

Düşük Doz "Aspirin"ın Plazma Prostasiklin ve Tromboksan A₂ Düzeyleri Üzerine Etkisi

Asuman H. GÜLER*
Aynur KARAGÖZ**
Kemal ÖZKAN***

ÖZET

Bu araştırmada 40 mg/gün aspirinin tek doz ve uzun süre (15 gün) kullanımı sonucu tromboksan A₂ (TxA₂) ve prostasiklin (PGI₂)'in plazma düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmaya çalışıldı. 10 sağlıklı gönüllüde uygulanan bu çalışmada, hiç ilaç kullanmadan, bir defa 40 mg/gün aspirin alındıktan sonra ve 15 gün süreyle 40 mg/gün aspirin kullandıktan sonra, toplam 3 kez kan alındı. Aspirin olarak "Phizer" firmasının Babyprin 80 mg tabletlerinin yarısı verildi. Daha sonra RIA yönteminin uygulandığı NEN firmasının trityum işaretli TxB₂ ve 6-keto PGF_{1α} kitleleri ile plazmada TxB₂ ve 6-keto PGF_{1α} miktar belirtileri yapıldı.

6-keto PGF_{1α} düzeyleri sırasıyla ($\bar{X} \pm SD$), 97.5 \pm 29.3, 71.7 \pm 12.7 ve 37.75 \pm 9.96 pg/ml olarak saptandı. TxB₂ değerleri ise gene sırasıyla 88.75 \pm 7.8, 39.8 \pm 12.7 ve 7.45 \pm 7.6 pg/ml idi.

* Doç. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.

** Uzm.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.

*** Prof. Dr.; U.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı.

Tek doz ve 15 günlük aspirin kullanımı sonucu TxB_2 'de gözlenen inhibisyon miktarları sırasıyla % 55.2 ve % 912.6 iken, 6-keto $PGF_{1\alpha}$ 'da % 26.4 ve % 61.3'tü. Çalışmamızın sonucunda, ateroskleroz (As) lu ve As risk grubundaki hastalarda 40 mg/gün aspirin kullanımının, profilaktik olarak uygun olduğu kanısına varıldı.

SUMMARY

Effects of Low-Dose Aspirin on Plasma Levels of Prostacylin and Thromboxane A_2

In this study, it has been searched for the long-term (15 days) usage and single-dose of 40 mg/gün aspirin's effects on plasma thromboxane A_2 (TxA_2) and prostacylin (PGI_2) levels. The study was applied on 10 healthy volunteers. Their bloods are taken, 3 times: Before taking any drugs, once after taking 40 mg/day and at the end of 15th day taking 40 mg/day aspirin. Half of the Babyprin 80 mg tablets of "Phizer" firm are used as aspirin. Later on, TxB_2 and 6-keto $PGF_{1\alpha}$ amounts in plasma have been measured with the method of RIA, with the NEN firm's tritium labeled TxB_2 and 6-keto $PGF_{1\alpha}$ kits.

6-keto $PGF_{1\alpha}$ levels in plasma were respectively ($\bar{X} \pm SD$), 97.5 ± 29.3 , 71.75 ± 12.7 and 37.75 ± 9.96 pg/ml. TxB_2 levels were again respectively 88.75 ± 7.8 , 39.8 ± 12.7 and 7.45 ± 7.6 pg/ml. The inhibition levels observed in TxB_2 resulting from the usage of the single dose and 15 days term aspirin were respectively % 55.2 and % 91.6, whereas 6-keto $PGF_{1\alpha}$ were % 26.4 and % 61.3.

The results of our studies have pointed out that 40 mg/day aspirin usage, can be prophylactically appropriate, for the patients with atherosclerosis (As) and for the persons who are in As risk group.

Trombo-embolizm'le seyreden çeşitli hastalıklarda (ör. serebral ve myokard infarktüsü) yapılan çalışmalarda, PGI_2 -Tx dengesinin bozularak, Tx düzeyinin yükseldiği, PGI_2 düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir¹⁻⁴. Tx düzeyinde yükselme ise trombosit agregasyonuna ve vazokonstriksiyona neden olur⁵⁻⁸.

Aspirinin antitrombotik olaylardaki olumlu etkisi, yükselmiş olan Tx sentezinin inhibisyonu ile olur. Aspirin araşidonik asit (AA)'ten, siklik endoperoksitleri (PGG_2 ve PGH_2) oluşturan "siklooksijenaz" enzimini inhibe eder. Hem TxA_2 hem PGI_2 bu siklik endoperoksitlerden sentezlenirler. Aspirinin siklik endoperoksitlerin sentezini inhibe etmesi sonucu TxA_2 sentezi engellenirken, istenmeyen bir etki olarak damar endotel hücrelerinde sentezlenen güçlü vazodilatör ve antiagregan etkiye sahip PGI_2 de inhibe olur. Yüksek dozlarda aspirin ise, TxA_2 ve PGI_2 'i tamamen inhibe etmektedir^{6,9}.

Trombo-embolik olayların tedavi ve profilaksisinde, TxA_2 sentezi maksimum inhibe edilirken, PGI_2 sentezinin minimum inhibisyona uğraması istenir. Bu ise aspirin dozuna ve uygulama süresine bağlıdır. Bu amaçla, bu çalışmada düşük doz aspirinin (40 mg), PGI_2 ve Tx düzeyleri üzerinde, tek dozu ve uzun süreli kullanımda inhibisyon dereceleri saptanarak, aralarındaki farklar istatistiksel yöntemlerle saptanmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim-Kasım 1988 tarihlerinde, 5 kadın ve 5 erkekten oluşan 10 sağlıklı erişkin gönüllüde yapıldı.

"Kontrol grubu" (A grubu)'nu aynı bireylerin aspirin kullanımına başlamadan önce alınan kan örneklerinde saptanan değerleri oluşturdu. Aynı olgulara 40 mg aspirin (Phizer Babyprin 80 mg tablet/2) verildikten 24 saat sonra alınan kan örneklerinden elde edilen değerler ise aspirinin "tek doz etki grubu" (B grubu)'nu oluşturdu. Bu olgular aspirin alımına 15 gün, günde 40 mg dozla devam ettiler. 16. gün sabah alınan kan örneklerinde saptanan değerler ise 40 mg aspirinin "uzun süreli kullanım etkisi" ni (C grubu) gösteriyordu.

Kan örnekleri, 12 saat açlığı takiben, sabah aynı saatlerde, ön koldan oturur pozisyonda alındı. Kanın alındığı tüpler antikoagulan olarak 50 μ g EDTA (10 g/ml kan) ve prostaglandin sentetaz inhibitörü olarak da 50 μ g indometasin (10 μ g/ml kan) içeriyordu. Her seferinde yaklaşık 5 ml kan alınmasına özen gösterildi. Hemen 1600 g de 20 dakika santrifüj edilerek, hücrelerinden ayrılan plazma, çalışma öncesine kadar -20°C de donduruldu.

Tüm örnekler toplandıktan sonra, TxA_2 ve PGI_2 'nin daha dayanıklı son ürünleri olan plazma TxB_2 ve 6-keto $PGF_{1\alpha}$ miktar belirtileri; NEN firmasının "NEK-007 Thromboxane B_2 [H^3]" ve "NEK-008 6-keto $PGF_{1\alpha}$ [H^3]" RIA kitleri ile yapıldı. Sonuçlar istatistiksel yöntemlerle kıyaslandı. Bu amaçla "Student's-t" testi kullanıldı.

BULGULAR

40 mg/gün aspirinin tek doz (B grubu) ve 15 gün süreyle kullanımından sonra (C grubu) saptanan plazma ortalama TxB_2 ve 6-keto $PGF_{1\alpha}$ değerleri, hiç ilaç kullanmadan (kontrol = A grubu) saptanan ortalama değerlerine kıyasla çok önemli derecede ($p < 0.001$) azalmıştı (Tablo: I). Kontrol grubuna kıyasla TxB_2 'nin B grubunda % 55.2, C grubunda ise % 91.6 oranında inhibe olduğu saptandı. 6-keto $PGF_{1\alpha}$ değerlerinin ise, A grubuna kıyasla B grubunda % 26.4, C grubunda ise % 61.3 inhibe oldukları gözlemlendi (Tablo: II).

Tablo: I- 40 mg Aspirinin Tek Doz (B Grubu) ve 15 Gün Süreyle Kullanımından Sonra (C Grubu), Plazma TxB₂ ve 6-keto PGF_{1α} Ortalama Değerleri Üzerine Etkisi

Ölçülen Değerler	G r u p l a r				
	A Grubu	B Grubu	p	C Grubu	p
	(n = 10) X ± SD	(n = 10) X ± SD		(n = 10) X ± SD	
TxB ₂ (pg/ml)	88.75 ± 7.8	39.8 ± 12.7	< 0.001	7.45 ± 7.6	< 0.001
6-keto PGF _{1α} (pg/ml)	97.5 ± 29.3	71.75 ± 12.7	< 0.05	37.75 ± 9.96	< 0.001

A: Hiç ilaç kullanmadan.

B: Bir defa 40 mg aspirin kullandıktan sonra.

C: 15 gün süreyle 40 mg/gün aspirin kullandıktan sonra.

Tablo: II-Gruplarda 40 mg Aspirinin Plazma TxB₂ ve 6-Keto PGF_{1α} Düzeyleri Üzerine inhibisyon Oranları

Değerler	Gruplarda İnhibisyon Oranları			
	A	B	C	D
TxB ₂	% 0	% 55.2	% 91.6	% 81.3
6-keto PGF _{1α}	% 0	% 26.4	% 61.3	% 47.4

A: Hiç ilaç kullanmayan (kontrol) grup.

B: 40 mg aspirin alımından sonra, kontrol değerlerine göre meydana gelen inhibisyon miktarı.

C: 15 gün süreyle 40 mg/gün aspirin kullanım sonucu, kontrol değerlerine kıyasla görülen inhibisyon miktarı.

D: B grubuna göre C grubunda meydana gelen inhibisyon miktarı.

Tek doza kıyasla, uzun kullanım sonucu hem TxB₂ hem de 6-keto PGF_{1α} da giderek önemli derecede (p < 0.001) azalma olduğu görüldü (Tablo: III).

Tek doza göre uzun kullanım sonucu görülen inhibisyon miktarı (Tablo: II, D grubu) aspirinin birikim etkisini gösteriyordu. Buna göre TxB₂'de % 81.3, 6-keto PGF_{1α} de ise % 47.4 oranında bir inhibisyon olduğu saptandı.

Tablo: III- 40 mg Aspirinin Uzun Süreli Kullanımda, Plazma PGI₂ ve Tx Düzeyleri Üzerindeki Etkisinin Tek Doz Etkisi İle Kıyaslanması

Çalışılan Değerler	G r u p l a r		
	B Grubu n = 0 X ± SD	C Grubu n = 10 X ± SD	p
TxB ₂ (pg/ml)	39.8 ± 12.7	7.45 ± 7.6	< 0.001
6-keto PGF _{1α} (pg/ml)	71.75 ± 12.7	37.75 ± 9.96	< 0.001

TARTIŞMA

Aspirin siklooksijenazi "asetilasyon"a uğratarak inhibe eder. Böylece hem TxA₂ hem de PGI₂'nin sentezi engellenir. Aspirin oral olarak alındıktan sonra inaktif salisilatlara hidroliz edilir. Bu olay kısmen mide barsakta, kısmen karaciğere ilk girdiğinde karaciğerde, kısmen de plazma esterazları ile plazmada gerçekleşir. İntravenöz yoldan verilen aspirin ise esas olarak plazma esterazları ile katalizlenen deasetilasyona uğramaktadır¹⁰.

Oral yoldan aspirin alındığında, trombosit siklooksijenazı daha aspirin sistemik dolaşıma geçmeden, önemli oranda portal dolaşımda inhibe edilir. Bu nedenle sistemik dolaşımda, aspirinin konsantrasyonu oldukça düşük bulunur. Buna bağlı olarak da damar endotel hücrelerinde bulunan ve PGI₂ sentezini sağlayan siklooksijenaz enzimi, trombosit siklooksijenazına oranla daha az inhibisyona (asetilasyona) uğrar. Trombositlerin çekirdeği olmadığı için yeniden siklooksijenaz enzimi sentezleyemezler. Yeni trombositler onların yerini alana kadar (~ 48 saat) TxA₂ sentezi durur. Endotel hücreleri ise nükleus taşırlar ve kısa zamanda yeni siklooksijenaz enzimi sentezleyebilirler. Düşük doz aspirinin, bu nedenlerden dolayı, trombosit siklooksijenazı üzerindeki etkisi, damar endotel hücre siklooksijenazı üzerindeki inhibisyon etkisinden daha fazladır¹¹.

Aspirinin antiagregatuar etkisi şöyle özetlenebilir: 1) Siklooksijenaz'ı aseptile ederek inhibe eder, 2) Prostaglandine bağlı yolla, trombosit kaynaklı proagregatuar bir madde olan ADP'nin serbestleşmesini inhibe eder, 3) Prostaglandine bağlı olmayan yolla ADP'nin antiagregatuar bir madde olan adenezine dönüşümünü hızlandırır, 4) Lipoksijenaz yolundan 12-HPETE sentezini artırır, 5) 12-HPETE'nin 12-HETE'ye dönüşümünü inhibe eder. 12-HPETE ise hem antiagregatuar etki gösterir, hem de prostaglandin sentezini inhibe eder¹².

Profilaksi olsun, tedavi olsun her ikisinde de amaç, PGI₂'ni minimum, TxA₂'yi ise maksimum inhibe eden aspirin dozunun saptanmasıdır. Kaynaklarda yüksek doz aspirinin hem PGI₂ hem de TxA₂'yi tamamen inhibe ettiği belirtilmektedir. Biz bu nedenle düşük bir doz olarak 40 mg aspirinin PGI₂ ve TxA₂ üzerindeki inhibisyon etkilerini saptamayı amaçladık. 10 sağlıklı erişkinde aspirin alımından önce saptadığımız 6-keto PGF_{1α} ve TxB₂ değerleri ($\bar{X} \pm SD$) sırasıyla 97.5 \pm 29.3 ve 88.7.8 pg/ml idi.

Tek doz aspirin alımından sonra kontrole kıyasla TxB₂ değerlerinde % 55.2, 6-keto PGF_{1α} değerlerinde ise % 26.4 inhibisyon olduğu görüldü. 15 gün kullanım sonucu ise, kontrollere kıyasla TxB₂ değerlerinde % 91.6, 6-keto PGF_{1α} da ise % 61.3 inhibisyon saptandı. Tek dozdan sonraki kümülatif inhibisyon ise TxB₂ için % 81.3, 6-keto PGF_{1α} için de % 47.3 idi.

Kaynaklarda bildirilen 6-keto PGF_{1α} ve TxB₂ değerleri oldukça büyük farklar göstermektedir. Bu farklar, siklooksijenaz inhibitörü kullanılıp kullanılmamasına, çalışılan yöntemlerin farklı olmasına, ekstraksiyon işlemi uygulanıp uygulanmamasına bağlıdır. Örneğin bazı araştırmacılar plazma TxB₂ düzeyini 15 pg/ml olarak bildirirken^{6,13}, bazı araştırmacılar¹⁴ 290 pg/ml olarak bildirmektedir. Numona F. ve arkadaşlarının saptadığı⁴ değerlerle (plazma TxB₂ konsantrasyonu 104.5 pg/ml, 6-keto PGF_{1α} konsantrasyonu ise 100.3 pg/ml), bizim kontrol grubu değerlerimiz uyumludur. Yalnız, 40 mg aspirinin TxB₂ üzerine etkisini araştıran Numona ve arkadaşlarının saptadığı % inhibisyonlar, bizim saptadıklarımıza kıyasla oldukça düşüktür⁴.

Genel olarak kaynak verileri ile kıyaslamalarımız sonucu, çalışmamızda saptadığımız plazma TxB₂ ve 6-keto PGF_{1α} düzeylerinin oldukça uyumlu oldukları söylenebilir. 40 mg/gün dozunda kullanılan aspirinin kümülatif etkisi göreceli inhibisyon derecelerine bakarak incelendiğinde, uygun bir doz gibi gözükmektedir. Uzun süreli bu dozda kullanım sonucu, TxB₂'de görülen inhibisyon miktarı, 6-keto PGF_{1α} daki inhibisyona kıyasla yaklaşık 1/2 oranında daha fazladır. Klinik açıdan da amaç, TxA₂'yi maksimal, PGI₂'ni ise minimal inhibe eden dozu saptamak olduğuna göre bu dozda aspirinin As'lu ve As risk grubundaki hastalarda, hatta 40 yaşın üzerindeki sağlıklı erişkinlerde profilaktik amaçla kullanılabilceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. DE GOROT, P.G., GIJN, J.V., SIXMA, J.J.: Effects of low dose of aspirin, 10 mg and 30 mg daily, on bleeding time, thromboxane production and 6-keto PGF_{1α} excretion in healthy subjects. *Thromb. Res.*, 45: 355-61, 1987.
2. UDVARY, M., TOROK, I., RAK, K.: Plasma thromboxane and prostacy-

- lin metabolite ratio in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Thromb. Res.*, 47: 479-8, 1987.
3. ZARAGOZA, R., LE BRETON, G.C.: Effects of single dose aspirin on TxA_2 and PGI_2 cyclooxygenases in vivo. *Haemostasis*, 7: 40-8, 1987.
 4. NUMONA, F., MARUYAMA, Y., KOYAMA, T.: Antiaggregative aspirin dosage at the affected vessel wall. *Angiology*. 37 (10): 695-701, 1986.
 5. MONCADA, S., GRYGLEWSKI, R., BUNTING, S., VANE, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263/21: 663-5, 1976.
 6. KALIMAN, J., CROMWELL, M., SINJINGER, H.: Venöse prostazyklinsynthese und plasma thromboxan B_2 nach low-dose-aspirin. *Wien. Klin. Wochenschr*, 16: 95 (17): 615-7, 1983.
 7. DEIVOS, U., EHRlich, K., MULLER-BERGHAUS, G.: Direct radioimmunological measurement of thromboxane B_2 in plasma. *Thromb. Res.*, 39: 767-70, 1985.
 8. ELLIS, E.F., OATES, J.A.: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A_2 released from platelets. *Circulation*, 54/4: 11-197, 1976.
 9. HIRSH, J.: Why a little aspirin's better than a lot? *Merz. B. Jama*, 24: 257 (16): 2135, 1987.
 10. CERLETTI, C.: Effects of 1 gram oral or intravenous aspirin on urinary excretion of thromboxane B_2 and 6-keto $PGF_{1\alpha}$ in healthy subjects. *Prostaglandin*, 32: 691-701, 1986.
 11. CERLETTI, C., MARCHI, S.: Pharmacokinetics of enteric-coated aspirin and inhibition of platelet thromboxane A_2 and vascular prostacyclin generation in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 8: 175-80, 1987.
 12. SIEGEL, M.I., MC CONNELL, R.T., CUATRECASAS, P.: Aspirin: What dose? *Lancet*, 15: 592-3, 1986.
 13. STURN, M., BARDEN, A., BEILIN, L.J., TAYLOR, R.R.: The measurement of plasma thromboxane B_2 and the effects of smoking. *Clin. and Experimental Pharm. and Phys.*, 11: 611-19, 1984.
 14. MAURIN, N.: Routine measurement of thromboxane B_2 and the prostacyclin metabolite 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$ in plasma. *Drug. Res.*, 36: 1174-1179, 1986.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER
U.Ü. Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
Görükle/BURSA