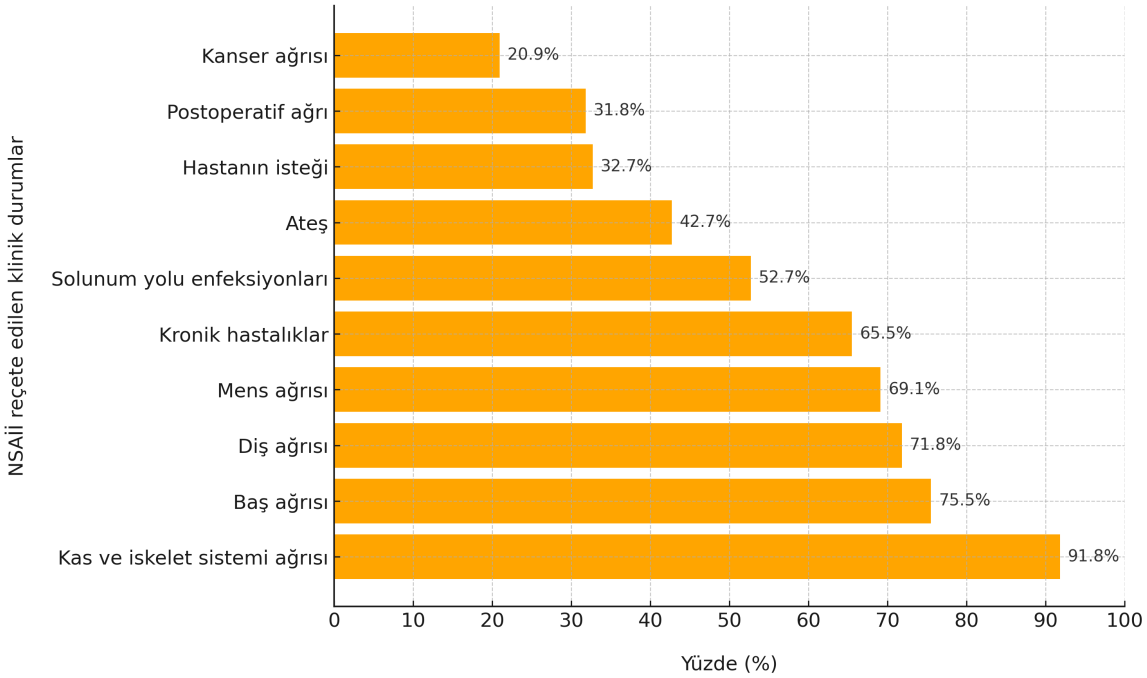
Katılımcıların en sık reçete ettiği NSAİİ etken maddeleri incelendiğinde, en yüksek oranda tercih edilen ilacın ibuprofen (%87,3; n=96) olduğu görülmektedir. Bunu sırasıyla diklofenak (%71,8; n=79) ve deksketoprofen (%67,3; n=74) takip etmektedir. Piroksikam hiç reçete edilmezken meloksikam ve selokoksib/etorikoksib birer kez reçete edilmiştir. Katılımcılar birden fazla seçeneği işaretleyebildiği için toplam oran %100'ü aşmaktadır. 5. Çizelge'de Katılımcıların en sık reçete ettiği NSAİİ dağılımı yer almaktadır.

5. Çizelge: Katılımcıların en sık reçete ettiği NSAİİ grubu ilaçlar.

NSAİİ Etken Maddesi	Sayı (n)	Yüzde (%)
İbuprofen	**96**	**87,3**
Diklofenak	**79**	**71,8**
Deksketoprofen	**74**	**67,3**
Etodolak	28	25,5
Naproksen	26	23,6
Nimesulid	26	23,6
Flurbiprofen	25	22,7
Aspirin	13	11,8
Ketoprofen	10	9,1
İndometazin	2	1,8
Metamizol	2	1,8
Meloksikam	**1**	**0,9**
Selokoksib/Etorikoksib	**1**	**0,9**
Piroksikam	**0**	**0,0**

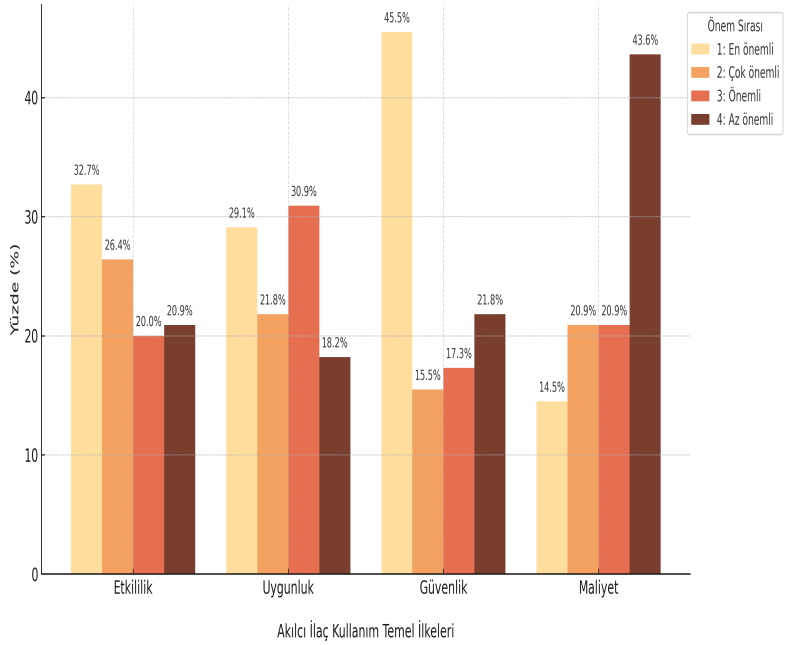
Not: Katılımcılar birden fazla seçeneği işaretleyebildiği için toplam yüzde 100'ü aşabilir.

Katılımcılara, hangi durumlarda NSAİİ reçete ettikleri soruldu ve birden fazla seçeneği işaretleme imkânı verildi. En fazla NSAİİ reçete edilen klinik durum 101 kişiyle (%91,8) kas ve iskelet sistemi ağrısıydı. Bunu 83 kişiyle (%75,5) baş ağrısı, 79 kişiyle (%71,8) diş ağrısı, 76 kişiyle (%69,1) mens ağrısı, 72 kişiyle (%65,5) kronik hastalıklar, 58 kişiyle (%52,7) solunum yolu enfeksiyonları, 47 kişiyle (%42,7) ateş, 36 kişiyle (%32,7) hastanın isteği üzerine reçeteleme, 35 kişiyle (%31,8) postoperatif ağrı ve 23 kişiyle (%20,9) kanser ağrısı takip etti. En az NSAİİ reçete edilen klinik durumun kanser ağrısı olduğu görüldü (Çizim 3).



3. Çizim: Hekimlerin NSAİİ reçete ettiği klinik durumların yüzdesel dağılımı.

Katılımcılara, NSAİİ seçiminde göz önünde bulundurdukları Akılcı İlaç Kullanım (AİK) temel ilkelerini önem sırasına göre değerlendirmeleri istenmiştir. Etkililik ilkesini "en önemli" olarak değerlendirenlerin sayısı 36 (%32,7), uygunluk ilkesini "en önemli" olarak değerlendiren 32 katılımcı (%29,1), güvenlik ilkesini 50 katılımcı (%45,5) ve maliyet ilkesini ise yalnızca 16 katılımcı (%14,5) "en önemli" olarak işaretledi. Bu verilere göre NSAİİ seçiminde "en önemli" ilke olarak en çok belirtilen kriter güvenlik 50 (%45,5), en az belirtilen kriter ise maliyet 16 (%14,5) olmuştur (Çizim 4).



4. Çizim: Hekimlerin NSAİİ seçiminde AİK ilkelerine atfettikleri önem düzeylerinin yüzdesel dağılımı.

4.3 Çalışmaya Katılan Hekimlerin NSAİİ'lere İlişkin Bilgi Düzeyleri

Katılımcı hekimlere, NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla beş farklı önerme yöneltilmiştir. Bu çalışmaya toplam 110 hekim katılmıştır. Yöneltilen önermelerin dördü güncel litaretüre göre doğru, biri ise güncel litaretüre göre yanlış olacak şekilde düzenlenmiştir.

Üçüncü önerme "NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir." güncel litaretüre göre hatalı bir önermedir. Bu önermeye (62 kişi, %56,4) "doğru", (18 kişi, %16,4) "yanlış", (30 kişi, %27,2) "bilmiyorum" yanıtını vermiştir. Bu önermenin hatalı olduğunu sadece 18 kişi (%16,4) belirtmiştir.

Yöneltilen önermeler arasında en yüksek "doğru" yanıt oranı birinci önermede (104 kişi, %94,5), en düşük "doğru" yanıt oranı ise beşinci önermede (47 kişi, %42,7) kaydedilmiştir. En fazla "yanlış" yanıt üçüncü önerme için verilmiş (18 kişi, %16,4), en fazla "bilmiyorum" yanıtı ise dördüncü önermeye (54 kişi, %49,1) verilmiştir (Çizelge 6).

6. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özellikleri hakkındaki önermelere verdikleri yanıtlar.

Önerme	Katılımcı Yanıtları		
	Doğru (n/%)	Yanlış (n/%)	Bilmiyorum (n/%)
1.NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	**104 (%94,5)**	6 (%5,5)	0 (%0,0)
2.Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	82 (%74,5)	8 (%7,3)	20 (%18,2)
3.NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir. *	**62 (%56,4)**	**18 (%16,4)**	30 (%27,2)
4.NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propriyonik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	52 (%47,3)	4 (%3,6)	**54 (%49,1)**
5.Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	**47 (%42,7)**	19 (%17,3)	44 (%40,0)

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

Çalışmaya katılan 110 hekime, Seçici Olmayan Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçların (nsNSAİİ) farklı organ sistemleri üzerindeki olası yan etkilerine ilişkin bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla toplam on adet önerme sunulmuştur. Katılımcılardan her bir önermeye "doğru", "yanlış" ya da "bilmiyorum" seçeneklerinden birini işaretlemeleri istenmiştir.

Birinci önerme "Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir" ifadesine 106 katılımcı (%96,4) "doğru", 3 katılımcı (%2,7) "yanlış", 1 katılımcı (%0,9) ise "bilmiyorum" yanıtı vermiştir.

Dokuzuncu önerme "Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir" ifadesine 41 katılımcı (%37,3) "doğru", 13 katılımcı (%11,8) "yanlış", 56 katılımcı (%50,9) "bilmiyorum" yanıtı vermiştir.

Yanıt dağılımları incelendiğinde; en yüksek "doğru" yanıt oranı birinci önermeye 106 katılımcı (%96,4) ile, en düşük "doğru" yanıt oranı ise dokuzuncu önermeye 41 katılımcı (%37,3) tarafından verilmiştir. En yüksek "yanlış" yanıt oranı da yine dokuzuncu önermeye 13 katılımcı (%11,8) ile en yüksek "bilmiyorum" yanıt oranı ise dokuzuncu önermeye 56 katılımcı (%50,9) tarafından verilmiştir (Çizelge 7).

7. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin sistemik yan etkileri hakkında önermelere verdikleri yanıtlar.

Önerme*	Katılımcı Yanıtları		
	Doğru n (%)	Yanlış n (%)	Bilmiyorum n (%)
1. Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	**106 (%96,4)**	3 (%2,7)	1 (%0,9)
2. Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	**101 (%91,8)**	3 (%2,7)	6 (%5,5)
3. Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	78 (%70,9)	4 (%3,6)	28 (%25,5)
4. Kan basıncını yükseltebilir. MI ve felç riskini arttırabilir. Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	79 (%71,8)	12 (%10,9)	19 (%17,3)
5. Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	83 (%75,5)	10 (%9,0)	17 (%15,5)
6. Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	**98 (%89,1)**	3 (%2,7)	9 (%8,2)
7. Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	80 (%72,7)	11 (%10,0)	19 (%17,3)
8. Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	88 (%80,0)	5 (%4,5)	17 (%15,5)
9. Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.	**41 (%37,3)**	**13 (%11,8)**	**56 (%50,9)**
10. Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	72 (%65,5)	7 (%6,4)	31(%28,1)

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

Çalışmaya katılan 110 hekime, Seçici Olmayan Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçların (nsNSAİİ) diğer ilaçlarla olan etkileşimlerine yönelik bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla toplam 10 adet önerme sunulmuştur. Her bir önerme, NSAİİ'lerin farklı ilaç gruplarıyla etkileşim mekanizmalarını sorgulamakta olup; katılımcılar bu önermelere 'doğru', 'yanlış' veya 'bilmiyorum' şeklinde yanıt vermiştir.

"Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır" (2. Önerme) ifadesine 86 katılımcı (%78,2) doğru, 4 katılımcı (%3,6) yanlış, 20 katılımcı (%18,2) ise "bilmiyorum" yanıtını vermiştir.

"Fenitoin düzeyini artırırlar" (5. Önerme) ifadesine 40 katılımcı (%36,4) doğru, 7 katılımcı (%6,4) yanlış, 63 katılımcı (%57,2) ise "bilmiyorum" yanıtını vermiştir.

En yüksek doğru yanıt oranı %78,2 (n=86) ile oral antikoagülanlarla etkileşim önerisinde; en düşük doğru yanıt oranı ise %26,4 (n=29) ile oral hipoglisemiklerin etkisi üzerine yönelik öneride gözlenmiştir. Katılımcıların en sık ''bilmiyorum'' yanıtı verdiği önerme ise %59,1 (n=65) ile yine oral hipoglisemiklerin etkisi üzerine yönelik ifadedir (Çizelge 8).

8. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların dağılımı.

Önerme*	Katılımcı Yanıtları		
	Doğru n (%)	Yanlış n (%)	Bilmiyorum n (%)
1. Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	63 (%57,3)	6 (%5,5)	41 (%37,2)
2. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	**86 (%78,2)**	4 (%3,6)	20 (%18,2)
3. Lityumun atılımını azaltırlar.	**43 (%39,0)**	6 (%5,5)	61 (%55,5)
4. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	**29 (%26,4)**	16 (%14,5)	**65 (%59,1)**
5. Fenitoin düzeyini artırırlar.	**40 (%36,4)**	7 (%6,4)	**63 (%57,2)**
6. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	63 (%57,3)	6 (%5,4)	41 (%37,3)
7. Kafein emilim hızlarını artırır.	64 (%58,2)	9 (%8,2)	37 (%33,6)
8. Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	**43 (%39,1)**	5 (%4,5)	62 (%56,4)
9. Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	**81 (%73,6)**	2 (%1,8)	27 (%24,6)
10. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	50 (%45,5)	7 (%6,3)	53 (%48,2)

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

Çalışmaya katılan 110 hekime, belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımına ilişkin altı önerme yöneltilmiştir. Katılımcılardan her bir önermeyi "doğru", "yanlış" ya da "bilmiyorum" şeklinde yanıtlamaları istenmiştir. Sunulan önermelerden dördü güncel litaretüre göre doğru, ikisi (4. ve 6. önermeler) güncel litaretüre göre yanlış olacak şekilde hazırlanmıştır. Bu iki önerme için doğru bilgiye sahip katılımcıların "yanlış" seçeneğini işaretlemesi beklenmiştir.

"Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir" (1. Önerme) ifadesi güncel litaretüre göre doğrudur. Bu önermeyi 97 katılımcı (%88,2) "doğru", 6 katılımcı (%5,5) "yanlış" ve 7 katılımcı (%6,4) "bilmiyorum" olarak işaretlemiştir.

"Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız" ifadesi (4. Önerme) güncel litaretüre göre yanlıştır; 28 katılımcı (%25,5) "yanlış", 55 katılımcı (%50,0) "doğru" ve 27 katılımcı (%24,5) "bilmiyorum" yanıtını vermiştir. Bu önermeye "yanlış" yanıt veren 28 katılımcı doğru bilgiye sahip kabul edilmiştir.

"COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), nonselektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır" ifadesi (6. Önerme) güncel litaretüre göre yanlıştır; 42 katılımcı (%38,2) "yanlış", 45 katılımcı (%40,9) "doğru" ve 23 katılımcı (%20,9) "bilmiyorum" yanıtını vermiştir. Bu önermeye "yanlış" yanıt veren 42 katılımcı doğru bilgiye sahip kabul edilmiştir.

Yanıt dağılımları incelendiğinde; en yüksek "doğru" yanıt oranı birinci önermede (n=97, %88,2), en düşük "doğru" yanıt oranı altıncı önermede (n=45, %40,9) kaydedilmiştir. En yüksek "yanlış" yanıt oranı altıncı önerme ile (n=42, %38,2), en yüksek "bilmiyorum" yanıt oranı ise dördüncü önerme ile (n=27, %24,5) olmuştur (Çizelge 9).

9. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ kullanımıyla ilgili önermelere verdikleri yanıtların dağılımı.

Önerme	Katılımcı Yanıtları		
	Doğru n (%)	Yanlış n (%)	Bilmiyorum n (%)
1.Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	**97 (%88,2)**	6 (%5,5)	7 (%6,4)
2. Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	85 (%77,3)	11 (%10,0)	14 (%12,7)
3. Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	**90 (%81,8)**	2 (%1,8)	18 (%16,4)
4. Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız. *	55 (%50,0)	**28 (%25,5)**	**27 (%24,5)**
5. İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	83 (%75,5)	7 (%6,4)	20 (%18,2)
6. COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır. *	**45 (%40,9)**	**42 (%38,2)**	23 (%20,9)

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

4.4 Katılımcıların Sosyodemografik Özelliklerine Göre NSAİİ Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Katılımcı hekimlere, NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla beş farklı önerme yöneltilmiştir. Bu önermelere verilen yanıtlar ile cinsiyet, yaş grubu, birinci basamak sağlık kuruluşunda hizmet yılı ve unvan değişkenleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Cinsiyete göre hekimlerin NSAİİ'lerin genel özelliklerine ilişkin bilgi düzeylerini değerlendiren önermelerden hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (**p>0,05**). Tüm önermelerde kadın ve erkek katılımcıların yanıtları birbirine benzer bulunmuştur (Çizelge 10).

10. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Cinsiyet		p**
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
1.NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	Doğru	50 (48,1)	54(51,9)	0,213
	Yanlış/Bilmiyorum	1(16,7)	5(83,3)	
2.Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	Doğru	41(50,0)	41(50,0)	0,276
	Yanlış/Bilmiyorum	10(35,7)	18(64,3)	
3.NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir. *	Doğru/Bilmiyorum	45(48,9)	47(51,1)	0,340
	Yanlış	6(33,3)	12(66,7)	
4.NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propriyonik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	Doğru	22(42,3)	30(57,7)	0,538
	Yanlış/Bilmiyorum	29(50,0)	29(50,0)	
5.Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	Doğru	20(42,6)	27(57,4)	0,489
	Yanlış/Bilmiyorum	31(49,2)	32(50,8)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Güncel literatüre göre yanlış olan "NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir" üçüncü önermeye yanlış yanıtını vererek doğru bilgiye sahip olduğu kabul edilen katılımcıların oranı yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir (**p=0,013**).

Bu önermeyi yanlış yanıtlayanların dağılımı; ≤31 yaş grubunda 0 kişi (%0,0), 32–36 yaş grubunda 5 kişi (%27,8), 37–42 yaş grubunda 5 kişi (%27,8) ve ≥43 yaş grubunda 8 kişi (%44,4) şeklindedir. Doğru bilgiye sahip olduğu kabul edilen ve önerme içeriğini hatalı bularak "yanlış" yanıtını veren katılımcıların oranı en yüksek ≥43 yaş grubunda gözlenmiştir (%44,4). Buna karşılık ≤31 yaş grubundaki tüm katılımcılar (%100, n=29) önerme içeriğine doğru/bilmiyorum yanıtını vererek, yanlış bilgiye sahip kabul edilmiştir.

Diğer önermeler ile yaş grupları arasında verilen yanıtlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 11).

11. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Yaş Grubu				p**
		≤31 n (%)	32-36 n (%)	37-42 n (%)	≥43 n (%)	
1.NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	Doğru	29(27,9)	25(24,0)	23(22,1)	27(26,0)	0,338
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	1(16,7)	2(33,3)	3(50,0)	
2.Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	Doğru	21(25,6)	20(24,4)	19(23,2)	22(26,8)	0,992
	Yanlış/Bilmiyorum	8(28,6)	6(21,4)	6(21,4)	8(28,6)	
3.NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir. *	Doğru/Bilmiyorum	29(31,5)	21(22,8)	20(21,7)	22(24,0)	**0,013**
	Yanlış	0(0,0)	5(27,8)	5(27,8)	8(44,4)	
4.NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propriyonik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	Doğru	11(21,2)	10(19,2)	17(32,7)	14(26,9)	0,107
	Yanlış/Bilmiyorum	18(31,0)	16(27,6)	8(13,8)	16(27,6)	
5.Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	Doğru	9(19,1)	10(21,3)	13(27,7)	15(31,9)	0,349
	Yanlış/Bilmiyorum	20(31,7)	16(25,5)	12(19,0)	15(23,8)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Hizmet yılına göre katılımcıların, NSAİİ'lerin genel özelliklerine ilişkin beş farklı önerme doğrultusunda verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 12).

12. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Hizmet Yılı				p**
		≤3 yıl n (%)	4-8 yıl n (%)	9-15 yıl n (%)	≥16 yıl n (%)	
1.NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	Doğru	29(27,9)	25(24,0)	28(26,9)	22(21,2)	0,578
	Yanlış/Bilmiyorum	1(16,7)	1(16,7)	1(16,7)	3(50,0)	
2.Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	Doğru	21(25,6)	22(26,8)	22(26,8)	17(20,7)	0,513
	Yanlış/Bilmiyorum	9(32,1)	4(14,3)	7(25,0)	8(28,6)	
3.NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir. *	Doğru/Bilmiyorum	26(28,3)	24(26,1)	24(26,1)	18(19,6)	0,263
	Yanlış	4(22,2)	2(11,1)	5(27,8)	7(38,9)	
4.NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propriyonik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	Doğru	14(26,9)	9(17,3)	16(30,8)	13(25,0)	0,468
	Yanlış/Bilmiyorum	16(27,6)	17(29,3)	13(22,4)	12(20,7)	
5.Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	Doğru	11(23,4)	8(17,0)	16(34,0)	12(25,5)	0,259
	Yanlış/Bilmiyorum	19(30,2)	18(28,6)	13(20,6)	13(20,6)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Unvan değişkenine göre katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik beş farklı önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 13).

13. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Unvan			p**
		Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	Pratisyen Hekim n (%)	Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı n (%)	
1.NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	Doğru	13(12,5)	72(69,2)	19(18,3)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	5(83,3)	1(16,7)	
2.Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	Doğru	10(12,2)	56(68,3)	16(19,5)	0,839
	Yanlış/Bilmiyorum	3(10,7)	21(75,0)	4(14,3)	
3.NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir. *	Doğru/Bilmiyorum	9(9,8)	64(69,5)	19(20,7)	0,135
	Yanlış	4(22,2)	13(72,2)	1(5,6)	
4.NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propriyonik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	Doğru	9(17,3)	36(69,2)	7(13,5)	0,162
	Yanlış/Bilmiyorum	4(6,9)	41(70,7)	13(22,4)	
5.Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir. Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	Doğru	8(17,0)	31(66,0)	8(17,0)	0,354
	Yanlış/Bilmiyorum	5(7,9)	46(73,0)	12(19,0)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

NSAİİ'lerin sistemlere göre olası yan etkileri hakkında hekimlere 10 önerme yöneltilmiştir. Bu önermelere verilen yanıtlar ile cinsiyet, yaş grubu, birinci basamak sağlık kuruluşunda hizmet yılı ve unvan değişkenleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Katılımcıların cinsiyetlerine göre NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine ilişkin 10 önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 14).

14. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Cinsiyet		p**
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
1. Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	Doğru	50(47,2)	56(52,8)	0,622
	Yanlış/Bilmiyorum	1(25,0)	3(75,0)	
2. Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	Doğru	48(47,5)	53(52,5)	0.500
	Yanlış/Bilmiyorum	3(33,3)	6(66,7)	
3. Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	Doğru	32(41,0)	46(59,0)	0,123
	Yanlış/Bilmiyorum	19(59,4)	13(40,6)	
4. Kan basıncını yükseltebilir. MI ve felç riskini arttırabilir. Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	Doğru	37(46,8)	42(53,2)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	14(45,2)	17(54,8)	
5. Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	Doğru	41(49,4)	42(50,6)	0,370
	Yanlış/Bilmiyorum	10(37,0)	17(63,0)	
6. Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	Doğru	45(45,9)	53(54,1)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	6(50,0)	6(50,0)	
7. Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	Doğru	36(45,0)	44(55,0)	0,800
	Yanlış/Bilmiyorum	15(50,0)	15(50,0)	
8. Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	Doğru	40(45,5)	48(54,5)	0,886
	Yanlış/Bilmiyorum	11(50,0)	11(50,0)	
9. Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.	Doğru	15(36,6)	26(63,4)	0,165
	Yanlış/Bilmiyorum	36(52,2)	33(47,8)	
10. Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	Doğru	35(48,6)	37(51,4)	0,653
	Yanlış/Bilmiyorum	16(42,1)	22(57,9)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Yaş gruplarına göre hekimlerin NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine ilişkin önermelere verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, yalnızca "NSAİİ'ler dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir" üçüncü önermesine verilen yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır **(p=0,033)**. Bu önermeye "doğru" yanıt verenlerin oranı yaş gruplarına göre sırasıyla ≤31 yaş grubunda %27,4

(n=29), 32-36 yaş grubunda %21,7 (n=23), 37-42 yaş grubunda %22,6 (n=24) ve ≥43 yaş grubunda %28,3 (n=30) olarak tespit edilmiştir. Diğer yaş gruplarında ise "yanlış/bilmiyorum" yanıtı verenlerin oranı düşüktür.

Kalan tüm önermelerde yaş gruplarına göre yanıt dağılımları benzer bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05) (Çizelge 15).

15. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Yaş Grubu				p**
		≤31 n (%)	32-36 n (%)	37-42 n (%)	≥43 n (%)	
1. Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	Doğru	29(27,4)	23(21,7)	24(22,6)	30(28,3)	**0,033**
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	3(75,0)	1(25,0)	0(0,0)	
2. Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	Doğru	27(26,7)	25(24,8)	23(22,8)	26(25,7)	0,673
	Yanlış/Bilmiyorum	2(22,2)	1(11,1)	2(22,2)	4(44,5)	
3. Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	Doğru	18(23,1)	18(23,1)	19(24,4)	23(29,4)	0,610
	Yanlış/Bilmiyorum	11(34,3)	8(25,0)	6(18,8)	7(21,9)	
4. Kan basıncını yükseltebilir. MI ve felç riskini arttırabilir. Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	Doğru	18(22,8)	20(25,3)	17(21,5)	24(30,4)	0,426
	Yanlış/Bilmiyorum	11(35,4)	6(19,4)	8(25,8)	6(19,4)	
5. Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	Doğru	22(26,5)	18(21,7)	20(24,1)	23(27,7)	0,838
	Yanlış/Bilmiyorum	7(25,9)	8(29,6)	5(18,6)	7(25,9)	
6. Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	Doğru	26(26,5)	21(21,4)	23(23,5)	28(28,6)	0,514
	Yanlış/Bilmiyorum	3(25,0)	5(41,7)	2(16,6)	2(16,7)	
7. Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	Doğru	21(26,3)	17(21,3)	18(22,4)	24(30,0)	0,681
	Yanlış/Bilmiyorum	8(26,7)	9(30,0)	7(23,3)	6(20,0)	
8. Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	Doğru	22(25,0)	22(25,0)	20(22,7)	24(27,3)	0,870
	Yanlış/Bilmiyorum	7(31,8)	4(18,2)	5(22,7)	6(27,3)	
9. Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.	Doğru	11(26,8)	10(24,4)	14(34,2)	6(14,6)	0,051
	Yanlış/Bilmiyorum	18(26,1)	16(23,2)	11(15,9)	24(34,8)	
10. Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	Doğru	21(29,2)	19(26,4)	17(23,6)	15(20,8)	0,207
	Yanlış/Bilmiyorum	8(21,1)	7(18,3)	8(21,1)	15(39,5)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Hizmet yılına göre hekimlerin NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine ilişkin önermelere verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, yalnızca "NSAİİ'ler tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir" dokuzuncu önermede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,049)**. Bu önermeye "doğru" yanıt verenlerin oranı ≤3 yıl hizmet süresine sahip grupta %36,5 (n=15), 4–8 yıl grubunda %22,0 (n=9), 9–15 yıl grubunda %31,7 (n=13) ve ≥16 yıl grubunda %9,8 (n=4) olarak tespit edilmiştir.

Diğer önermelerde hizmet yılı gruplarına göre yanıt dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir **(p>0,05)** (Çizelge 16).

16. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Hizmet Yılı				p**
		≤3 yıl n (%)	4-8 yıl n (%)	9-15 yıl n (%)	≥16 yıl n (%)	
1. Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	Doğru	29(27,4)	24(22,6)	28(26,4)	25(23,6)	0,683
	Yanlış/Bilmiyorum	1(25,0)	2(50,0)	1(25,0)	0(0,0)	
2. Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	Doğru	28(27,7)	26(25,7)	26(25,7)	21(20,8)	0,188
	Yanlış/Bilmiyorum	2(22,2)	0(0,0)	3(33,3)	4(44,4)	
3. Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	Doğru	21(26,9)	16(20,5)	23(29,5)	18(23,1)	0,545
	Yanlış/Bilmiyorum	9(28,1)	10(31,3)	6(18,8)	7(21,9)	
4. Kan basıncını yükseltebilir. MI ve felç riskini arttırabilir. Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	Doğru	23(29,1)	14(17,7)	24(30,4)	18(22,8)	0,113
	Yanlış/Bilmiyorum	7(22,6)	12(38,7)	5(16,1)	7(22,6)	
5. Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	Doğru	24(28,9)	19(22,9)	21(25,3)	19(22,9)	0,915
	Yanlış/Bilmiyorum	6(22,2)	7(25,9)	8(29,6)	6(22,2)	
6. Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	Doğru	28(28,6)	21(21,4)	25(25,5)	24(24,5)	0,302
	Yanlış/Bilmiyorum	2(16,7)	5(41,7)	4(33,3)	1(8,3)	
7. Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	Doğru	22(27,5)	19(23,8)	19(23,8)	20(25,0)	0,693
	Yanlış/Bilmiyorum	8(26,7)	7(23,3)	10(33,3)	5(16,7)	
8. Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	Doğru	26(29,5)	17(19,3)	26(29,5)	19(21,6)	0,097
	Yanlış/Bilmiyorum	4(18,2)	9(40,9)	3(13,6)	6(27,3)	
9. Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.	Doğru	15(36,5)	9(22,0)	13(31,7)	4(9,8)	**0,049**
	Yanlış/Bilmiyorum	15(21,7)	17(24,6)	16(23,2)	21(30,4)	
10. Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	Doğru	23(31,9)	18(25,0)	18(25,0)	13(18,1)	0,261
	Yanlış/Bilmiyorum	7(18,4)	8(21,1)	11(28,9)	12(31,6)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Katılımcıların “Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.” Yedinci önermesine verdikleri yanıtlar unvanlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,038)**. Bu önermeye ‘‘doğru’’ yanıt verenlerin 60’ı (%75,0) pratisyen hekim, 10’u (%12,5) aile hekimliği uzmanı ve 10’u (%12,5) sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanıdır. ‘‘Yanlış/Bilmiyorum’’ yanıtı verenlerin ise 17’si (%56,7) pratisyen hekim, 10’u (%33,3) sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı ve 3’ü (%10,0) aile hekimliği uzmanıdır. Gözlenen ve beklenen dağılımlar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Katılımcıların “Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.” dokuzuncu önermesine verdikleri yanıtlar unvanlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,036)**. Bu önermeye ‘‘doğru’’ yanıt verenlerin 25’i (%61,0) pratisyen hekim, 9’u (%22,0) aile hekimliği uzmanı ve 7’si (%17,0) sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanıdır. ‘‘Yanlış/Bilmiyorum’’ yanıtı verenlerin ise 52’si (%75,4) pratisyen hekim, 13’ü (%18,8) sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı ve 4’ü (%5,8) aile hekimliği uzmanıdır. Unvan gruplarının bu önerme için beklenen yanıt dağılımları ile gözlenen yanıt dağılımları arasında farklılık gözlenmiştir.

Diğer önermelerde unvan gruplarına göre yanıt dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir **(p>0,05)** (Çizelge 17).

17. Çizelge: Katılımcıların NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Unvan			p**
		Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	Pratisyen Hekim n (%)	Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı n (%)	
1. Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	Doğru	13(11,8)	75(70,0)	18(18,2)	0,212
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	2(50,0)	2(50,0)	
2. Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	Doğru	13(12,9)	70(69,3)	18(17,8)	0,600
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	7(77,8)	2(22,2)	
3. Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	Doğru	11(14,1)	53(67,9)	14(17,9)	0,576
	Yanlış/Bilmiyorum	2(6,3)	24(75,0)	6(18,8)	
4. Kan basıncını yükseltebilir. MI ve felç riskini arttırabilir. Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	Doğru	9(11,4)	53(67,1)	17(21,5)	0,375
	Yanlış/Bilmiyorum	4(12,9)	24(77,4)	3(9,7)	
5. Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir. Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	Doğru	10(12,0)	60(72,3)	13(15,7)	0,501
	Yanlış/Bilmiyorum	3(11,1)	17(63,0)	7(25,9)	
6. Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	Doğru	13(13,3)	70(71,4)	15(15,3)	0,052
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	7(58,3)	5(41,7)	
7. Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	Doğru	10(12,5)	60(75,0)	10(12,5)	**0,038**
	Yanlış/Bilmiyorum	3(10,0)	17(56,7)	10(33,3)	
8. Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	Doğru	11(12,5)	61(69,3)	16(18,2)	0,936
	Yanlış/Bilmiyorum	2(9,1)	16(72,7)	4(18,2)	
9. Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.	Doğru	9(22,0)	25(61,0)	7(17,0)	**0,036**
	Yanlış/Bilmiyorum	4(5,8)	52(75,4)	13(18,8)	
10. Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	Doğru	11(15,3)	51(70,8)	10(13,9)	0,130
	Yanlış/Bilmiyorum	2(5,3)	26(68,4)	10(26,3)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Katılımcı hekimlere, seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik bilgi düzeylerini değerlendirmek amacıyla on farklı önerme yöneltilmiştir. Bu önermelere verilen yanıtlar ile cinsiyet, yaş grubu, birinci basamak sağlık kuruluşunda hizmet yılı ve unvan değişkenleri arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Katılımcıların NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik on önermeye verdikleri yanıtlar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 18).

18. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Cinsiyet		p**
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
1. Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	Doğru	32(50,8)	31(49,2)	0,376
	Yanlış/Bilmiyorum	19(40,4)	28(59,6)	
2. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	Doğru	42(48,8)	44(51,2)	0,451
	Yanlış/Bilmiyorum	9(37,5)	15(62,5)	
3. Lityumun atılımını azaltırlar.	Doğru	20(46,5)	23(53,5)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	31(46,3)	36(53,7)	
4. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	Doğru	11(37,9)	18(62,1)	0,399
	Yanlış/Bilmiyorum	40(49,4)	41(50,6)	
5. Fenitoin düzeyini artırırlar.	Doğru	16(40,0)	24(60,0)	0,416
	Yanlış/Bilmiyorum	35(50,0)	35(50,0)	
6. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	Doğru	33(52,4)	30(47,6)	0,203
	Yanlış/Bilmiyorum	18(38,3)	29(61,7)	
7. Kafein emilim hızlarını artırır.	Doğru	30(46,9)	34(53,1)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	21(45,7)	25(54,3)	
8. Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	Doğru	20(46,5)	23(53,5)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	31(46,3)	36(53,7)	
9. Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	Doğru	38(46,9)	43(53,1)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	13(44,8)	16(55,2)	
10. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	Doğru	21(42,0)	29(58,0)	0,518
	Yanlış/Bilmiyorum	30(50,0)	30(50,0)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Yaş grubuna göre katılımcıların, NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, yalnızca "Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar" önermesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,000)**. Bu önermeye "doğru" yanıt verme oranı ≤31 yaş grubunda %34,9 (n=22) ve ≥43 yaş

grubunda %34,9 (n=22) iken, 32-36 yaş grubunda %19,0 (n=12), 37-42 yaş grubunda ise %11,2 (n=7) olarak bulunmuştur.

Diğer tüm önermelere verilen yanıtlar ile yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)**. (Çizelge 19).

19. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Yaş Grubu				p**
		≤31 n (%)	32-36 n (%)	37-42 n (%)	≥43 n (%)	
1. Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	Doğru	15(23,8)	17(27,0)	13(20,6)	18(28,6)	0,706
	Yanlış/Bilmiyorum	14(29,8)	9(19,2)	12(25,5)	12(25,5)	
2. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	Doğru	20(23,3)	20(23,3)	19(22,0)	27(31,4)	0,236
	Yanlış/Bilmiyorum	9(37,5)	6(25,0)	6(25,0)	3(12,5)	
3. Lityumun atılımını azaltırlar.	Doğru	11(25,6)	8(18,6)	10(23,2)	14(32,6)	0,698
	Yanlış/Bilmiyorum	18(26,9)	18(26,9)	15(22,3)	16(23,9)	
4. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	Doğru	6(20,7)	3(10,3)	10(34,5)	10(34,5)	0,088
	Yanlış/Bilmiyorum	23(28,4)	23(28,4)	15(18,5)	20(24,7)	
5. Fenitoin düzeyini artırırlar.	Doğru	9(22,5)	9(22,5)	11(27,5)	11(27,5)	0,808
	Yanlış/Bilmiyorum	20(28,6)	17(24,3)	14(20,0)	19(27,1)	
6. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	Doğru	22(34,9)	12(19,0)	7(11,2)	22(34,9)	**0,000**
	Yanlış/Bilmiyorum	7(14,9)	14(29,8)	18(38,3)	8(17,0)	
7. Kafein emilim hızlarını artırır.	Doğru	14(21,9)	14(21,9)	14(21,9)	22(34,3)	0,242
	Yanlış/Bilmiyorum	15(32,6)	12(26,1)	11(23,9)	8(17,4)	
8. Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	Doğru	13(30,2)	10(23,3)	8(18,6)	12(27,9)	0,821
	Yanlış/Bilmiyorum	16(23,9)	16(23,9)	17(25,4)	18(26,8)	
9. Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	Doğru	22(27,2)	17(21,0)	19(23,5)	23(28,3)	0,768
	Yanlış/Bilmiyorum	7(24,1)	9(31,0)	6(20,8)	7(24,1)	
10. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	Doğru	13(26,0)	9(18,0)	14(28,0)	14(28,0)	0,508
	Yanlış/Bilmiyorum	16(26,7)	17(28,3)	11(18,3)	16(26,7)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Hizmet yılına göre katılımcıların NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, iki önerme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p<0,05)**.

"Oral antikoagülanların etkisini arttırırlar ve kanama riskini arttırır" önermesine doğru yanıt verenlerin oranı; ≤3 yıl hizmet süresi olanlarda %24,4 (n=21), 4-8 yıl olanlarda %18,6 (n=16), 9-15 yıl olanlarda %31,4 (n=27) ve ≥16 yıl olanlarda %25,6 (n=22) olarak bulunmuştur. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0,012)**.

"Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar" önermesine doğru yanıt verenlerin oranı; ≤3 yıl hizmet süresi olanlarda %30,2 (n=19), 4-8 yıl olanlarda %22,2 (n=14), 9-15 yıl olanlarda %15,9 (n=10) ve ≥16 yıl olanlarda %31,7 (n=20) olarak belirlenmiştir. Bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0,005)**.

Diğer önermelere verilen yanıtlarla hizmet yılı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Çizelge 20).

20. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılına göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Hizmet Yılı				p**
		≤3 yıl n (%)	4-8 yıl n (%)	9-15 yıl n (%)	≥16 yıl n (%)	
1. Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	Doğru	17(27,0)	13(20,6)	20(31,7)	13(20,6)	0,491
	Yanlış/Bilmiyorum	13(27,7)	13(27,7)	9(19,1)	12(25,5)	
2. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	Doğru	21(24,4)	16(18,6)	27(31,4)	22(25,6)	**0,012**
	Yanlış/Bilmiyorum	9(37,5)	10(41,7)	2(8,3)	3(12,5)	
3. Lityumun atılımını azaltırlar.	Doğru	11(25,6)	7(16,3)	12(27,9)	13(30,2)	0,325
	Yanlış/Bilmiyorum	19(28,4)	19(28,4)	17(25,4)	12(17,9)	
4. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	Doğru	5(17,2)	5(17,2)	10(34,5)	9(31,0)	0,228
	Yanlış/Bilmiyorum	25(30,9)	21(25,9)	19(23,5)	16(19,8)	
5. Fenitoin düzeyini artırırlar.	Doğru	9(22,5)	10(25,0)	12(30,0)	9(22,5)	0,838
	Yanlış/Bilmiyorum	21(30,0)	16(22,9)	17(24,3)	16(22,9)	
6. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	Doğru	19(30,2)	14(22,2)	10(15,9)	20(31,7)	**0,005**
	Yanlış/Bilmiyorum	11(23,5)	12(25,5)	19(40,4)	5(10,6)	
7. Kafein emilim hızlarını artırır.	Doğru	13(20,3)	16(25,0)	16(25,0)	19(29,7)	0,103
	Yanlış/Bilmiyorum	17(37,0)	10(21,7)	13(28,3)	6(13,0)	
8. Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	Doğru	12(27,9)	9(20,9)	11(25,6)	11(25,6)	0,921
	Yanlış/Bilmiyorum	18(26,9)	17(25,4)	18(26,9)	14(20,9)	
9. Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	Doğru	20(24,7)	20(24,7)	21(25,9)	20(24,7)	0,704
	Yanlış/Bilmiyorum	10(34,5)	6(20,7)	8(27,6)	5(17,2)	
10. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	Doğru	12(24,0)	9(18,0)	16(32,0)	13(26,0)	0,367
	Yanlış/Bilmiyorum	18(30,0)	17(28,3)	13(21,7)	12(20,0)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Unvana göre katılımcıların NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, yalnızca bir önerme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p<0,05)**.

"Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır" önermesine doğru yanıt verme oranı; Aile Hekimliği Uzmanlarında %16,0 (n=13), Pratisyen Hekimlerde %64,2 (n=52) ve Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanlarında %19,8 (n=16) olarak belirlenmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur **(p=0,034)**.

Diğer önermelere verilen yanıtlarla unvan değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 21).

21. Çizelge: Katılımcıların seçici olmayan NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla etkileşimlerine yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı.

Önerme*	Önermeye verilen yanıtlar	Unvan			p**
		Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	Pratisyen Hekim n (%)	Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı n (%)	
1. Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	Doğru	8(12,7)	41(65,1)	14(22,2)	0,398
	Yanlış/Bilmiyorum	5(10,6)	36(76,6)	6(12,8)	
2. Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	Doğru	11(12,8)	58(67,4)	17(19,8)	0,515
	Yanlış/Bilmiyorum	2(8,3)	19(79,2)	3(12,5)	
3. Lityumun atılımını azaltırlar.	Doğru	9(20,9)	27(62,8)	7(16,3)	0,066
	Yanlış/Bilmiyorum	4(6,0)	50(74,6)	13(19,4)	
4. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	Doğru	6(20,7)	18(62,1)	5(17,2)	0,238
	Yanlış/Bilmiyorum	7(8,6)	59(72,8)	15(18,6)	
5. Fenitoin düzeyini artırırlar.	Doğru	6(15,0)	24(60,0)	10(25,0)	0,224
	Yanlış/Bilmiyorum	7(10,0)	53(75,7)	10(14,3)	
6. Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	Doğru	8(12,7)	45(71,4)	10(15,9)	0,823
	Yanlış/Bilmiyorum	5(10,6)	32(68,1)	10(21,3)	
7. Kafein emilim hızlarını artırır.	Doğru	9(14,1)	42(65,6)	13(20,3)	0,488
	Yanlış/Bilmiyorum	4(8,7)	35(76,1)	7(15,2)	
8. Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	Doğru	6(14,0)	29(67,4)	8(18,6)	0,905
	Yanlış/Bilmiyorum	7(11,8)	48(70,0)	12(18,2)	
9. Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	Doğru	13(16,0)	52(64,2)	16(19,8)	**0,034**
	Yanlış/Bilmiyorum	0(0,0)	25(86,2)	4(13,8)	
10. Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	Doğru	9(18,0)	35(70,0)	6(12,0)	0,089
	Yanlış/Bilmiyorum	4(6,7)	42(70,0)	14(23,3)	

* Bu tabloda yer alan önermelerin hepsi güncel literatür açısından doğrudur.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan 110 hekime, belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımına ilişkin altı önerme sunulmuş ve bu önermelere verdikleri yanıtlar; cinsiyet, yaş grubu, hizmet yılı ve unvan değişkenlerine göre karşılaştırılmıştır.

Katılımcılardan her bir önermeyi "doğru", "yanlış" veya "bilmiyorum" şeklinde yanıtlamaları istenmiştir. Sunulan altı önermeden dördü güncel litaretüre göre doğru, ikisi (4. ve 6. önermeler) ise yanlış olacak şekilde hazırlanmıştır. Güncel litaretüre göre yanlış olan bu iki önerme için doğru bilgiye sahip katılımcıların "yanlış" seçeneğini işaretlemesi beklenmiştir.

Cinsiyete göre hekimlerin, belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik altı önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında, yalnızca bir önermede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. "Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir." önermesinde kadınların %50,5'i (n=49) ve erkeklerin %49,5'i (n=48) doğru yanıt vermiştir. Buna karşın yanlış/bilmiyorum yanıtı verenlerin %15,4'ü kadın (n=2), %84,6'sı erkekti (n=11) **(p=0,037)**.

Diğer önermelerde cinsiyete göre verilen yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 22).

22. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların cinsiyete göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Cinsiyet		p**
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
1.Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	Doğru	49(50,5)	48(49,5)	**0,037**
	Yanlış/Bilmiyorum	2(15,4)	11(84,6)	
2. Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	Doğru	43(50,6)	42(49,4)	0,158
	Yanlış/Bilmiyorum	8(32,0)	17(68,0)	
3. Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	Doğru	43(47,8)	47(52,2)	0,528
	Yanlış/Bilmiyorum	8(40,0)	12(60,0)	
4. Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız. *	Doğru/Bilmiyorum	40(48,8)	42(51,2)	0,515
	Yanlış	11(39,3)	17(60,7)	
5. İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	Doğru	38(45,8)	45(54,2)	1,000
	Yanlış/Bilmiyorum	13(48,1)	14(51,9)	
6. COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır. *	Doğru/Bilmiyorum	32(47,1)	36(52,9)	1,000
	Yanlış	19(45,2)	23(54,8)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Yaş gruplarına göre hekimlerin belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik altı önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırıldığında yalnızca bir önermede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Güncel litaretüre göre yanlış olan "COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır." şeklindeki önermede; "yanlış" yanıtı verenlerin oranı 31 yaş ve altı grubunda %11,9 (n=5), 32–36 yaş grubunda %26,2 (n=11), 37–42 yaş grubunda %21,4 (n=9) ve ≥43 yaş grubunda %40,5 (n=17) olup, yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,019)**.

Diğer önermelerde yaş gruplarına göre verilen yanıtlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Çizelge 23).

23. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların yaş gruplarına göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Yaş Grubu				p**
		≤31 n (%)	32-36 n (%)	37-42 n (%)	≥43 n (%)	
1.Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	Doğru	24(24,7)	23(23,7)	21(21,6)	29(30,0)	0,301
	Yanlış/Bilmiyorum	5(38,5)	3(23,0)	4(30,8)	1(7,7)	
2. Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	Doğru	19(22,4)	21(24,6)	19(22,4)	26(30,6)	0,263
	Yanlış/Bilmiyorum	10(40,0)	5(20,0)	6(24,0)	4(16,0)	
3. Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	Doğru	22(24,5)	21(23,3)	21(23,3)	26(28,9)	0,742
	Yanlış/Bilmiyorum	7(35,0)	5(25,0)	4(20,0)	4(20,0)	
4. Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız.*	Doğru/Bilmiyorum	26(31,7)	18(22,0)	15(18,3)	23(28,0)	0,080
	Yanlış	3(10,7)	8(28,6)	10(35,7)	7(25,0)	
5. İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	Doğru	20(24,1)	19(22,9)	20(24,1)	24(28,9)	0,737
	Yanlış/Bilmiyorum	9(33,3)	7(26,0)	5(18,5)	6(22,2)	
6. COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır. *	Doğru/Bilmiyorum	24(35,3)	15(22,1)	16(23,5)	13(19,1)	**0,019**
	Yanlış	5(11,9)	11(26,2)	9(21,4)	17(40,5)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Hizmet yılına göre hekimlerin, belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ kullanımına ilişkin altı farklı önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırılmıştır. Tüm önermeler için verilen yanıtlarla hizmet yılı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 24).

24. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların hizmet yılınına göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Hizmet Yılı				P**
		≤3 yıl n (%)	4-8 yıl n (%)	9-15 yıl n (%)	≥16 yıl n (%)	
1.Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	Doğru	25(25,9)	24(24,7)	24(24,7)	24(24,7)	0,348
	Yanlış/Bilmiyorum	5(38,5)	2(15,4)	5(38,5)	1(7,6)	
2. Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	Doğru	19(22,4)	21(24,7)	25(29,4)	20(23,5)	0,172
	Yanlış/Bilmiyorum	11(44,0)	5(20,0)	4(16,0)	5(20,0)	
3. Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	Doğru	22(24,4)	22(24,4)	25(27,8)	21(23,4)	0,597
	Yanlış/Bilmiyorum	8(40,0)	4(20,0)	4(20,0)	4(20,0)	
4. Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız.*	Doğru/Bilmiyorum	25(30,5)	20(24,4)	18(22,0)	19(23,1)	0,291
	Yanlış	5(17,9)	6(21,4)	11(39,3)	6(21,4)	
5. İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	Doğru	20(24,1)	18(21,7)	24(28,9)	21(25,3)	0,308
	Yanlış/Bilmiyorum	10(37,0)	8(29,6)	5(18,6)	4(14,8)	
6. COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır.*	Doğru/Bilmiyorum	22(32,4)	19(27,9)	15(22,1)	12(17,6)	0,095
	Yanlış	8(19,0)	7(16,7)	14(33,3)	13(31,0)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

Unvana göre hekimlerin, belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ kullanımına ilişkin altı farklı önermeye verdikleri yanıtlar karşılaştırılmıştır. Tüm önermeler için verilen yanıtlarla unvan değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır **(p>0,05)** (Çizelge 25).

25. Çizelge: Katılımcıların belirli hasta gruplarında NSAİİ kullanımına yönelik önermelere verdikleri yanıtların unvana göre dağılımı.

Önerme	Önermeye verilen yanıtlar	Unvan			p**
		Aile Hekimliği Uzmanı n (%)	Pratisyen Hekim n (%)	Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı n (%)	
1.Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	Doğru	10(10,3)	70(72,2)	17(17,5)	0,260
	Yanlış/Bilmiyorum	3(23,1)	7(53,8)	3(23,1)	
2. Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	Doğru	10(11,8)	57(67,0)	18(21,2)	0,329
	Yanlış/Bilmiyorum	3(12,0)	20(80,0)	2(8,0)	
3. Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	Doğru	11(12,2)	61(67,8)	18(20,0)	0,637
	Yanlış/Bilmiyorum	2(10,0)	16(80,0)	2(10,0)	
4. Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız.*	Doğru/Bilmiyorum	9(11,0)	57(69,5)	16(19,5)	0,786
	Yanlış	4(14,3)	20(71,4)	4(14,3)	
5. İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	Doğru	12(14,5)	58(69,9)	13(15,6)	0,219
	Yanlış/Bilmiyorum	1(3,7)	19(70,4)	7(25,9)	
6. COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır.*	Doğru/Bilmiyorum	5(7,4)	50(73,5)	13(19,1)	0,204
	Yanlış	8(19,0)	27(64,3)	7(16,7)	

* Bu önerme güncel litaretür açısından yanlıştır.

**Ki-kare Test uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler); analjezik etkili, ateş düşürücü ve inflamasyonu baskılayıcı özelliklere sahip bir ilaç grubudur ancak ciddi yan etkiler oluşturabilme potansiyelleri nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerekmektedir. NSAİİ'ler dünya genelinde kliniklerde ve hastanelerde reçetelenmekte olup reçetesiz şekilde eczanelerden temin edilebilmektedir. Reçetesiz temin etmenin acil servise başvurmaktan ya da bir hekimle muayene randevusu almaktan daha az zaman alıcı daha düşük maliyetli ve daha hızlı ağrı giderici olduğu inancı ve uzun süreli kullanımda bile güvenli olduğu düşünülerek halk tarafından yaygın şekilde kullanılmaktadır.[77] Bu ilaçların birçok farklı organ sistemine yönelik potansiyel yan etkileri nedeniyle hastaların NSAİİ kullanımı konusunda bilgilendirilmesi sağlık hizmetinin önemli bir bileşeni olmakla birlikte sağlık profesyonelleri tarafından dikkatle ele alınmalıdır. Tedavi eden hekim ister kısa ister uzun süreli bir tedavi planlasın tedavi sürecini başlatan kişidir. Sağlık ekibinin her üyesi hastanın özgül klinik durumu ve eşlik eden hastalıkları doğrultusunda tedavi etkinliği sağlayacak kadar yeterli ama yan etkileri en aza indirecek kadar düşük dozun verilmesini sağlamak üzere iş birliği içinde olmalıdır. Bu tür disiplinler arası ve profesyoneller arası ekip çalışması sayesinde NSAİİ tedavisinden maksimum fayda elde edilirken istenmeyen etkiler ise en aza indirilebilir.[78]

Bizim çalışmamıza toplam 110 birinci basamak hekimi katılmıştır. Katılımcıların yaşları 26 ile 65 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 37,92 ± 8,52 yıl, medyan değeri 36,5 yıl olarak hesaplanmıştır. Yaş dağılımının dengeli olması, farklı yaş gruplarındaki hekimlerin bilgi düzeyi ve tutumlarının karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır. Cinsiyet dağılımı açısından değerlendirildiğinde, %53,6 erkek, %46,4 kadındır. Bu durum, çalışmanın toplumsal cinsiyet temsiliyeti açısından homojen bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde Ankara'da birinci basamakta görev yapan hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusundaki bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği Doğukan'ın[79] araştırmasında yaş ortalaması 37,86 ± 6,34 yıl ve yaş aralığı 26–54 yıl olarak bildirilmiştir. Her iki çalışmada da yaş ortalamasının benzer olması, karşılaştırılabilir bir örneklem yapısını desteklemektedir. Ayrıca cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında,

Doğukan'ın[79] çalışmasında kadın oranı %58,9 bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı açısından örneklem farklılıkları bulunsa da iki çalışmada da her iki cinsiyetten yeterli temsiliyet sağlanmıştır.

Birinci basamak sağlık kuruluşunda çalışma süresi değişkenine bakıldığında, ≤3 yıl çalışanların oranı %27,3, 4–8 yıl çalışanların oranı %23,6, 9–15 yıl çalışanların oranı %26,4 ve ≥16 yıl çalışanların oranı %22,7 olarak belirlenmiştir. Bu dağılım, farklı hizmet yılı gruplarının benzer oranlarda temsil edildiğini göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer söz konusu çalışmada da hekimlerin büyük çoğunluğunun (%86,0) beş yıl ve üzeri süredir birinci basamakta görev yaptığı bildirilmiştir.[79] Her iki çalışmada da uzun süreli hizmet veren hekimlerin yer alması, elde edilen bulguların klinik deneyim temelli değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Katılımcıların unvan dağılımına bakıldığında, %70,0'ı pratisyen hekim, %18,2'si sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı (SAHU), %11,8'i ise aile hekimliği uzmanıdır. Bu dağılım, Kocaeli İli İzmit ilçesindeki birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan hekimlerin çoğunluğunu pratisyen hekimlerin oluşturduğunu ve çalışmamızdaki görüşlerin ağırlıklı olarak bu gruba ait olduğunu göstermektedir. Ankara'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada da katılımcıların %97,2'sinin pratisyen hekim, uzman hekim oranının ise %2,8'de kaldığı bildirilmiştir[79]. Çalışmanın, SAHU programının 2010 yılında başlatılmasından önce gerçekleştirilmiş olması nedeniyle sözleşmeli asistan hekim yer almadığı ve birinci basamak sağlık hizmetlerinde pratisyen hekimlerin sayıca baskın olduğu söylenebilir.

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) eğitimi ile ilgili olarak çalışmamızda katılımcıların %18,2'si hiç eğitim almadığını belirtirken, %33,6'sı yalnızca fakülte döneminde, %37,3'ü yalnızca mezuniyet sonrasında ve %10,9'u hem fakülte hem de mezuniyet sonrası dönemde AİK eğitimi aldığını bildirmiştir. Ankara'da birinci basamak hekimleriyle yapılan çalışmada ise katılımcıların yalnızca %11,6'sının AİK eğitimi aldığı, bu kişilerin sadece birinin bu eğitimi tıp fakültesinde aldığı bildirilmiştir.[79] Koçoğlu'nun[80] 2021 yılında asistan hekimlerle yürüttüğü çalışmada, katılımcıların %41,8'inin AİK eğitimi aldığı tespit edilmiştir. Sert'in[81] 2021 yılında İzmir'de aile hekimliği uzmanlık eğitimi alan hekimler

üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada bu oran %69,3 olup, eğitim alanların %55'inin bu eğitimi tıp fakültesinde aldığı görülmüştür. Akpınar'ın[82] 2021 yılında Ankara'da hekimlerle gerçekleştirdiği çalışmada ise katılımcıların %85,7'si AİK eğitimi aldığını ve bu eğitimin %68,3 oranında tıp fakültesinde ders olarak verildiğini belirtmiştir. Türkyön'ün[83] 2021 yılında Isparta'da yaptığı çalışmada AİK eğitimi alanların oranı %75,2 olarak saptanmış, bu grubun %48,5'inin eğitimi tıp fakültesinde aldığı belirlenmiştir. Kocamaz'ın[84] 2020 yılında Zonguldak'ta araştırma görevlileriyle yürüttüğü çalışmada ise katılımcıların %64,1'inin AİK eğitimi aldığı, bu eğitimin %76,1 oranında tıp fakültelerinde sunulduğu tespit edilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında AİK eğitiminin zamanla özellikle tıp fakülteleri aracılığıyla yaygınlaştığını ancak meslek hayatı boyunca tüm hekimlere yeterli düzeyde ve mezuniyet sonrası olmak üzere sürekli biçimde sunulamadığı söylenebilir.

Bizim çalışmamızda birinci basamak hekimlerinin günlük NSAİİ reçeteleme alışkanlıkları incelendiğinde, katılımcıların %63,2'sinin günde 11 ve üzerinde NSAİİ reçetesi yazdığı saptanmıştır. Özellikle %22,6'sı günde 21 ve üzeri reçete düzenlediğini belirtmiştir. Bu bulgular, birinci basamak düzeyinde NSAİİ'lerin oldukça sık reçetelendiğini göstermektedir. Bouck ve arkadaşlarının[84] çalışmasında ise Kanada'da iki yıl boyunca ≥65 yaş hastaların kas-iskelet sistemi yakınmalarıyla yaptığı yaklaşık 2,4 milyon birinci basamak ziyareti değerlendirilmiş ve yalnızca %9,3'ünde NSAİİ reçete edildiği bildirilmiştir. Hekim başına reçeteleme oranı ise ortanca %11,0 (IQR: %6,7–16,7) olarak rapor edilmiştir. Bu oran günlük ortalama hasta sayısıyla ilişkilendirildiğinde, bir hekimin günde yaklaşık 1–2 NSAİİ reçetesi yazdığı öngörülebilir. Çalışmamızda elde edilen daha yüksek oranlar ile Kanada'daki düşük reçeteleme sıklığı arasındaki fark; hasta beklentileri, tedaviye yönelik kültürel eğilimler, reçetesiz NSAİİ erişimi gibi sağlık sistemine özgü uygulamalar, klinisyenin karar mekanizmaları ve ülkesel rehber farklılıkları ile açıklanabilir.

Bu araştırmada, birinci basamak hekimlerinin reçete ettiği NSAİİ etken maddeleri arasında ibuprofen %87,3, diklofenak %71,8 ve deksketoprofen %67,3 ile baskın rol oynamaktadır. Literatürde etken madde bazında benzer bir dağılımı veren çalışmalar sınırlı sayıda olsa da diğer ülkelerle kıyaslandığında:

Malezya'da ayaktan tedavi hizmeti alan 55.489 NSAİİ kullanıcısına dair ulusal veri analizinde, diklofenak %40,5 ve mefenamik asit %29,2 en sık reçete edilen NSAİİ'ler olurken ibuprofen sıralamada ilk iki ilaç arasında yer almamıştır.[85] İtalya'da gerçekleştirilen nüfus temelli başka bir analizde en çok reçete edilen etken maddeler arasında diklofenak, ketoprofen, nimesulid ve etorikoksib yer alırken ibuprofen daha düşük yüzdelerde kalmıştır.[86] Suudi Arabistan'da yapılan hastane temelli bir çalışmada NSAİİ'ler içinde diklofenak %61,2 ile en yüksek paya sahip olurken, ibuprofen %36,1 oranında reçetelendiği bildirilmiştir.[87] İtalya, Malezya ve Suudi Arabistan gibi ülkelerde diklofenak baskın tercih edilirken bizim çalışmamızda ibuprofen daha yüksek düzeyde yer almaktadır. Türkiye'de ibuprofen'in reçetesiz olarak temin edilebilmesi aslında reçete sayısını azaltıcı bir etki yapması beklenirken, çalışmamızda yüksek reçete oranı bildirilmiştir. Bu durum birinci basamak hekimlerinin ibuprofen'i ağrı ve ateş şikayetlerinde hızlı, etkili ve güvenli algısı ile ilk tercih olarak sıkça reçetelemeleri gibi faktörlerle açıklanabilir. Kültürel, sosyal, sağlık sisteminin farklılıkları ve hasta profili değişkenleri nedeniyle bizim çalışmamızda en sık reçete edilen NSAİİ çeşidi ibuprofen olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda en sık NSAİİ reçeteleme nedeni olarak kas ve iskelet sistemi ağrıları (%91,8), baş ağrısı (%75,5), diş ağrısı (%71,8) ve mens ağrısı (%69,1) takip etmektedir. Balabanlı'nın[88] tez çalışmasında en sık NSAİİ kullanma nedeni baş ağrısı (%76,7), kas-iskelet sistemi ağrıları (%43,1) ve diş ağrısı (%27,7) bulunmuştur. Benzer şekilde Coşkuner'in[89] tez araştırmasında baş ağrısı (%57,1), diğer kas-eklem ağrıları (%34,3) ve bel ağrısı (%29,5) ilk üç sıradadır. Kaya'nın[90] Pamukkale Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada ise en sık NSAİİ kullanımı baş ağrısı (%70,8), yorgunluk ve kas ağrıları (%26,0) ve diz-eklem ağrıları (%23,7) olarak sıralanmıştır. Bu çalışmalardan farklı olarak, bizim çalışmamızda en sık nedenin kas-iskelet sistemi ağrıları (%91,8) olması dikkat çekicidir. Bu farklılık, çalışmalarda değerlendirilen bireylerin sosyodemografik farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Söz konusu üç çalışmada hedef kitle, birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalar iken; bizim çalışmamız, doğrudan birinci basamakta görevli hekimlerin klinik kararlarını ve reçeteleme eğilimlerini yansıtmaktadır. Bu nedenle hasta bazlı semptom ifadesiyle hekim bazlı reçete kararı arasında yöntemsel farklar oluşması doğaldır.

Çalışmamızda birinci basamak hekimlerinin NSAİİ seçiminde Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) ilkelerine verdikleri önem sırasına göre en çok ön plana çıkan ilke güvenlik olmuş, katılımcıların %45,5'i güvenliği "en önemli" kriter olarak değerlendirmiştir. Bunu etkililik (%32,7), uygunluk (%29,1) ve maliyet (%14,5) takip etmiştir. İstanbul Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülen çalışmada ise hekimlerin AİK ilkelerine yönelik bilgi ve tutumları değerlendirilmiş ve güvenlik ile etkililik kriterlerinin öne çıktığı; ancak bu ilkelerin uygulamada yoğun hasta yükü ve yetersiz klinik farmakoterapi eğitimi gibi engeller nedeniyle tam anlamıyla hayata geçirilemediği belirtilmiştir. Türkiye genelinde 12 ilde aile sağlığı merkezleri ve devlet hastanelerinde görev yapan hekimlerle yapılan çok merkezli bir çalışmada, uzman hekim ve aile hekimlerinin kişisel ilaç (*P-drug*) listesi oluştururken özellikle maliyet ve güvenlik kriterlerini göz ardı ettiği saptanmıştır. Katılımcıların %42'si maliyet, %35'i ise güvenlik ilkesini aktif olarak değerlendirmediklerini ifade etmiştir.[92] Çalışmalar arasında kısmen benzerlik bulunmakla birlikte farklılıklar da dikkat çekmektedir. Bu farkların oluşmasında; çalışma yapılan kurumların hizmet düzeyi (birinci basamak, ikinci ve üçüncü basamak), hekimlerin mesleki deneyimi, hizmet sunulan populasyonunun özellikleri ve hekimlerin maruz kaldığı eğitim içerikleri ile hasta yükü gibi faktörler etkili olabilir.

Çalışmamızda birinci basamak hekimlerinin NSAİİ'lerin genel özelliklerine yönelik bilgi düzeyleri değerlendirilmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%94,5), NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkileri konusunda doğru bilgiye sahip olmakla birlikte NSAİİ'lerin kimyasal sınıflandırılması (%47,3) ve farmakokinetik özellikleri (%42,7) gibi daha detaylı farmakolojik konularda bilgi düzeylerinin daha düşük olması bu alanlardaki farkındalığın artırılması gerektiğini gösterebilir. NSAİİ'lerin etki sürelerine göre sınıflandırılması yönündeki yanlış ifadeye yalnızca %16,4'lük bir kesim "yanlış" cevabını vermiştir. Bu durum, literatürde geçerli olmayan bir bilginin yüksek oranda doğru kabul edildiğini ve bu konuda önemli bir bilgi eksikliği olduğunu ortaya koymaktadır. Literatür taramasında NSAİİ'lerin genel farmakolojik özelliklerine yönelik hekimlerin bilgi düzeyini ölçen benzer nitelikte bir çalışmaya tarafımızca ulaşılamamıştır. Bu konuyla ilgili yapılan araştırmaların sınırlı olduğunu ve gelecekte bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda hekimlerin NSAİİ'lerin sistemik yan etkileri konusundaki bilgi düzeyleri değerlendirildiğinde, en yüksek doğru yanıt oranının (%96,4) gastrointestinal yan etkilerle ilişkili ifadeye verildiği, renal (%91,8) ve kardiyovasküler (%71,8) etkilerle ilgili bilgi düzeyinin ise görece daha düşük olduğu saptanmıştır. Tinnitus ve işitme kaybı gibi daha az bilinen nadir bir sistemik etki hakkında doğru bilgiye sahip olanların oranı sadece %37,3 olup, katılımcıların yarısından fazlası (%50,9) bu konu hakkında bilgi sahibi olmadığını belirtmiştir. Tayland'da Phueanpinit ve arkadaşlarının[93] ortopedi uzman hekimlerle yürüttüğü bir çalışmada, hekimlerin %75'i NSAİİ'lerin yan etkileri hakkında hastaları bilgilendirdiklerini belirtmiş; ancak bu bilgilendirmenin çoğunlukla gastrointestinal sistemle sınırlı kaldığı, renal ve kardiyovasküler etkilerle ilgili bilgilendirme oranlarının sırasıyla yalnızca %36 ve %30 olduğu saptanmıştır. Zaman kısıtı, hasta kaygısı gibi faktörlerin bu konuda iletişim engeli oluşturduğu da vurgulanmıştır. Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde hekimlerin gastrointestinal, renal ve kardiyovasküler yan etkiler konusunda temel bilgiye sahip olsalar da özellikle renal ve kardiyovasküler yan etkiler hakkında bilgilendirmeyi hasta iletişimine yansıtmakta eksiklikler yaşadığı söylenebilir. Özellikle bilgi düzeyinin en düşük olduğu nadir yan etkiler konusunda farkındalık artırıcı eğitim programlarının yaygınlaştırılması önerilebilir. Ayrıca literatürde, hekimlerin NSAİİ'lerin tüm sistemik etkilerini kapsayacak şekilde bilgi düzeylerini ölçen çalışmaların sayısı sınırlıdır. Mevcut çalışmaların çoğunun sağlık kuruluşlarına başvuran hastalar veya genel toplum üzerinden yürütüldüğü görülmektedir. Bu nedenle doğrudan hekimlere yönelik yapılacak daha fazla nicel araştırma; eksik kalan alanların belirlenmesi, bilgi açıklarının giderilmesi ve hedefe yönelik eğitim programlarının planlanması açısından önemli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda, birinci basamakta görev yapan hekimlerin NSAİİ'lerin diğer ilaçlarla olan etkileşimlerine yönelik bilgi düzeyleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, hekimlerin en yüksek oranda doğru yanıt verdiği ifade (%78,2); NSAİİ'lerin oral antikoagülanların etkisini artırarak kanama riskini artırabileceği bilgisidir. Bu durum, antikoagülanlar gibi sık reçete edilen ve etkileşimi klinik açıdan ciddi sonuçlara yol açabilecek ilaçlara yönelik farkındalığın daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşılık hekimlerin en düşük oranda doğru yanıt verdiği ifade (%26,4); oral hipoglisemiklerle etkileşim üzerine olmuştur. Bu önerme için aynı zamanda en yüksek

“bilmiyorum” yanıtı da alınmıştır (%59,1). Benzer şekilde NSAİİ’lerin fenitoin düzeyini artırabileceği bilgisinin de düşük doğru yanıt oranına (%36,4) sahip olduğu görülmüştür. NSAİİ’lerin antiepileptikler veya diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlarla olası etkileşimlerinin birinci basamak hekimleri tarafından yeterince bilinmediğini gösterebilir. Bu sonuçlar doğrultusunda NSAİİ-ilaç etkileşimlerinin bazı klinik senaryolarda yeterince dikkate alınmadığı, özellikle daha az bilinen ya da birinci basamak sağlık kuruluşunda daha az karşılaşılan ilaç gruplarındaki etkileşimlere yönelik bilgi eksikliğinin bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, olası yan etkilerin önlenmesi açısından risk teşkil edebileceğinden, hedefe yönelik eğitimlerin planlanması ve etkileşim bilgisine ilişkin farkındalığın artırılması önemlidir. Literatür taramamızda, NSAİİ’lerin farklı ilaç gruplarıyla etkileşimlerine yönelik doğrudan hekimlerin bilgi düzeyini ölçen özgün bir anket çalışmasına rastlanmamıştır. Bu durum alandaki veri eksikliğini ve bu konuda yapılacak yeni araştırmaların gerekliliğinin olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda, hekimlerin nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ kullanımına ilişkin bilgi düzeyleri değerlendirilmiş; özellikle özel hasta gruplarında doğru tedavi yaklaşımı gösteren önermelere verdikleri yanıtlar analiz edilmiştir. Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (örneğin peptik ülser, gastropati) gastroprotektif ajanlarla birlikte NSAİİ kullanımı gerektiğini belirten önermeye, katılımcıların %88,2’si doğru yanıt vererek yüksek bilgi düzeyi sergilemiştir. Çalışmamızdaki birinci basamak hekimlerin gastrointestinal sistemle ilişkili NSAİİ riskleri konusunda farkındalıklarının yüksek olduğunu söylenebilir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda NSAİİ kullanımının geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini artırabileceği yönündeki önerme ise %81,8 oranında doğru yanıtlanmıştır. Hekimlerin, böbrek riskli hastalarda NSAİİ kullanımına ilişkin bilgi düzeyinin yüksek olduğu söylenebilir. Ancak astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınılması gerektiğini belirten önerme, güncel literatüre göre yanlıştır. Bu önerme için yalnızca %25,5 katılımcı “yanlış” seçeneğini işaretlemiş ve doğru bilgiye sahip olduğu kabul edilmiştir. Hekimlerin önemli bir kısmının astımlı hastalarda COX-2 selektif NSAİİ’lerin tercih edilebilirliği konusundaki bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu ve bilgi karmaşası yaşandığı düşünülebilir. Benzer şekilde, COX-2 selektif NSAİİ’lerin (örneğin selekoksib) gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalığını kötüleştirme riskinin daha fazla olduğunu ifade eden önerme

de güncel literatüre göre yanlıştır. Bu önermeye "yanlış" yanıt verenlerin oranı %38,2 olup bu grup doğru bilgiye sahip kabul edilmiştir. Bu durum, COX-2 selektif NSAİİ'lerin güvenlik profili konusunda kafa karışıklığı olduğunu, özellikle astım ve gastrointestinal toksisiteye dair risklerin yanlış algılandığını düşündürmektedir. ABD'de Chey ve arkadaşlarının[94] yürüttüğü birinci basamak hekimlerine yönelik çalışmada, hekimlerin %94'ü COX-2 selektif NSAİİ'lerin non-selektif ajanlara kıyasla daha düşük gastrointestinal yan etki riski taşıdığını bildirmiştir. Bu oran, çalışmamızda benzer bilgiyi içeren güncel litaretüre göre yanlış kurgulanmış önermeye "yanlış" yanıtını veren ve dolayısıyla konu hakkında bilgi sahibi kabul edilen %38,2'lik katılımcı oranına göre oldukça yüksektir. Bu farkın; önerme kurgumuzun yalnızca gastrointestinal toksisiteyi değil, aynı zamanda astım hastalarını da içermesi nedeniyle bilgi odağının dağılmış olmasından ya da önerme yapısının olumsuz ifadelendirilmiş olması sebebiyle dikkat eksikliğiyle yanlış yanıtın fark edilmemesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Yüksek gastrointestinal risk taşıyan hastalarda COX-2 selektif NSAİİ ve proton pompa inhibitörü (PPI) kombinasyonu önerilmesi gerektiğini bilen hekim oranı yaklaşık %50 civarında bulunmuştur.[94] Bizim çalışmamızda ise benzer hasta grubuna ilişkin önerme için %88,2 oranında doğru yanıt verilmiştir. Bununla birlikte ülke farkı, eğitim müfredatları ve klinik rehber erişimi gibi etkenler de bu bilgi düzeyi farkını açıklayabilir. Literatür taramamızda, NSAİİ'lerin farklı hasta gruplarındaki kullanımı konusunda önerme bazlı bilgi düzeyini doğrudan hekimlere yönelik ölçen özgün bir anket çalışmasına rastlanmamıştır. Literatürdeki diğer çalışmaların çoğunlukla genel toplumu veya hastaları hedeflemesi, hekimlerin bilgi düzeyini ölçmeye yönelik araştırmaların sınırlı olması ve bu alandaki veri eksikliği yapılacak yeni araştırmaların gerekliliğini ortaya koyduğu söylenebilir.

Çalışmamızda, NSAİİ'lerin yarı ömürlerine göre kısa (<2 saat) ve uzun (>2 saat) etkili olarak sınıflandırılabileceği ifadesi güncel literatüre göre hatalı bir önerme olup, bu önermeye "yanlış" yanıtını veren katılımcılar doğru bilgiye sahip olduğu kabul edilmiştir. Katılımcıların yaş gruplarına göre bu doğru bilgiye sahip olma oranları anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir (p=0,013). Bu bilgiye en yüksek oranda sahip olan grup ≥43 yaş grubu olurken (%44,4), 31 yaş altı gruptaki katılımcıların tamamı önerme içeriğini doğru/bilmiyorum şeklinde yanıtlayarak bu konu hakkında hatalı bilgiye sahip kabul edilmiştir. Bu durum, mesleki deneyimle birlikte farmakolojik bilginin pekiştiğini ve klinik

pratikte karşılaşılan ilaç sınıflamaları ile ilgili bilgi düzeyinin yaşla artabileceğini düşündürmektedir. NSAİİ'lerin yarı ömürlerine yönelik bilgi düzeyini yaş gruplarına göre değerlendiren çalışmaya literatür taramamızda rastlanmamış olması çalışmamızın özgün katkısını ortaya koymaktadır.

NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerine ilişkin bilgi düzeyi ile yaş grupları arasında anlamlı fark yalnızca "NSAİİ'ler dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir" ifadesine verilen yanıtlarda gözlenmiştir (p=0,033). Bu önerme için "doğru" yanıt verenlerin oranı en yüksek ≥43 yaş grubunda (%28,3), en düşük ise 32–36 yaş grubunda (%21,7) saptanmıştır. Bu bulgu, hekimin yaşı arttıkça gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkilerin farkındalığının yükseldiğini düşündürmektedir. Filistin'de sağlık fakültesi öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada NSAİİ yan etkileri bilgisi yaşla birlikte anlamlı olarak artmakta olduğu (p <0,001) saptanmıştır.[95] Bu paralellik, genç hekimlerin NSAİİ yan etki bilgi açısından eğitime ihtiyaç duydukları söylenebilir.

Çalışmamızda, NSAİİ'lerin tinnitus ve işitme kaybına yol açabileceğine dair bilgi düzeyinin hizmet yılına göre anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır (p=0,049). Bu yan etkiyi doğru bilenlerin oranı meslekte ≤3 yıl hizmet süresine sahip hekimlerde %36,5 iken, ≥16 yıl hizmet süresine sahip hekimlerde %9,8 olarak bulunmuştur. Bu durum, mesleğe yeni başlayan hekimlerin eğitim döneminde edindikleri teorik bilgilerinin daha taze olmasıyla ilişkili olabilir. Klinik pratiğin ilerleyen dönemlerinde birinci basamakta bu yan etkiyle karşılaşma sıklığının düşüklüğü, bilgilerin zamanla unutulmasına yol açmış olabilir. Literatürde bu konuyu hizmet yılı bağlamında değerlendiren özgün bir çalışmaya tarafımızca ulaşılamamıştır. Çalışmamızın alana katkı sağlayan özgün yönlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

Katılımcıların "Altında yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir" önerisine verdikleri yanıtlar unvan gruplarına göre anlamlı fark göstermiştir (*p*=0,038). Unvan grupları kendi içinde değerlendirildiğinde bu önerme hakkında en yüksek doğru yanıtlama oranı pratisyen hekimlerde %77,9 (60/77) saptanmıştır. Bunu aile hekimliği uzmanları %76,9 (10/13) izlerken, en düşük doğru yanıtlama oranı SAHU grubunda %50 (10/20) görülmüştür. SAHU grubunda bu önerme ile ilgili bilgi eksikliği dikkati çekmektedir,

henüz saha deneyiminin erken aşamalarında olmaları ve günlük pratikte astım hastalarına yönelik gözlem eksikliği ile ilişkili olabilir. “NSAİİ’ler tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir.” ifadesine verilen yanıtlar unvan gruplarına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,036). Bu önerme içeriğini doğru olarak yanıtlayanların, unvan grubu içindeki oranları: Pratisyen hekimlerin %32,5’i (25/77), aile hekimliği uzmanlarının %69,2’si (9/13), SAHU’ların ise %35,0’i (7/20). Uzmanlık süreci boyunca klinik vaka karşılaşma çeşitliliği, bilgi güncelliği veya eğitimsel farklarla edinilen klinik deneyimlerin sistemik yan etkiler konusundaki farkındalığı artırabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan pratisyen hekimler ve sözleşmeli asistanlarda bu bilgi düzeyinin daha düşük seyretmesi, mezuniyet sonrası eğitimlerde bu konuya yeterince odaklanılmamasından ya da klinik karşılaşma sıklığının düşüklüğünden kaynaklanıyor olabilir.

NSAİİ’lerin antasitlerle olan etkileşimine ilişkin önermeye verilen yanıtlar, yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (*p = 0,000*). Antasitlerin, NSAİİ emilimini yavaşlatabileceğine dair bilginin yalnızca hem genç hem de tecrübeli gruplarda nispeten yüksek olduğunu, orta yaş gruplarda ise bu bilginin daha düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Teorik bilgiler tıp fakültesi sonrası erken dönemde henüz tazeyken ve ileri yaşlarda tecrübeye dayalı öğrenmeyle pekişirken, orta yaş grubunda bu bilgiler zamanla unutulabilir; bu nedenle belirli aralıklarla bilgi güncellenmesine ihtiyaç duyulabilir çıkarımı yapabiliriz. Literatürde, NSAİİ’lerin antasitlerle etkileşimine dair hekimlerin bilgi düzeyini yaş grubu bazında ölçen nicel bir çalışma tarafımızca bulunamamıştır. Çalışmanızın bu konu alanında özgün veri sağladığı söylenebilir.

“Oral antikoagülanların etkisini artırır ve kanama riskini yükseltir” önermesi hizmet yılına göre yanıt dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,012). En yüksek doğru yanıt oranı, 9–15 yıl hizmet süresine sahip hekimlerde saptanmıştır (%31,4), bunu ≥16 yıl (%25,6) ve ≤3 yıl (%24,4) grupları izlemiştir. En düşük doğru yanıtlama oranı ise 4–8 yıl hizmet süresine sahip grupta bulunmuştur (%18,6). ‘‘Antasitler emilimlerini yavaşlatır” önermesine verilen doğru yanıt oranı da hizmet yılına göre anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,005). En yüksek doğru yanıtlama oranı, ≤3 yıl hizmet süresi olanlarda %30,2 ve ≥16 yıl olanlarda %31,7 olarak belirlenmiştir. Diğer gruplarda bu oran daha düşüktür: 4–8 yıl

%22,2 ve 9–15 yıl %15,9. Teorik bilgilerin mesleğe yeni başlandığında taze olduğunu, ileri yıllarda ise deneyimle pekiştiğini; ancak orta hizmet süresine sahip hekimlerde bu bilginin kısmen unutulabileceği düşünülebilir. Literatür taraması sonucunda, bu iki önerme özelinde hizmet yılına göre bilgi düzeyini karşılaştıran benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan elde edilen bulgular literatüre katkı sağlayacak niteliktedir.

"Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini artırır" önermesine verilen doğru yanıtlar unvan grupları arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,034). Bu önerme açısından en yüksek doğru yanıtlama oranı aile hekimliği uzmanlarında %100,0 (13 kişiden 13'ü) olarak belirlenmiş olup bu grubu SAHU %80,0 (20 kişiden 16'sı) ve pratisyen hekimler %67,5 (77 kişiden 52'si) izlemiştir. Bu durum, uzman hekimlerin almış oldukları ileri düzey eğitim ile birlikte kronik hastalıkların yönetimine ilişkin daha fazla klinik deneyim edinmelerine ve bu hasta profilleriyle daha sık karşılaşmalarına bağlı olarak açıklanabilir.

Çalışmamızda gastroduodenal hastalık riski yüksek bireylerde gastroprotektif ajan kullanımına yönelik bilgi düzeyi, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,037). Doğru bilgiye sahip olma oranı kadın hekimlerde %50,5 (n=49), erkek hekimlerde ise %49,5 (n=48) olarak bulunmuştur. Ancak yanlış veya "bilmiyorum" yanıtı verme eğilimi erkeklerde daha yüksek olup bu yanıtların %84,6'sı erkek hekimler tarafından verilmiştir. Erkek hekimlerde konuya ilişkin bilgi eksikliği ya da kararsızlığın daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir. Cinsiyete bağlı farklılıkların nedenleri ileride yapılacak çalışmalarda daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Literatür taramamızda hekimlerin belirli hasta gruplarında NSAİİ bilgi düzeyini önerme bazlı ölçen nicel özgün bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu durum, ilgili alandaki araştırma ihtiyacını göstermektedir.

Çalışmamızda "COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır" şeklindeki güncel litaretüre göre yanlış olan önermeye "yanlış" olarak yanıt verip bu konu hakkında doğru bilgiye sahip kabul edilen hekimler, yaş arttıkça doğru yanıt oranının da artmasıyla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

(p=0,019). Bu önerme için doğru bilgiye sahip olanların oranı; ≤31 yaş grubunda %11,9 (n=5), 32–36 yaş grubunda %26,2 (n=11), 37–42 yaş grubunda %21,4 (n=9) ve ≥43 yaş grubunda %40,5 (n=17) olarak saptanmıştır. İleri yaştaki hekimlerin bu konudaki bilgi düzeylerinin daha yüksek olması; mesleki deneyim birikimi, pratikte karşılaşılan hasta çeşitliliği ve zamanla kazanılan klinik farkındalığın artması ile ilişkili olabilir. Bu konuya ilişkin literatür taramamızda, COX-2 selektif NSAİİ'lerin özellikle gastroduodenal toksisite ve astım üzerindeki etkileri hakkında hekimlerin bilgi düzeylerini yaş grubu özelinde değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu eksiklik, çalışmamızın bu alandaki özgün katkısını vurgulamakta ve dikkat çekici bir boşluğu doldurmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmamız, Kocaeli ili İzmit ilçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde görev yapan hekimlerin nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) hakkındaki yan etki bilgi düzeyleri ile NSAİİ seçimindeki tutumlarını değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmada, birinci basamak hekimlerinin NSAİİ kullanımına ilişkin bilgi ve tutumlarının sosyodemografik özellikler ve mesleki deneyim ile ilişkisi incelenip elde edilen veriler bu alanda bölgesel düzeyde gerçekleştirilen sınırlı sayıdaki kapsamlı çalışmaya katkı sağlayacak şekilde sunulmuştur.

Araştırma sonunda, hekimlerin NSAİİ'lere ilişkin bilgi düzeyinin heterojen olduğu görüldü. Genel özelliklerde "analjezik–antiinflamatuvar etki" bilgisi yüksekti (%94,5), ancak farmakolojiye yönelik maddelerde belirgin bilgi eksikliği vardı: yarı ömür sınıflaması güncel litaretüre göre yanlış hazırlanmıştı bu önermeye ''yanlış'' cevap yalnızca %16,4 oranında verildi; "kimyasal sınıflama" ve "emilim/dağılım" önermelerinde doğru yanıt sırasıyla %47,3 ve %42,7 oranında kaldı.

Sistemik yan etkilere ilişkin farkındalık, sık görülen ve hekimlerce görece daha iyi bilinen risklerde yüksekti: gastrointestinal sistem kanama/ülser (%96,4), renal etkiler (%91,8) ve ürtiker/anjiyoödem gibi alerjik reaksiyonlar (%89,1) büyük oranda doğru bilinirken; tinnitus/işitme kaybı bilgisi düşüktü (%37,3 doğru; %50,9 bilmiyorum).

NSAİİ–ilaç etkileşimlerinde bilgi düzeyi daha değişkendi: oral antikoagülanlarla kanama riskinin arttığı %78,2 oranında doğru bilinmesine karşın; oral hipoglisemiklerin etkisi artırdığı (%26,4), fenitoin düzeyi artırdığı (%36,4), lityum atılımını azalttığı (%39,0) ve metotreksat klerensini azalttığı (%39,1) ile ilgili önermelerde doğru yanıt oranları düşük; "bilmiyorum" yanıtları yüksekti (çoğunda>%55). Glukokortikoidlerle birlikte kullanımda GİS toksisite artışı %73,6 oranında doğru bilindi.

Belirli hasta gruplarına ilişkin karar maddelerinde, GİS yüksek riskte gastroproteksiyon (%88,2), kardiyovasküler risk artmış hastada kısıtlama (%77,3) ve KBH/diüretik kullananlarda böbrek yetmezliği riski (%81,8) doğru bilinirken; astımda COX-2 selektif NSAİİ kaçınılmalı biçimindeki güncel liatretüre göre yanlış önerme ancak %25,5 oranında yanlış olarak işaretlendi. Benzer biçimde, "COX-2 selektiflerin non-selektiflere göre GİS/kanama/astım riskinin daha fazla olduğu" biçimindeki güncel litaretüre göre yanlış

ifade, doğru şekilde %38,2 oranında tanınabildi (katılımcıların %40,9'u "doğru", %20,9 "bilmiyorum" yanıtını verdi).

Özetle; katılımcılar, gastrointestinal sistem kanama/ülser, renal yan etkiler ve alerjik reaksiyonlar gibi birinci basamakta sık karşılaşılan ve klinik pratiğe doğrudan yansıyan sistemik yan etkiler konusunda yüksek düzeyde farkındalık sergilemiştir. Buna karşılık, tinnitus/işitme kaybı gibi daha az görülen sistemik yan etkilerde bilgi düzeyinin düşük olduğu ve "bilmiyorum" yanıtlarının yüksek oranda verildiği tespit edilmiştir. Bu durum, nadir fakat klinik açıdan önemli yan etkilerin de eğitim içeriklerine dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir.

NSAİİ'lerin ilaç etkileşimleri açısından bakıldığında, birinci basamakta sık reçete edilen ve etkileşim riski bilinen ilaçlar (örneğin oral antikoagülanlar) hakkında doğru bilgi oranı yüksek iken, daha az karşılaşılan ilaçlar (örneğin oral hipoglisemikler, fenitoin, lityum, metotreksat) ile olan etkileşimlerde bilgi düzeyinin belirgin şekilde düşük olduğu görülmüştür. Bu nedenle, birinci basamak hekimlerine yönelik eğitim programlarında sahada sık karşılaşılan etkileşimler kadar nadir fakat klinik açıdan kritik olabilecek etkileşimlerin de vurgulanması yararlı olacaktır.

Özel hasta gruplarına yönelik NSAİİ kullanımında da benzer bir durum gözlenmiş; birinci basamakta bu tür hastalarla karşılaşma sıklığı nispeten düşük olmakla birlikte kronik hastalıkları olan bireylerin aile hekimleri tarafından takip edildiği ve zaman zaman NSAİİ reçete edilmesinin kaçınılmaz olabildiği dikkate alındığında bu gruplara yönelik yan etki farkındalığının artırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Çalışmada, güncel litaretüre göre yanlış olarak kurgulanan önermeleri doğru şekilde ayırt etme oranının düşük olduğu, dolayısıyla hekimlerin bu önermelerde bilgi eksikliği veya dikkat eksikliği kaynaklı yanılgılar yaşayabildiği görülmüştür. Bu bulgu, eleştirel değerlendirme becerilerini ve kanıta dayalı güncel bilgiye erişimi güçlendirecek eğitim programlarının önemini ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada hekimlerin NSAİİ'lere ilişkin bilgi düzeyi; cinsiyet, yaş, unvan ve hizmet yılına göre anlamlı farklılıklar göstermiştir.

Cinsiyet: Gastroduodenal hastalık riski yüksek olgularda gastroprotektif ajan kullanımı konusunda kadın hekimlerin doğru yanıt oranı %96,1 iken, erkek hekimlerde bu oran

%81,4'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup yüksek riskli hastaya yaklaşımda kadın hekimlerin koruyucu stratejileri daha sık benimsediğini göstermektedir.

Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde bazı konularda bilgi düzeylerinde anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. NSAİİ'lerin gastrointestinal yan etkileri (dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyon) konusundaki doğru bilgi oranı, ≤31 yaş grubunda %27,4 iken 32–36 yaş grubunda %21,7, 37–42 yaş grubunda %22,6 ve ≥43 yaş grubunda %28,3 olarak bulunmuş; yaş ilerledikçe doğru bilgi oranında hafif bir artış olduğu görülmektedir. "NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir" şeklindeki bilimsel olarak yanlış önermede doğru bilgiye sahip olanların (yani 'yanlış' yanıt verenlerin) oranı ≥43 yaş grubunda %44,4 ile en yüksek düzeyde iken, ≤31 yaş grubunda bu oran %0'dır. Benzer şekilde "COX-2 selektif NSAİİ'ler GİS toksisite, kanama ve astım riskini artırır" biçimindeki bilimsel olarak yanlış önermede de doğru bilgi oranı yaş ilerledikçe artmış; 31 yaş ve altı grupta %11,9 iken 43 yaş ve üzerindekilerde %40,5'e ulaşmıştır. Buna karşın, antasitlerle birlikte kullanımda emilimin etkilenmesi konusundaki doğru bilgi oranı, ≤31 yaş grubunda ve ≥43 yaş grubunda %34,9 ile en yüksek seviyede bulunurken, 32–36 yaş grubunda %19,0 ve 37–42 yaş grubunda %11,2 ile belirgin şekilde daha düşük saptanmıştır. Bazı temel farmakolojik bilgilerin genç hekimlerde daha taze olduğunu ve klinik deneyimle birlikte yanlış bilinen bazı bilgilerin zamanla düzeltilebildiğini göstermektedir.

Unvan: Glukokortikoidlerle eşzamanlı NSAİİ kullanımında gastrointestinal toksisite riskinin arttığı bilgisi, unvan grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Doğru yanıt oranı aile hekimliği uzmanlarında %100, sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanlarında %80,0 ve pratisyen hekimlerde %67,5 olarak bulunmuştur. Astımı olan hastada NSAİİ'nin bronkospazma yol açabileceği bilgisi aile hekimliği uzmanlarında 10/13 (%76,9), pratisyen hekimlerde 60/77 (%77,9), sözleşmeli aile hekimi eğitimi asistanlarda 10/20 (%50,0) düzeyinde doğruydu. NSAİİ'lere bağlı tinnitus/işitme kaybı konusunda doğru yanıt oranları ise aile hekimliği uzmanlarında 9/13 (%69,2), pratisyen hekimlerde 25/77 (%32,5) ve sözleşmeli aile hekimi eğitimi asistanlarda 7/20 (%35,0). Nadir fakat klinik açıdan önemli yan etkilerde unvan temelli bilgi farklılıklarının varlığını ve güçlendirilmesi gereken alanları açıkça göstermektedir. Birinci basamak için hedefli ve unvan duyarlı eğitimler planlanmalı; özellikle asistan ve pratisyen gruplara NSAİİ–ilaç etkileşimleri ve daha az bilinen NSAİİ yan etkiler

başlıklarında kısa karar destek materyalleri (akış şeması, cep rehberi) sağlanmalıdır. Ayrıca oranlar unvan gruplarının farklı büyüklükte olduğunu (örneğin pratisyenlerin sayısal üstünlüğü) akılda tutarak grup içi yüzdelere dayalı izlemler düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Hizmet yılı değişkenine göre üç önerme anlamlı bulunmuştur. "Oral antikoagülanların etkisini artırır ve kanama riskini artırır" bilgisi, ≤3 yıl hizmet süresine sahip hekimlerde %24,4, 4–8 yıl grubunda %18,6, 9–15 yıl grubunda %31,4 ve ≥16 yıl grubunda %25,6 oranında doğru olarak yanıtlanmıştır. "Antasitler emilimlerini yavaşlatır" bilgisi, ≤3 yıl grubunda %30,2, 4–8 yıl grubunda %22,2, 9–15 yıl grubunda %15,9 ve ≥16 yıl grubunda %31,7 oranında doğru bilinmiştir. "Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir" bilgisi ise ≤3 yıl grubunda %36,6, 4–8 yıl grubunda %22,0, 9–15 yıl grubunda %31,7 ve ≥16 yıl grubunda %9,8 oranında doğru yanıtlanmıştır. Bazı yan etkiler ve ilaç etkileşimleri konusundaki bilgi düzeyinin hizmet yılına göre değişebildiğini göstermektedir. Özellikle erken kariyer (≤3 yıl) ve orta dönem (9–15 yıl) gruplarında bazı başlıklarda doğru bilgi oranlarının görece daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu dağılım bilgi tazeliği etkisi ile klinik deneyimin belirli aralıklarda optimum bileşimine işaret ediyor olabilir. Hedefe yönelik eğitim programlarının özellikle bilgi düzeyi düşük gruplara odaklanarak hizmet yılı gözetmeksizin düzenli aralıklarla planlanması ve güncel literatür bilgisinin erişilebilirliğinin artırılması önerilmektedir.

Genel olarak, GİS kanama, ülser ve renal toksisite gibi sık karşılaşılan ve klinik pratiğe doğrudan yansıyan riskler geniş ölçüde doğru bilinmekte; buna karşın tinnitus, işitme kaybı gibi daha nadir sistemik etkiler ile metotreksat, lityum, fenitoin, oral hipoglisemikler gibi görece daha az karşılaşılan etkileşimler alanında bilgi açıkları belirgindir. Özel hasta grupları (örneğin astım, yüksek GİS/KVS riski, KBH) için bazı kritik karar maddelerinde farkındalık yüksek olsa da (örneğin yüksek GİS riskinde gastroproteksiyon), yanlış kurgulanmış ifadeyi ayırt etme gerektiren sorularda doğru yanıta ulaşma oranları düşebilmektedir. Bu durum salt bilgi eksikliğinin yanı sıra dikkat ve yorumsama boyutuna da işaret etmektedir.

Araştırma bulguları doğrultusunda, unvan ve hizmet yılına göre farklılık gösteren bilgi boşluklarının giderilmesi amacıyla tabakalı eğitim programlarının uygulanması

önerilmektedir. Aile hekimliği uzmanları ile pratisyen hekimler ve asistan hekimler için içerik düzeyi farklılaştırılmış, vaka temelli ve kısa modüler eğitim oturumlarının planlanması uygun olacaktır. Eğitimlerde, gastrointestinal ve renal yan etkiler gibi sık bilinen risklerin yanı sıra, bronkokonstriksiyon, astım alevlenmesi ve tinnitus, ototoksisite gibi daha az bilinen yan etkiler ayrıca vurgulanmalıdır. Bunun yanı sıra, lityum, metotreksat, fenitoin ve oral hipoglisemiklerle olan etkileşimler ile antikoagülanlarla kanama riskinin artması ve antasitlerle emilim etkilenmesi gibi konular pratik örneklerle desteklenmelidir.

COX-2 selektivitesi ve risk profili ile ilgili kavramsal yanlış anlamaları gidermeye yönelik, "yanlış ve doğruyu ayırt etme" temelli kısa egzersizler ve kontrol listelerinin hazırlanması, özellikle erken kariyer dönemindeki hekimler için yararlı olacaktır. Bu kapsamda mini sınavlar ve geri bildirimli mikroöğrenme paketleri ile bilginin pekiştirilmesi sağlanmalıdır. Ayrıca aile hekimliği bilgi yönetim sistemlerine (e-reçete, e-Sağlık vb.) NSAİİ reçetelenmesi sırasında risk uyarılarının (örneğin "antikoagülan + NSAİİ → kanama riski; gastroproteksiyon düşün") entegre edilmesi ve kısa algoritma kartları ile P-ilaç (*personal drug*) listelerinin aile sağlığı merkezlerine yerleştirilmesi faydalı olabilir.

Bilgi güncelliğinin sağlanabilmesi için, özellikle farmakokinetik ayrıntılar (örneğin antasit–emilim ilişkisi) ve yeni kanıtların paylaşılması amacıyla yıllık bilgi güncelleme oturumlarının düzenlenmesi önem taşımaktadır. Erken ve orta dönem hizmet yılına sahip hekimler bu eğitimlerde önceliklendirilebilir. Özel hasta grupları (astım, yüksek gastrointestinal/kardiyovasküler risk, kronik böbrek hastalığı vb.) için "hızlı karar" rehberlerini hazırlanabilir. Hasta görünürlüğü düşük olsa dahi kronik hastalık takibi sırasında NSAİİ gereksinimi ortaya çıktığında doğru klinik yaklaşımın hatırlatılmasını sağlayarak hasta güvenliğini artıracaktır.

Akılcı İlaç Kullanımı (AİK) eğitiminin tüm hekim gruplarında yaygınlaştırılması ve bu eğitimin sürekliliğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Mezuniyet öncesi ve sonrası dönemde düzenli aralıklarla tekrarlanan AİK eğitimleri hem sık karşılaşılan hem de daha az bilinen yan etkiler ve ilaç etkileşimleri konularında farkındalığın korunmasına, klinik uygulamalarda hata riskinin azaltılmasına ve hasta güvenliğinin artırılmasına katkı sağlayacaktır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Kocaeli ili İzmit ilçesinde birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan hekimlerin nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ) yan etkilerine ilişkin bilgi düzeyleri ile NSAİİ seçimindeki tutumlarının değerlendirilmesi; ayrıca bu değişkenlerin sosyodemografik özellikler ve mesleki deneyim ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu kesitsel anket çalışması, 01.11.2024–31.01.2025 tarihleri arasında Kocaeli ili İzmit ilçesindeki birinci basamak sağlık kuruluşlarında görev yapan 110 hekim ile yürütülmüştür. Literatür taramasıyla hazırlanmış, standart ölçek içermeyen anket 13 sorudan oluşmuştur. İlk 9 soru sosyodemografik ve mesleki özellikler ile NSAİİ reçeteleme alışkanlıklarını, son 4 soru ise NSAİİ bilgi düzeyi ve yan etki farkındalığını değerlendiren 4 ana başlık altında toplanmış 31 önermeyi kapsamaktadır. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, nümerik değişkenler frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerde gruplar arası fark Fisher's Exact, Yates ve Monte Carlo kikare testleri ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada, cinsiyet dağılımı erkek %53,6, kadın %46,4 oranında bulunmuştur. Katılımcıların %70,0'ı pratisyen hekim, %18,2'si sözleşmeli aile hekimliği uzmanlık eğitimi asistanı, %11,8'i aile hekimliği uzmanıdır. Akılcı ilaç kullanımı (AİK) eğitimi alanların oranı %81,8 olup, yalnızca mezuniyet sonrası eğitim alanlar %37,3 ile en yüksek grubu oluşturmuştur.

En sık reçete edilen NSAİİ etken maddesi ibuprofen (%87,3) olarak saptanmıştır. Klinik kullanım nedenleri arasında ilk sırada kas-iskelet sistemi ağrısı (%91,8) yer almıştır. NSAİİ seçiminde AİK ilkelerinden en çok güvenlik (%45,5) ilkesi öncelikli olarak belirtilmiştir.

Genel özellikler açısından, katılımcıların büyük çoğunluğu NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antienflamatuvar özelliklere sahip olduğunu (%94,5) doğru olarak bilmiştir. Yarı ömürlerine göre sınıflandırma önerisi güncel literatüre göre yanlış kurgulanarak sorulmuş olup doğru şekilde bilenlerin oranı %16,4'tür.

Seçici olmayan NSAİİ'lerin sistemik yan etkilerinde dispepsi ve gastrointestinal kanama riski (%96,4) ile ürtiker ve anafilaksiye yol açabilen alerjik reaksiyonlar (%89,1) yüksek

oranda doğru olarak belirtilmiştir. İşitme kaybı ve tinnitus riski konusunda bilgi düzeyi ise %37,3'te kalmıştır.

Diğer ilaçlarla etkileşimlerde, oral antikoagülanlarla etkileşim (%78,2) ve glukokortikoidlerle birlikte kullanımda gastrointestinal toksisite riskinin artışı (%73,6) en yüksek oranda doğru bilinmiştir. Lityum atılımının azaltılması (%39,0), oral hipoglisemiklerin etkisinin artırılması (%26,4), fenitoin düzeyinin artırılması (%36,4) ve metotreksatın renal klerensinin azaltılması (%39,1) konularında katılımcıların bilgi düzeyleri düşük bulunmuştur.

Belirli hasta gruplarına yönelik kullanımda, gastroduodenal hastalık riski yüksek olanlarda gastroprotektif ajan eklenmesi (%88,2) ve kronik böbrek yetmezliği riski taşıyanlarda kullanımın riskli olması (%81,8) yüksek oranda doğru yanıtlanmıştır. COX-2 selektif NSAİİ'lerin non selektiflere göre daha fazla toksisiteye sahip olduğu yönündeki bilimsel olarak yanlış bilgiye katılmayan (bilgili) katılımcı oranı ise %38,2'de kalmıştır. Astım hastalarında COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınma gerektiği yönündeki bilimsel olarak yanlış önermeyi doğru şekilde reddedenlerin oranı ise %25,5 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda hekimlerin NSAİİ'lere ilişkin bilgi düzeyleri cinsiyet, yaş, unvan ve hizmet yılına göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Kadın hekimler, yüksek gastroduodenal riskli olgularda gastroprotektif ajan kullanımı konusunda erkeklere göre daha yüksek doğru yanıt oranına sahiptir. Yaş arttıkça, yanlış önermeleri tanıma ve nadir yan etkilerde doğru bilgi oranı artmıştır. Unvan grupları arasında özellikle glukokortikoidlerle birlikte kullanımda gastrointestinal toksisite bilgisi ve nadir yan etkilerde farklılıklar saptanmış, aile hekimliği uzmanları en yüksek doğru yanıt oranına ulaşmıştır. Hizmet yılına göre bazı ilaç etkileşimleri ve yan etkilerde değişkenlik görülmüş, erken kariyer ve orta dönem gruplarında bilgi düzeyi görece yüksektir. Bulgular, NSAİİ kullanımında hedefli ve gruba özgü eğitimlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar, Yan Etki, Akılcı İlaç Kullanımı, Birinci Basamak Sağlık Kuruluşu, Aile Hekimleri

8. ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the knowledge levels of physicians working in primary healthcare institutions in İzmit district, Kocaeli province, regarding the side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and their attitudes toward NSAID selection, as well as to investigate the relationship of these variables with sociodemographic characteristics and professional experience.

Methods: This cross-sectional survey study was conducted between 01.11.2024 and 31.01.2025 with 110 physicians working in primary healthcare institutions in İzmit district, Kocaeli province. The questionnaire, prepared based on a literature review and not containing any standardized scale, consisted of 13 questions. The first 9 questions assessed sociodemographic and professional characteristics and NSAID prescribing habits, while the last 4 questions included 31 statements grouped under 4 main topics evaluating NSAID knowledge level and awareness of side effects. Normality was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test, and numerical variables were presented as frequencies (percentages). Differences between groups for categorical variables were analyzed using Fisher's Exact, Yates, and Monte Carlo chi-square tests.

Results: In this study, the gender distribution was 53.6% male and 46.4% female. Of the participants, 70.0% were general practitioners, 18.2% were contracted family medicine residency trainees, and 11.8% were family physicians. The proportion of those who had received rational drug use (RDU) training was 81.8%, with the largest group being those who had only received training after graduation (37.3%).

The most frequently prescribed NSAID active ingredient was found to be ibuprofen (87.3%). The most common clinical indication was musculoskeletal pain (91.8%). Among the RDU principles, safety (45.5%) was the most frequently prioritized criterion in NSAID selection.

Regarding general properties, the majority of participants correctly identified that NSAIDs have analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory effects (94.5%). The classification based on half-life was intentionally presented as a scientifically incorrect statement, and the proportion of those who recognized this was 16.4%.

For systemic side effects of nonselective NSAIDs, dyspepsia and gastrointestinal bleeding risk (96.4%) and allergic reactions such as urticaria and anaphylaxis (89.1%) were correctly identified at high rates, whereas knowledge regarding hearing loss and tinnitus risk remained at 37.3%.

Regarding drug interactions, the highest correct response rates were for interactions with oral anticoagulants (78.2%) and increased gastrointestinal toxicity risk when combined with glucocorticoids (73.6%). Knowledge levels were lower for decreased lithium excretion (39.0%), increased effect of oral hypoglycemics (26.4%), increased phenytoin levels (36.4%), and decreased renal clearance of methotrexate (39.1%).

For use in specific patient groups, the need for gastroprotective agents in those at high risk for gastroduodenal disease (88.2%) and the risk of use in patients with chronic kidney disease (81.8%) were correctly identified at high rates. The proportion of participants who correctly rejected the scientifically incorrect statement that COX-2 selective NSAIDs have greater toxicity than nonselective NSAIDs was 38.2%, while the proportion who correctly rejected the incorrect statement that COX-2 selective NSAIDs should be avoided in asthma patients was 25.5%.

Conclusion: In our study, physicians' knowledge levels regarding NSAIDs showed significant differences by gender, age, title, and years of service. Female physicians had higher correct response rates than males regarding gastroprotective agent use in high-risk gastroduodenal cases. With increasing age, recognition of incorrect statements and correct knowledge of rare side effects increased. Among professional titles, differences were observed particularly in knowledge about gastrointestinal toxicity when combined with glucocorticoids and rare side effects, with family physicians achieving the highest correct response rates. By years of service, variations were observed in some drug interactions and side effects, with relatively higher knowledge levels in early-career and mid-career groups. The findings highlight the need for targeted, group-specific training in NSAID use.

Keywords: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Side Effects, Rational Drug Use, Primary Healthcare Institution, Family Physicians

9. EKLER

EK-1: Çalışmaya Katılım Onam Formu

Kocaeli İli İzmit İlçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Görev Yapan Hekimlerin Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) Hakkında Yan Etki Bilgi Düzeyleri ve NSAİİ Seçimine Yönelik Tutumlarının Değerlendirilmesi

Sayın Katılımcı;
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalında "Kocaeli İli İzmit İlçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Görev Yapan Hekimlerin Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) Hakkında Yan Etki Bilgi Düzeyleri ve NSAİİ Seçimine Yönelik Tutumlarının Değerlendirilmesi" adlı bilimsel araştırma çalışması yürütülmektedir.Bu veri toplama formunun amacı siz değerli katılımcıların NSAİİ hakkında yan etki bilgi düzeyinizi ölçmeyi ve NSAİİ seçiminizdeki tutumunuzun değerlendirilmesidir.Toplanan veriler sayesinde NSAİİ'lerin yan etkileri hakkında bilgi düzeyleri ve NSAİİ reçete ederken nelere dikkat edildiği bilgisine ulaşılacaktır.Bu bilimsel çalışmada elde edilen veriler ve bilgiler ışığında hekimlerimizin NSAİİ yan etki bilgi düzeyini arttırmak ve NSAİİ reçete ederken "Akılcı İlaç Kullanım" ilkelerine dikkat etmenin önem ve gerekliliği hedeflenmiştir.

Veri formunun tamamlanma süresi ortalama 10 dakikadır.Bu form aracılığıyla elde edilen veriler gizli kalacaktır.Sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılacaktır.Araştırmaya katılmanız gönüllülük esasına dayanmaktadır.Araştırmaya katılmayı reddedebileceğiniz gibi araştırmaya katıldıktan sonra istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz.Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.Katılımınızdan dolayı da size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.Araştırmadan elde edilen sonuçları talep etmeniz durumunda herhangi bir ücret talep etmeksizin sizlere bildireceğiz.Aşağıdaki kutucuğunu işaretlediğinizde gönüllü olarak bu bilimsel çalışmaya katıldığınızı onaylamış olacaksınız.Bilimsel çalışmaya katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

Bu bilimsel araştırmayla ilgili herhangi bir soru veya geri bildirim amacıyla aşağıda yer alan e-posta adreslerinden bize ulaşabilirsiniz.
Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur: mugealvur@gmail.com
Dr. Enes Dinç: enes.myb@hotmail.com

ARAŞTIRMAYA KATILIM ONAYINIZ *

☐ ARAŞTIRMAYA KATILMAYI ONAYLIYORUM

EK-2: Çalışmada Kullanılan Anket Formu

1-)Yaşınız *

Yanıtınız

2-)Cinsiyetiniz *

- ◯ Erkek
- ◯ Kadın
- ◯ Belirtmek İstemiyorum

3-)Kaç yıldır birinci basamak sağlık hizmeti veriyorsunuz? *

Yanıtınız

4-)Şuanki unvanınız nedir? *

- ◯ Aile Hekimi Uzmanı (AHU)
- ◯ Sözleşmeli Aile Hekimliği Uzmanlık Eğitimi Asistanı (SAHU)
- ◯ Pratisyen Hekim

5-)Mezun olduğunuz fakültede veya mezuniyet sonrasında Akılcı İlaç Kullanım eğitimi aldınız mı? *

Birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz.

- ☐ Mezun olduğum fakülteden aldım
- ☐ Mezuniyet sonrası aldım
- ☐ Hiç almadım

6-)Günde ortalama kaç hastaya NSAİİ reçete ediyorsunuz *

Yanıtınız

7-)En sık reçete ettiğiniz NSAİİ hangisidir? *

Birden fazla seçeneği işaretleyebilirsiniz.

- [ ] İbuprofen (Brufen, Coldaway, İburamin, Dolven, Nurofen, Pedifen, Atril, Advil vs)
- [ ] Flurbiprofen (Majezik, Algopet vs)
- [ ] Diklofenak (Dikloron, Diclomec, Dolorex, Volteren, Dıcloflam, Cataflam, Trujel vs)
- [ ] Etodolak (Dolarıt, Barca, Etol, Etodin, Etofam, Tilac, Tadolak, Edolar vs)
- [ ] Deksketoprofen (Arveles, Dexday, Dex-forte, Deksalgin vs)
- [ ] Ketoprofen (Bi-Profenid vs)
- [ ] Naproksen (Apranax, Naprosyn, Aprol, Apraljin vs)
- [ ] Metamizol (Novalgin, Geralgine-M)
- [ ] İndometazin (Endol, Endosetin, Maximus, Flupen, Zero-P vs)
- [ ] Meloksikam (Zeloxim, Melox, Runomex vs)
- [ ] Piroksikam (Oksikam, İnflamex vs)
- [ ] Nimesulid (Thermo sulidin jel, Sulidin jel, Romasulid jel vs)
- [ ] Selokoksib (Celebrex, Celgyn, Selkap vs), Etorikoksib
- [ ] Aspirin
- [ ] Diğer: _____

8-)Hangi durumlarda NSAİİ reçete ediyorsunuz? *

Size uygun birden fazla şıkkı işaretleyebilirsiniz.

- [ ] Solunum yolu enfeksiyonları
- [ ] Baş ağrısı
- [ ] Mens ağrısı
- [ ] Ateş
- [ ] Kas ve iskelet sistemi ağrısı
- [ ] Kanser ağrısı
- [ ] Diş ağrısı
- [ ] Postoperatif ağrılar
- [ ] Kronik hastalığı (Romatoid artrid, Osteoartrid vs) için uzun dönem NSAİİ kullanan hastalara
- [ ] Hastanın isteği üzerine
- [ ] Diğer: _____

9-)NSAİİ seçiminizde; aşağıda verilen Akılcı İlaç Kullanım (AİK) ilkelerini sizin için önem sırasına göre sıraya diziniz. *
(en önemli-1 çok önemli-2 önemli-3 az önemli-4)

	1	2	3	4
Etkililik	○	○	○	○
Uygunluk	○	○	○	○
Güvenlik	○	○	○	○
Maliyet	○	○	○	○

10-)NSAİİ grubu ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangileri doğrudur/yanlıştır?

Bilmediğiniz önermeleri Bilmiyorum olarak işaretleyin

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
NSAİİ'lerin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleri vardır.	○	○	○
Seçici olmayanlar siklooksijenazın (COX) her iki izoformu olan COX-1 ve COX-2'yi inhibe eder.	○	○	○
NSAİİ'ler yarı ömürlerine göre kısa (2 saatten az) ve uzun (2 saatten fazla) etkili olarak sınıflandırılabilir.	○	○	○
NSAİİ'ler kimyasal yapılarına göre karboksilik asitler, asetik asitler, propronik asitler, fenamik asitler, enolik asitler, nonasidik ajanlar olarak gruplandırılabilir.	○	○	○
Mide-barsak kanalında emilimleri iyidir.Karaciğerde ilk geçiş mekanizmaları düşüktür. Yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri düşüktür.	○	○	○

11-)Aşağıdaki tabloda Seçici Olmayan Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçların (nsNSAID) yan etkileri hakkında verilen bilgilerden hangisi ya da hangileri doğru/yanlıştır?

Bilmediğiniz önermeleri Bilmiyorum olarak işaretleyin

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Dispepsi, peptik ülser, gastrointestinal kanama ve perforasyona neden olabilir.	☐	☐	☐
Akut böbrek hasarı, akut intersisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut papiller nekroz, üroepitelyal malignite gibi böbrekler üzerinde önemli yan etkileri vardır.	☐	☐	☐
Hiponatremi, hiperkalemi, ödem, renal tübüler asidoz gibi sıvı elektrolit dengesizlikleri yapabilir.	☐	☐	☐
Kan basıncını yükseltebilir.MI ve felç riskini arttırabilir.Kalp yetmezliğini şiddetlendirebilir.	☐	☐	☐
Serum aminotransferaz (ALT-AST) yükselmesine neden olabilir.Karaciğer yetmezliği oldukça nadirdir.	☐	☐	☐
Ürtiker, anjiyoödem, yaygın pruritus veya anafilaksiye kadar gidebilen alerjik reaksiyonlara yol açabilir.	☐	☐	☐
Altta yatan astımı olanlarda bronkospazma yol açabilir.	☐	☐	☐
Antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlarla etkileşime girerek kanama riskini arttırabilir.	☐	☐	☐
Tinnitus ve işitme kaybına yol açabilir	☐	☐	☐
Toksik epidermal nekroliz (TEN) ve Stevens-Johnson sendromu (SJS) gibi ciddi, yaşamı tehdit eden reaksiyonlar nadiren görülebilir.	☐	☐	☐

12-)NSAİİ'lerin ilaç-ilaç etkileşimleri ile ilgi verilen ifadelerden hangileri doğrudur/yanlıştır

Bilmediğiniz önermeleri Bilmiyorum olarak işaretleyiniz.

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Antihipertansif ilaçların (ACE inhibitörleri gibi) antihipertansif etkinliğini azaltabilir.	◯	◯	◯
Oral antikoagülanların etkisini artırırlar ve kanama riskini arttırır.	◯	◯	◯
Lityumun atılımını azaltırlar.	◯	◯	◯
Oral hipoglisemiklerin etkisini artırırlar.	◯	◯	◯
Fenitoin düzeyini artırırlar.	◯	◯	◯
Antasitler emilimlerini yavaşlatırlar.	◯	◯	◯
Kafein emilim hızlarını artırır.	◯	◯	◯
Metotreksatın (MTX) renal klerensini azaltabilir ve daha yüksek MTX ilaç seviyelerine yol açabilir.	◯	◯	◯
Glukokortikoidlerle birlikte kullanıldığında gastrointestinal toksisite riskini arttırır.	◯	◯	◯
Seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) gastroduodenal toksisite riskini artırır.	◯	◯	◯

13-)Belirli hasta gruplarında nonselektif veya COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı ile ilgili aşağıda verilen önermelerden hangileri doğru/yanlıştır?

Bilmediğiniz önermeleri Bilmiyorum olarak işaretleyiniz.

	Doğru	Yanlış	Bilmiyorum
Gastroduodenal hastalık riski yüksek olan hastalarda (peptik ülser, gastropati) gastroprotektif bir ajanla (PPI, mizoprostol gibi) birlikte tedavi verilir.	○	○	○
Miyokard enfarktüsü, felç, kalp yetmezliği, kararsız angina veya hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık riski artmış hastalarda hem nonselektif hem de COX-2 selektif (koksibler) NSAİİ kullanımı kısıtlanabilir.	○	○	○
Kronik böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda ve diüretik tedavisi görenlerde nonselektif veya COX-2 selektif NSAİİ'lerin kullanımı geri dönüşümlü böbrek yetmezliği riskini arttırır.	○	○	○
Astım gibi solunum yolu hastalığı olanlarda COX-2 selektif NSAİİ kullanımından kaçınmalıyız.	○	○	○
İleri kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda NSAİİ kullanımından kaçınılmalıdır.	○	○	○
COX-2 selektif NSAİİ'lerin (selokoksib, koksibler), non selektif NSAİİ'lere göre gastroduodenal toksisite, kanama ve astım hastalarını kötüleştirme riski daha fazladır.	○	○	○

EK-3: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından Alınan Yazılı İzin Belgesi

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-80418770-020-674697
Konu : Olurlar 2024/433

Sayın Prof.Dr. Tuncay Müge ALVUR

GOKAEK-2024/17/16 **Prof. Dr. Tuncay Müge Alvur** sorumluluğunda yürütülmesi planlanan **2024/433** proje numaralı "Kocaeli İli İzmit İlçesindeki Aile Sağlığı Merkezlerinde Görev Yapan Hekimlerin Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) Hakkında Yan Etki Bilgi Düzeyleri ve NSAİİ Seçimine Yönelik Tutumlarının Değerlendirilmesi" başlıklı proje değerlendirilmiş, sorumluluk beyanında sorumlu araştırmacı bilgilerinin doldurulup gönderilmesi koşuluyla yürütülmesi uygun bulunmuştur.

KARAR: YUKARIDAKİ DÜZELTMELER YAPILMIŞ BAŞVURU FORMU GÖNDERİLMESİ KOŞULUYLA KABUL, PROJENİN YÜRÜTÜLMESİ UYGUNDUR.

Projenizin yürütülmesi uygun bulunmuştur, çoklu imza formu ekte sunulmaktadır. Araştırmaya Etik Kurul onay tarihinden sonra en geç 90 gün içinde başlamanız, (i) Başlayamadığınızda veya protokolde bildirdiğiniz hususlarda herhangi bir değişiklik yaptığınızda Değişiklik Bilgi Formu ile (ii) Araştırmanızı onay aldığınız şekilde tamamladığınızda Sonuç Raporu ile Etik Kurul'a başvurmanız gerekmektedir.

Prof.Dr. Bülent KARA
Kurul Başkanı

Belge Doğrulama Kodu :BSRRV6T0N3 Belge Doğrulama Adresi :https://turkiye.gov.tr/kocaeli-universitesi-ebys
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 41380 Umuttepe / KOCAELİ
Tel:90 262 303 70 04 Faks:90 262 303 70 03
E-Posta :tipdek@kocaeli.edu.tr Elektronik Ağ :http://tip.kocaeli.edu.tr/
Kep Adresi: kocaeliuniversitesi@hs01.kep.tr
Bilgi için: Songül Gür
Sekreter
Telefon No: 7302

10. KAYNAKLAR

1. Solomon, D. H. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. *UpToDate [internet]. UpToDate Inc.[updated 03.03 2020, cited 03.03 2021] Available from: https://www.uptodate.com*.
2. AKICI A, GELAL A. Birinci basamakta nonsteroid antiinflamatuar ilaçların akılcı kullanımı. *Turkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*. 2011;*2*:61-70.
3. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020;*180*:114-147.
4. Çölçimen N. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kadın üreme sistemine etkileri. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2020;*17*:305-308.
5. Börekçi E. Orta Anadoluda üçüncü basamak bir hastanede non-steroid anti-İnflamatuar ilaç reçeteleme tercihleri. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2017;*7*:203-207.
6. Solomon D. H, Cannon, C. P, Saperia G. (2020). Nsaids: Adverse cardiovascular effects. *UpToDate. Waltham, MA: UpToDate*.
7. Simon RA. NSAIDs (including aspirin): allergic and pseudoallergic reactions. Adkinson NF Jr, Feldweg AM, ed. *UpToDate.* Wolters Kluwer; 2025. Erişim: 05.05.2025. Erişim linki: https://www.uptodate.com/contents/nsaids-including-aspirin-allergic-and-pseudoallergic-reactions?topicRef=7991&source=see_link.
8. Conaghan P. G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatology international*. 2011;*32*:1491-1502.
9. Vane J. R, Botting R. M. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In *New Targets in Inflammation: Inhibitors of COX-2 or Adhesion Molecules Proceedings of a conference held on April 15–16, 1996, in New Orleans, USA, supported by an educational grant from Boehringer Ingelheim* (pp. 1-12). Dordrecht: Springer Netherlands.
10. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *The American journal of medicine*. 2001;110:4-7.
11. Halford G. M, Lordkipanidzé M, Watson S. P. 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Platelets*. 2012;*23*:415-422.

12. Rainsford, K. D. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology*. 2011;19:293-297.
13. Bjorkman D. J. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *The American journal of medicine*. 1998;105:8-12.
14. Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis PV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. 2011;3:19-27.
15. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;*31*:986-1000.
16. Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Current pharmaceutical design*. 2004;*10*:577-588.
17. Gündoğdu, C. (2009). *Non steroidal anti-inflamatuar ilaçların yeni türevlerinin sentezi* (Master's thesis, Dokuz Eylul Universitesi (Turkey)).
18. Küçükşahin O, Turgay M. Analjezik, antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri ve bunların yönetimi. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2013;20:39-47.
19. Kam PCA, So A. COX-3: Uncertainties and controversies. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2009;*20*:50-53.
20. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol–An old drug with new mechanisms of action. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021;48:3-19.
21. Faki Y, Er A. Different chemical structures and physiological/pathological roles of cyclooxygenases. *Rambam Maimonides medical journal*. 2021;*12*:e0003.
22. Ryan PM, Scherry H, Pierson R, Wilson CD, Probe RA. NSAID use in orthopedic surgery: A review of current evidence and clinical practice guidelines. Journal of Orthopaedic Research®. 2024;42:707-716.
23. Baldo BA, Pham NH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships, 1. basım. New York: Springer. 2013:319-342.
24. Leathers TA, Rogers CD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and implications for the cyclooxygenase pathway in embryonic development. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2023;324:C532-C539.

25. Calatayud S, Esplugues JV. Chemistry, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of NSAIDs. Lanas A, ed. NSAIDs and Aspirin, 1. basım. Cham: Springer International Publishing. 2016:3-16.
26. Arfeen M, Srivastava A, Srivastava N, Khan RA, Al-Mahmoud S, Mohammed HA. Design, classification, and adverse effects of NSAIDs: A review on recent advancements. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2024;112:117899. doi:10.1016/j.bmc.2024.117899.
27. Wong RSY. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer prevention and cancer promotion. Advances in Pharmacological Sciences. 2019;2019:3418975. doi:10.1155/2019/3418975.
28. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2023;31:458-466.
29. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A ve ark. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21:2605. https://doi.org/10.3390/ijms21072605.
30. Sohail R, Mathew M, Patel KK ve ark. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and gastroprotective NSAIDs on the gastrointestinal tract: a narrative review. *Cureus.* 2023;15:e37259. https://doi.org/10.7759/cureus.37259.
31. Minaldi E, Cahill K. Recent updates in understanding NSAID hypersensitivity. Current Allergy and Asthma Reports. 2023;23:181-188.
32. Hijos-Mallada G, Sostres C, Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. Gastroenterología y Hepatología (English Edition). 2022;45:215-222.
33. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. Clinical Medicine.2021;21:131-134.
34. Wirth T, Lafforgue P, Pham T. NSAID: current limits to prescription. Joint Bone Spine. 2024;91:105685. doi:10.1016/j.jbspin.2023.105685.
35. Halvey EJ, Haslam N, Mariano ER. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period. BJA education. 2023;23:440-447.
36. Kim JW, Yoon JS, Park S ve ark. Risk of cardiovascular disease associated with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2025;64:261-267. DOI: [10.1093/rheumatology/kead684].

37. Liang S, Wang X, Zhu X. Pharmacovigilance and pharmacodynamics insights into cardiovascular safety signals of NSAIDs. Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1455212. doi:10.3389/fphar.2024.1455212.
38. Panchal NK, Sabina EP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. Food and Chemical Toxicology. 2023;172:113598. doi:10.1016/j.fct.2022.113598.
39. Iftode C, Olaru I, Chioran D ve ark. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as repurposed anticancer drugs in skin cancer. Farmacia. 2024;72: doi:10.31925/farmacia.2024.1.3.
40. Drożdżal S, Lechowicz K, Szostak B ve ark. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—myth or truth? Review of selected literature. Pharmacology Research & Perspectives. 2021;9:e00817. doi:10.1002/prp2.817.
41. LaForge JM, Urso K, Day JM ve ark. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications, renal impairment risks, and AKI. Advances in Therapy. 2023;40:2082-2096. doi:10.1007/s12325-023-02481-6.
42. Tsoupras A, Gkika DA, Siadimas I, Christodoulopoulos I, Efthymiopoulos P, Kyzas GZ. The multifaceted effects of non-steroidal and non-opioid anti-inflammatory and analgesic drugs on platelets: current knowledge, limitations, and future perspectives. Pharmaceuticals. 2024;17:627. doi:10.3390/ph17050627.
43. Ziesenitz VC, Welzel T, van Dyk M, Saur P, Gorenflo M, van den Anker JN. Efficacy and safety of NSAIDs in infants: a comprehensive review of the literature of the past 20 years. Pediatric Drugs. 2022;24:603-655.
44. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects. Furst DE, Rigby WFC, Davası SM, ed. UpToDate, 2022. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/nonselective-nsaids-overview-of-adverse-effects. Erişim tarihi: 7 Mart 2025.
45. Chedea VS, Macovei ȘO, Bocsan IC ve ark. Grape pomace polyphenols as a source of compounds for management of oxidative stress and inflammation—A possible alternative for non-steroidal anti-inflammatory drugs? Molecules. 2022;27:6826. doi:10.3390/molecules27206826.

46. Gumussoy M, Gokcan H, Bodakci E, Kiremitci S, Savas B, Idilman R. NSAID-associated drug-induced liver injury prior to and following liver transplantation. Hepatology Forum. 2022;3:108-109. doi:10.14744/hf.2021.2021.0050.
47. Farooqui Z, Savino A, Perez CR, Jophlin L. An interesting case of meloxicam-induced autoimmune hepatitis. Official Journal of the American College of Gastroenterology. 2022;117:e2110. doi:10.14309/01.ajg.0000869932.50544.f2.
48. Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C ve ark. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. Allergy. 2022;77:1231-1244. doi:10.1111/all.15161.
49. Özdemir E, Damadoğlu E, Karakaya G, Kalyoncu A. A new classification option for NSAID hypersensitivity: Kalyoncu classification. Allergologia et Immunopathologia. 2022;50:122-127. doi:10.15586/aei.v50i6.693.
50. Riya D, Sharma R, Sharma K, Yadav L. Chronic analgesic (NSAID induced) SJS: A case report. International Journal. 2022;10:1.
51. Vossos H, Delgado PM. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis: Macules, papules, and bullae. Journal of the American Psychiatric Nurses Association. 2024;30:749-756.
52. Kalfoutzou A, Petroulakis P, Tsiouri E ve ark. Ibuprofen: The hidden culprit behind aseptic meningitis. Cureus. 2024;16:e65936. doi:10.7759/cureus.65936.
53. Alrouji M, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Saad HM, Batiha GES. A story of the potential effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Parkinson's disease: beneficial or detrimental effects. Inflammopharmacology. 2023;31:673-688. doi:10.1007/s10787-023-01179-1.
54. Pavlidis P, Papadopoulou K, Tseriotis VS ve ark. Salicylate-and noise-induced tinnitus. Different mechanisms producing the same result? An experimental model. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2023;75:3535-3544. doi:10.1007/s12070-023-03789-2.
55. Sahyoun JY, Sabeti S, Robert MC. Drug-induced corneal deposits: an up-to-date review. BMJ Open Ophthalmology. 2022;7:e000943. doi:10.1136/bmjophth-2021-000943.

56. White AE, Henry JK, Dziadosz D. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and selective COX-2 inhibitors on bone healing. HSS Journal. 2021;17:231-234. doi:10.1177/15563316211005359.
57. Kuczynska J, Nieradko-Iwanicka B. New uses of ketoprofen–a review of studies from 2015 to 2021. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences. 2022;35:16-20. doi:10.2478/cipms-2022-0003.
58. Rivasi G, Menale S, Turrin G, Coscarelli A, Giordano A, Ungar A. The effects of pain and analgesic medications on blood pressure. Current Hypertension Reports. 2022;24:385-394. doi:10.1007/s11906-022-01232-3.
59. Batool A, Bui RT. Patients on NSAIDs/anticoagulation. In: Barkin JA, ed. Management of Occult GI Bleeding: A Clinical Guide, 1. Basım. Cham: Springer International Publishing. 2021:251-264.
60. Siddiqui MA, Jain C, Usmani A, Hafeez A, Khalid M, Mujahid M. Pharmacogenetics and pharmacogenomics impact on aspirin response. In: Pharmacogenomics and Pharmacogenetics in Drug Therapy, 1. Basım. IntechOpen. 2024. DOI: 10.5772/intechopen.113026.
61. Petric D. Drug interactions and drug interaction checkers. Academia Letters. 2021;2.
62. Kotowska-Rodziewicz A, Zalewska A, Maciejczyk M. A review of preclinical and clinical studies in support of the role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research. 2023;29:e940635-1. doi:10.12659/MSM.940635.
63. Hasçelik Z. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar. STED 2001; 10: 20-25. Erişim: 21 Mart 2025. [Erişim linki: https://www.ttb.org.tr/sted/sted0101/5.html#top]
64. Specialist Pharmacy Service. Managing interactions with methotrexate. Specialist Pharmacy Service 2022. Erişim: 21 Mart 2025. [Erişim linki: https://www.sps.nhs.uk/articles/managing-interactions-with-methotrexate/]
65. Çifçi S, Değer VB, Ulutaşdemir N. Evaluation of attitudes and knowledge levels of university employess towards rational drug use and health perception. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2021;10:943-954.
66. Deniz S. Effects of e-health literacy on rational drug use: The mediating role of health perception. International Journal of Health Services Research and Policy. 2023;8:175-182. https://doi.org/10.33457/ijhsrp.1328268.

67. Luo Z, Cheng B, Tian S, Hong A, Zhang J, Li Q. Review of rational drug use based on Apriori algorithm. Journal of Physics: Conference Series. 2021;1757:012123. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1757/1/012123.

68. de Souza GFM, Vasconcelos MGN, Santos TLF, Barbosa AMF. Rational use of medicines: knowledge of dental students. *Arquivos em Odontologia*. 2023;59:e13. https://doi.org/10.35699/2178-1990.2023.45382.

69. Güner TA. Effect of education on rational drug use and health literacy in people with diabetes mellitus. Cukurova Medical Journal, 2021;46:240-247. https://doi.org/10.17826/cumj.849315.

70. Akena C, Ssemanda M, Abdelaziz AHS, Munanura EI. Pharmaceutical drug promotion and rational drug use: Assessment of healthcare workers perspective. Integrated Pharmacy Research and Practice, 2024;13:127-138. https://doi.org/10.2147/IPRP.S466004.

71. T.C. Sağlık Bakanlığı İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Akılcı İlaç Kullanımı. https://izzetbaysaleah.saglik.gov.tr/TR,32023/akilci-ilac-kullanimi.html (Erişim tarihi: 22.03.2025).

72. Doomra R, Goyal A. NSAIDs and self-medication: A serious concern. Journal of Family Medicine and Primary Care. 2020;9:2183-2185. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1195_20.

73. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug–drug interactions with over-the-counter NSAIDs. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2015;11:1061-1075. doi:10.2147/TCRM.S85959.

74. Fidan C. Birinci basamakta yaşlıda ilaç kullanımı. Aydos TR, Kutsal YG, ed. *Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı*, 1. basım. Ankara: Türk Geriatri Derneği. 2022:29-46.

75. Eser U. Akılcı analjezik kullanım ilkeleri. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2016;9:44-47.

76. Altındiş S. Akılcı ilaç kullanımına sistematik bir bakış. Journal of Biotechnology and Strategic Health Research. 2017;1:34-38.

77. Farah RI, Khatib AE, Ziyad HJA ve ark. Non-steroidal anti-inflammatory drug utilization pattern and awareness of adverse effects among the general population. *Archives of Medicine and Public Health*. 2023;1:10-19.

78. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Erişim: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/, Erişim tarihi: 24 Temmuz 2025.

79. Doğukan MN. Ankara İli Keçiören Sağlık Grup Başkanlığına bağlı birinci basamak sağlık kuruluşlarında çalışan hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. Yüksek lisans tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2008.
80. Koçoğlu M. Asistan hekimlerin akılcı ilaç kullanım ve hasta merkezli yaklaşım özellikleri ve hasta merkezli yaklaşımın akılcı ilaç kullanım üzerine etkisinin araştırılması. Uzmanlık tezi. Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2021.
81. Sert N. İzmir ilinde aile hekimliği uzmanlık eğitimi almakta olan hekimlerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi ve davranışlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İzmir: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2021.
82. Akpınar T. Hekimlerin akılcı ilaç kullanımı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları; olası problemlerin nedenlerinin araştırılması. Uzmanlık tezi. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı; 2021.
83. Türkyön F. Aile hekimliği pratiğinde sık reçetelenen ilaçların ilaç-ilaç etkileşimi açısından değerlendirilmesi ve hekimlerin akılcı ilaç kullanımındaki farkındalıklarının arttırılması. Uzmanlık tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı; 2021.
84. Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM ve ark. Frequency and associations of prescription nonsteroidal anti-inflammatory drug use among patients with a musculoskeletal disorder and hypertension, heart failure, or chronic kidney disease. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:1516–1525. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4273.
85. Khairudin KA, Jatau AI, Manan MM ve ark. Utilization pattern of non-steroidal anti-inflammatory drugs at a primary health care in Malaysia. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 2017;51:156-161. doi:10.5530/ijper.51.1s.24.
86. Perrone V, Veronesi C, Ciappetta M ve ark**.** An up-to-date description of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Italy: Evidence from real clinical practice. *Advances in Therapy* 2025;42:2354-2368. doi:10.1007/s12325-025-03153-3.
87. Assiri GA, Alanazi BM, AlRuthia Y. The prevalence of high-risk prescribing of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in primary healthcare: A single-centre retrospective chart review study. *Healthcare* 2022;10:867. doi:10.3390/healthcare10050867.

88. Balabanlı AH. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran NSAİİ Kullanan Hastaların Bu İlaçlar Hakkında Bilgi Düzeyi ve Tutumlarının Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Aile Hekimliği Kliniği; 2019.
89. Coşkuner İ. Aile Hekimliği Polikliniğine Başvuran ve Analjezik Olarak Oral Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç Kullanan Hastaların Bilinçli İlaç Kullanım Düzeyinin Belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği; 2020.
90. Kaya M. Pamukkale Üniversitesi Aile Hekimliği Polikliniklerine Başvuran Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç Kullanan Hastalarda Görülen Yan Etkilerin ve Bu Hastaların Bilinçli İlaç Kullanım Düzeyinin Belirlenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Denizli: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı; 2022.
91. Başaran FN, Akıcı A. Aspects of physicians' attitudes towards the rational use of drugs at a training and research hospital: a survey study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013;69:1581-1587. doi:10.1007/s00228-013-1505-9.
92. Akici A, Aydin V, Mollahaliloglu S, Ozgulcu S, Alkan A. Evaluation of specialist and family physicians' attitudes regarding rational drug selection. Northern Clinics of Istanbul. 2018;5. doi:10.14744/nci.2017.82788.
93. Phueanpinit P, Pongwecharak J, Sumanont S, Krska J, Jarernsiripornkul N. Physicians' communication of risks from non-steroidal anti-inflammatory drugs and attitude towards providing adverse drug reaction information to patients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2017;23:1387–1394. doi:10.1111/jep.12806.
94. Chey WD, Eswaran S, Howden CW, Inadomi JM, Fendrick AM, Scheiman JM. Primary care physician perceptions of non-steroidal anti-inflammatory drug and aspirin-associated toxicity: results of a national survey. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2006;23:655–668. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02810.x.
95. Aboalrob AI, Eid FM, Esa SM, Koni AA, Al-Jabi SW, Zyoud SEH. Prevalence, awareness, and patterns of non-steroidal anti-inflammatory drug use among health science students in Palestine: a cross-sectional study. *Scientific Reports* 2023;13:19844. https://doi.org/10.1038/s41598-023-47279-2.