

# KEŞFİNİN 100. YILINDA ASPİRİN

M.Akif Topçuoğlu\*, Kaynak Selekler\*\*

Aspirinin keşfedilmesinin ardından tam bir asır geçti. Bu vesile ile, halen güncel medikal pratiği en fazla etkileyen ilaç olan aspirini, nörolojik indikasyonlarda kullanım prensipleri başta olmak üzere, kısaca bir kez daha tanıtmak amacıyla bu yazı kaleme alınmıştır.

## Tarihçe:

Asetilsalisilik asit, akça söğüt (*Salix Alba*) başta olmak üzere pek çok bitkide bulunan neredeyse insanlık tarihi kadar eski bir ilaçtır. *Salix alba*, M.Ö. binbeşyüzlü yıllara ait eski Mısır tabletlerinde ağrıyı öldüren bitki olarak geçmektedir. Hippocrates (M.Ö. 460-377) da *salix alba* kabuklarını ağrı tedavisinde kullanmıştır. M.S. 40-80 yıllarında yaşamış olan Romalı Dioscorides ise *salix alba* kabuğu suyunu gut ve diğer romatolojik hastalıkların tedavisinde denemiştir. Daha sonra 18. yüzyıla kadar unutulduğu söylenebilir. Bu dönemde sadece folk tıbbi bağlamında kullanılmaya devam edilmiş, bilimsel tıp alanında tercih edilmemiştir. 18. yüzyılın başında İngiltere'de Edward Stone tarafından anti-preetik ve analjezik olarak kullanılmış ve tekrar güncelleştirilmiştir. 1828 yılında Münih'de profesör Johann Andreas Buchner akça söğüt kabuğu ekstraktlarından salisin maddesini saflaştırarak elde etmeyi başarmıştır. Bir yıl sonra Fransa'dan Leroux salisin'i kristal formunda geliştirmiş, ardından bir İtalyan kimyageri olan Raffaele Piria (1814-1865) salisinden aktif madde olan salisilik asiti elde etmiştir. 1853'de Strazburg'dan Charles Frederic Gerhardt ilk kez asetil salisilik asiti pürifiye etmeyi başarmış ve Herman Kolbe (1818-1884) ise bu molekülü içeren stabil preparatı 6 yıl sonra yapmıştır. Salisilik asit 1874 yılında Frederic von Heyden tarafından piyasaya çıkarılmıştır. İki yıl sonra Berlin'de Charité Hastanesi'nde akut eklem romatizmasında asetil salisilik asit ekstresi kullanılmış ve başarılı bulunmuştur. Stricker salisilik asit ekstresinin analjezik, antiinflatuar ve antipiretik bir ajan olduğunu bu dönemde yazdığı bir makalede açıklamıştır. Ancak henüz yeterince saflaştırma yapılmadığı için salisilik asit ekstresinin acı tadı ve mideyi tahriş edici etkileri önemli düzeyde bulunmaktaydı. 1896'da Bayer laboratuvarından Felix Hoffman (1868-1946) salisilik asidin tolerabilitesi makül düzeyde olan formlarını geliştirmek üzere çalışmaya başlamıştır. Hoff-

man'ın babası ağır romatizma hastası olup salisilik asitin mevcut preparatlarını yan etkileri ve acı tadı tüzünden kullanamamaktaydı. Çalışmaları sonucunda, Hoffman 10 Ağustos 1897 günü asetil salisilik asidi sentetik olarak saf ve stabil formda elde etmiştir. Bu formun ilk önemli klinik denemelerini Heinrich Dreser, Elberfeld'de gerçekleştirmiş ve 1899'da analjezik, anti-inflatuar ve antipiretik etkilerini anlatan detaylı bir makale yayınlayarak ilacın tanınmasını sağlamıştır. Kurt Witthauer ise ilacın yan etkilerini aynı dönemde tanıtmıştır. Bayer firması tarafından 6 mart 1899'da Almanya'da ve 27 şubat 1900'de Amerika'da Aspirin marka adıyla patent alınmış ve seri üretimine geçilmiştir. İlk yıl pudra formunda şişelerde satılan aspirin, ertesi yıl tablet formunda üretilmiştir. Aspirin aynı zamanda tablet formunda üretilen ilk major ilaçtır. Böyle başlayan aspirinin yüzyıllık hikayesi, sonraki dönemlerde genişleyen indikasyonlar ve yeni buluşlarla günümüze kadar artan bir ilgiyle devam etmiştir (24). Halen yılda 50 bin ton aspirin üretilmektedir. Sadece Bayer firması yılda 11 milyar tablet aspirin üretiyor. Üretilen aspirin ise yetmişden fazla ülkede satılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde dakikada 50,000 tablet aspirin içilmektedir. Aspirin için harcanan para da yıllık 3 milyar doları bulmaktadır (24).

## Etki mekanizması:

Aspirin yaklaşık elli yıl etki mekanizması bilinmeden kullanılmıştır. 1971'de John R. Vane aspirin'in siklo-oksijenaz (COX) enzimini inhibe ettiğini göstermiştir (42). Aspirin COX'u irreversibl olarak asetillemekte ve prostaglandin sentezini inhibe etmektedir. Vane bu buluşu ile 1982 Nobel Tıp Ödülünü almıştır. Son zamanlarda aspirinin özellikle analjezik etkisinin düşünüldüğünden daha kompleks bir mekanizma ile oluştuğu anlaşılmıştır. İlacın metaboliti olan salisilik asidin spinal düzeyde prostaglandin sentezini lokal olarak azaltması bu etkisine büyük olasılıkla katkıda bulunmaktadır.

Yetmişli yılların başında B. Smith ve J. Willis aspirinin trombosit agregasyonunu azaltıcı etkisini keşfetti. Aspirin COX inhibisyonu ile tromboksan-A2 sentezini azaltarak antiaggregan etkinlik göstermektedir. Bu etki trombosit COX'unun irreversibl olarak asetile edilmesi nedeniyle yaklaşık olarak trombosit yarı ömrü kadar (9 gün) sürer. Diğer NSAİDs ise geçici olarak antiaggregan etki yapırlar (21,29,34). Aspirin adrenalin, araşidonik asit, kollajen, an-

\*. Araş. Gör. Dr.

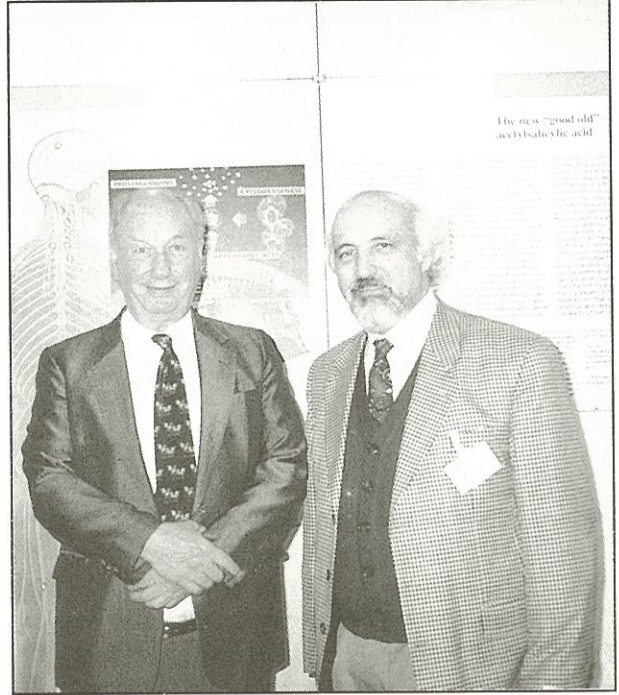
\*\* Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

tijen-antikör kompleksi ve trombinin aracılık ettiği aggregasyonu azaltır. Trombositlerin adezyonu üzerinde etkisi yoktur. Aspirin yüksek dozlarda endotelde prostasiklin sentezini azaltır. Bu nedenle çok yüksek dozlarda tromboz oluşumunu artırıcı etkisi olabileceği belirtilmiştir. Aynı etki paranteral preparatlar için de söz konusudur. Aspirinin endoteldeki inhibitör etkisi reversibldir. Çünkü COX enzimi endotel tarafından 3-6 saatte tekrar yapılır. Ayrıca aspirin karaciğerde deasetile edildiği için endotelin büyük kısmı salisilata maruz kalır ve özellikle düşük dozlarda inhibisyonundan kurtulur. Aspirin tromboksan A2 sentezini çok güçlü inhibe etmekle birlikte bu olayın trombosit aggregasyonundaki etkisi o derece fazla değildir. Aspirin trombosit aggregasyonunu genellikle orta derecede inhibe eder (34).

Son zamanlarda COX enziminin iki belki de üç subtipi olduğu anlaşılmıştır (19). COX-1 enzimi fizyolojik durumlarda aktifken, COX-2 inflamasyon ile ilgilidir. Aspirin ise hem COX-1 hem de COX-2'yi inhibe etmektedir. Ancak COX-2'yi inhibe eden dozu daha fazladır. Aspirinin anti-inflamatuar, anti-piretik ve analjezik etkilerinden COX-2 inhibisyonu sorumludur. Antiagregan etkisi ve gastrik ülser yan etkisi ise COX-1 üzerinden oluşur. COX, endoplazmik retikulum membranına gömülü durumda, uzaysal olarak uzun hidrofobik kanalı olan bir enzimdir. Aspirin önce kanalın ortasında yer alan Arg<sup>120</sup>'ye bağlanır ve ardından Ser<sup>529</sup>'u asetiller. Asetilserin enzimin anormal konformasyona geçmesine neden olur. Bu nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların (NSAIDs) kompetitif, zaman bağımlı ve irreversibl olarak COX inhibisyonu yapmalarının tipik örneğidir. Aspirin COX-1'i bu şekilde inhibe ederken COX-2 üzerindeki etkisi daha farklıdır. COX-2 endoplazmik retikülümünden çok nükleus zarında bulunur, aspirin COX-2'yi ser<sup>510</sup>'dan asetiller ama sonuçta bu enzimin aktivitesi sadece modifiye olur. Asetile COX-2 prostaglandin G2 değil 15-R-Hidroksi-eikosatetraenoik asit (15-R-HETE) üretir (1,19).

### FARMAKOKİNETİK:

Aspirin asidik ortamda noniyonize formda olduğundan, en iyi mideden absorbe edilir. İlacın oral alınımını takiben 15-20 dakika gibi kısa sürede kan düzeyi minimum etkin dozu aşar ve etkisi başlar. Aspirin ince barsağın proksimalinden de absorbe edilir. Tamponlu aspirin tabletleri (Alcacyl®, Nötros®) kalsiyum, magnezum, aliminyum veya bikarbonat antasidlerini içermekte olup mide ve barsakta tabletin disintegrasyonu sonucu oluşan partiküllerin çevresinde PH'sı daha yüksek bir diffüzyon tabakası oluştururlar. Böylece hem disolüsyon hızlanır hem de global mide PH'sı de-



**Resim :** Prof. Sir John Vane ve Prof. Dr. Kaynak Selekler 20-21 Nisan 1997'de Venedikte yapılan Aspirin "Medicine of the Century" toplantısında. Sir Vane, Aspirinin etki mekanizması üzerine yaptığı çalışmalarla 1982'de "Nobel Tıp Ödülü" almıştır.

ğişmediğinden absorpsiyon azalmaz. Kombine tabletlerde etkinlik daha hızlı başlar ve kesin olmamakla birlikte aspirinin direk temasa bağlı gastrik mukoza iritatif etkisinin azaldığı bildirilmiştir.

Aspirin karaciğer ve kanda salisilata hidrolize edilir. Salisilat aspirine göre daha fazla oranda plazma proteinlerine bağlanır. Oral olarak 600 mg aspirin verilmesi ile kanda en fazla 4 mg/dl'lik düzey oluşur. Aspirinin letal dozu 20 gramdır ve bu dozda oral alımda plazma düzeyi 50 mg/dl'dir. İlaç ekstraselüler sıvı kompartmanlarında oldukça homojen olarak dağılır.

Aspirin ve ondan vücutta oluşan sodyum salisilat doza bağımlı kinetik ile elimine edilir. Verilen doz az ise karaciğerde büyük çoğunluğu glisin ile konjuge edilmek suretiyle salisürik asit olarak böbreklerden itrah edilir. Çok az bir kısmı glukronat konjugatı ve gentizik asit şeklinde veya serbest salisilat olarak itrah edilir. Verilen doz yüksek ise eliminasyon sıfır derece kinetiğine uyar ve büyük bir kısmı serbest salisilat olarak itrah edilir. Oral 300 mg dozun yarı ömrü 3 saat iken 10 gram verilirse bu süre 19 saattir. Birlikte fazla miktarda sodyum bikarbonat alınması veya eferfesant tablet şeklinde aspirin kullanımında idrar alkalileştiğinden salisilat atılımı artar ve plazma düzeyi düşer (21).

## ENDİKASYONLAR:

### Anti-inflamatuvar etkisi:

Akut romatizmal ateşe (ARF) karşı güçlü etkinlik gösterir, hatta kalp yetmezliği yapacak kadar ağır kardit yoksa tek başına yeterli olabilir. ARF'de salisilemiyi 25-35 mg/dl'de tutacak dozda verilir (genellikle günde 5-8 gram). Erişkin tip romatoid artritte kullanılan en etkin ilaçlardandır. Bu endikasyonda da 3.5-5.5 gram/gün gibi yüksek dozlarda kullanılır.

### Analjezik etkisi:

Bu amaçla 500-750 mg dozunda kullanılır. Bazı kaynaklarda daha yüksek dozların analjezik etkiyi artırmadığı belirtilmişse de WHO migren atağında başlangıç dozu olarak 1200 mg'a kadar kullanılmasını önermiştir. Analjezik etkisi oral alımını takiben 20 dakika gibi kısa bir sürede başlar. 500 mg dozunda 4-6 saatte bir tekrar edilebilir. Analjezik amaçla kullanılıyorsa günde 4 gram'dan fazla verilmemelidir.

Nöroloji klinik pratiğinde bu amaçla en fazla migren ve gerilim tipi baş ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır. Migren atağı tedavisinde 900 mg aspirin ile 10 mg parenteral metpamid® kombinasyonu, son yıllarda ön plana çıkan sumatriptan tedavisine göre 1.4-1.7 kat daha az etkinlik göstermekle beraber, ucuzluğu, kolay kullanım, yüksek uyunc ve yan etki azlığı nedeniyle ilk ilaç olarak tercih edilebilir (39). Lizin asetil salisilat formunun ise neredeyse oral sumatriptana eş değer etkinlik gösterdiği saptanmıştır (37). Aspirin ayrıca hem migren hem de episodik tip gerilim baş ağrısı profilaksisinde kullanılabilir (7,31). Ancak bu amaçla kullanılırken rebound baş ağrısı oluşabileceği akılda olmalı ve aylık doz 45 gramı geçmemeli ve 10 günden sık kullanılmamalıdır (24).

### Anti-trombotik etkisi:

Bu endikasyonda 300-1300 mg/gün gibi düşük dozlarda kullanılır. Dozun AMI profilaksisinde 2 mg/kg/gün ve diğer vasküler olaylarda 1 mg/kg/gün'den az olmaması a priori olarak zorludur (27). Aspirinin antitrombotik etkisi ilaç henüz sistemik dolaşıma geçmeden önce portal sirkülasyonda trombosit COX'unu inhibe etmesi ile başlar. ISIS-2 çalışmasında 162.5 mg oral dozun 1 saat içinde yeterli inhibisyon yapabildiği görülmüştür (29).

Aspirin oklüzif vasküler hastalıklarda (unstable anjina pectoris, akut miyokard infarktusu, TIA ve iskemik inme) sekonder profilaksi amacıyla kullanılır. Aspirin kullanımı ile vasküler nedenli ölümler genel olarak 1/6 ve non-fatal AMI ve inme riski ise 1/3 oranında azalır (3). Çeşitli vasküler hastalıklarda aspirinin etkinliği araştıran önemli çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda sunulmuştur.

İlk olarak 1950'lerde L.L. Craven aspirinin kanama zamanına olan etkisini araştırırken, akut miyokard in-

farktüsüne (AMI) karşı koruyucu özelliği olduğunu fark etmiştir (27). Bu daha sonra yapılan geniş kontrollü çalışmalarla ve meta-analizlerle doğrulanmıştır (2-5,15). Aspirin AMI geçirmiş kişilerde tekrarlama oranını yaklaşık 5 kat azaltmaktadır (15).

ISIS-2 çalışması 1988 yılında 17187 AMI açısından riskli olan hastada aspirinin koroner hastalıklarının yol açtığı ölüm oranını %23 azalttığını ortaya koydu (18). Aspirin AMI geçiren 1000 hastaya birkaç yıl düzenli verilirse bunların en az 40'ında AMI, iskemik inme veya TIA oluşmasına engel olur (3). TIA geçiren hastaların aspirin ile sekonder profilaksiye alınması, 3 yıl içinde non-fatal inme, non-fatal MI ve kardiyovasküler ölüm oranını ortalama %25 azaltır (3,11). 1000 TIA veya minör inme geçiren hastaya 3 yıl aspirin verilirse 37'sinde kardiyovasküler hastalık ve komplikasyon gelişmesi önlenir (3). Aspirinin bu koruyucu etkisi yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak meydana gelir (29).

Uluslararası inme çalışması (38) ve Çin aspirin inme çalışmasında (8) akut iskemik strokta aspirinin etkinliği yaklaşık 41,000 hastada araştırılmış ve inmeyi tekibin nonselektif olarak her hastaya mümkün olduğu kadar erken dönemde verilmesi ile, 1000 hastadan 10 tanesinin ilk iki hafta içinde oluşacak olan rekürren inme ve ölümden kurtarabileceği ortaya konulmuştur (6,8,38).

Aspirin kardiyovasküler hastalıkların primer profilaksisinde de etkindir. Ancak bu etkinlik düşük risk gruplarında azdır. Örneğin İngiliz doktorlar çalışması'nda (31) 5139 erkek doktorun 2/3'üne 500 mg/gün aspirin verilmiş, 1/3'ü ise aspirin kullanmamış ve 6 yıl sonunda total vasküler mortalite ve kombine olarak AMI, iskemik inme ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır. 1989 yılında Amerika'da 22071 doktor üzerinde yapılan "Amerikan Doktorlar Çalışması" ise aspirinin AMI primer profilaksisindeki etkin olduğunu gösterdi. Çalışma başlangıçta 8 yıl olarak planlanmış olmasına rağmen, aspirin alan grupta AMI insidansının %44 daha az olması nedeniyle, 4. yılında tamamlanmadan sona erdirildi. Bu çalışmaya katılan doktorların %99'unun ise daha sonra yaşam boyunca aspirin kullanmaya devam ettikleri görüldü (32). Ancak bu çalışmada da aspirin alanlarda kardiyovasküler nedenli ölümün anlamlı olarak azalmadığı ve düşük oranda da olsa hemorajik inmelerde artış olduğu saptandı. Düşük risk gruplarında aspirin ile 5 yıl primer profilaksi uygulanırsa 1000 hastadan ancak 4'ünde ciddi kardiyovasküler olayların engellenebileceği sonucu çıkmıştır (29).

Aspirinin yüksek risk gruplarında primer profilaksi için kullanımı ile yararlılık oranı artar. 2035 kronik anjina pectorisli hastada (20) aspirin ile ani ölüm ve AMI insidansı %34 oranında azalmıştır. Bu orta riskli gruptan 1000 hastaya 4 yıl süre ile 75 mg/gün aspirin verilirse 51'inde ö-

nemli kardiyovasküler hastalık gelişimi engellenir. Bu koruma oranı yaklaşık olarak düşük risk grubunun 10 katıdır. 3711 diabetli hastada 5 yıl süreyle 650 mg/gün aspirin kullanımı ile AMI %28, iskemik inme %16 ve önemli kardiyovasküler olaylar %18 azalmıştır (13). Ancak yedinci yıl sonundaki analizde koruyuculuk oranlarında düşme gözlenmiştir.

İnme primer profilaksisinde de aspirin ile risk %25'e varan oranda azalır. Amerika'da 1994 rakamları ile 20 milyon insanın inme açısından riskli grupta olduğu düşünülmüşse aspirin ile en az 5 milyon kişi felç olmaktan kurtarılabilir (11,27).

Amerikan Kalp Birliği, 1992'de aspirinin AMI infarktusu gelişimini %50 oranında azalttığını ve aspirin alırken AMI olursa bu durumda da fatal gidişi %20 oranında düşürdüğünü duyurmuştur (15).

Aspirin ayrıca koroner bypass yapılan hastalarda greftin erken tıkanmasını %50 oranında azaltmaktadır (4). Aspirin kullanımı ile bypass yanısıra anjioplasti, periferik greftler, arteriovenöz anastomozların patensinin de arttığı saptanmıştır.

1 gram dozunda verilirse post-operatif derin ven trombozunu %39 ve buna bağlı pulmoner tromboemboliye ise %64 azaltır (5).

1994 yılında R. Peto o zamana kadar yapılan 140,000 hastayı ilgilendiren 300 kadar çalışmanın metaanalizini yaparak uygun süre ve dozda aspirin verilirse dünyada sadece aspirin verilmesi ile en az 100,000 ölümün önlenilebileceğini saptadı (27).

#### **Kolon karsinomunda terapötik ve profilaktik etkisi:**

1991 yılında, 600,000 gönüllünün 8 yıl düzenli aspirin kullanımına dayanan bir çalışmada, aspirinin kolon karsinomu riskini %40 azalttığı gösterilmiştir (40). Bu 1995 yılında Amerika'da 90,000 hemşire'nin 10 yıl düzenli aspirin kullandığı hemşireler çalışmasında da doğrulanmıştır. Ayda 16 kez'den fazla aspirin kullananlarda kolon karsinomundan ölüm oranı bariz olarak düşüktür. Aslında kolorektal Ca'da COX-2 over-ekspresyonu olduğu ve bunun apoptoza rezistans yarattığı, aspirin ile ve daha belirgin olarak geliştirilecek spesifik COX-2 inhibitörleri ile bu etkilerin tersine çevrilerek kolon Ca'da terapötik ve profilaktik etki elde edilebileceği belirlenmiştir (25,26,36)

#### **Meme karsinomuna karşı koruyucu etkisi:**

Aspirin interlökin-2 ve  $\gamma$ -interferon salınımını azaltmaktadır. Bu nedenle meme kanserine karşı koruyucu olabileceği iddia edilmiştir (27).

#### **Pre-eklampsi profilaksisi:**

1992 yılında 4600 doğum üzerinde yapılan bir çalışmada 60-150 mg dozunda aspirinin ilave risk oluşturmaksızın preklampsi sıklığını %12 kadar düşürdüğü belirlendi (9). Ancak daha yüksek dozlarda aspirin, fetusa büyük ölçüde geçmesi, gebeliğin ve doğum eyleminin uzaması, anemi, fetusta hemostaz anormallikleri, duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon gibi önemli yan etkilere sebep olur. Bu gün gebelikte rutin olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir.

#### **İskemik inmede terapötik etki:**

İskemik strok hayvan modellerinde nöronlarda COX-2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (33). Aspirinin bu yönde etkisi olduğu söylenemezse de kan beyin bariyerini geçebilen yeni selektif COX-2 inhibitörlerinin inmede terapötik potansiyeli olabilir (19).

#### **Alzheimer Hastalığı tedavisi:**

Alzheimer hastalığında inflamasyonun oluşumu ve devamında lokal sitokin aktivasyonun rolü olduğundan COX-2 ekspresyonu artmıştır. Bu nedenle aspirin ve diğer NSAID'ların etkili olma potansiyelleri vardır (14).

#### **Diğer indikasyonlar:**

Aspirin radyasyon nedenli diyareyi etkin olarak düzeltir. Besin allerjisine bağlı diyarede de yararlı olabilir. Son zamanlarda katarakt gelişmesini, triptofan düzeyini düşürerek engellediği saptanmıştır. Aspirin diabetik mikroanjiopati'de de yararlı bulunmuştur (27).

#### **YAN ETKİLERİ**

**1- Gastropati:** Aspirin tedavinin ilk iki haftası içinde mide başta olmak üzere tüm gastrointestinal sistemde (GIS) mukozal epitel dökülmesi ve yüzeysel peteşi formasyonu oluşturur. Tedavinin devamı ile genellikle üçüncü aydan sonra ülser, kanama ve perforasyon gelişimine neden olabilir. Günde 1 gramdan fazla aspirin alanlarda gizli kanama oranı %50'den fazladır (16). Düzenli aspirin ile bir yılda peptik ülser gelişme oranı %15-20 olup, hastaları %3'ünde kanama ve/veya perforasyon oluşur (23).

Aspirin gastropatisi içeriğinde yer alan ülserojenik lezyonlar, peptik ülserden farklı olarak daha çok midede olur. Olguların en fazla dörtte birinde ise duodenal ülser gelişir. Yaşlılık, kadın cinsiyeti, daha önceden peptik ulkus öyküsü olması, birlikte antikoagülan, diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, veya diğer ülserojenik ilaçların (Glukokortikoidler gibi) veya alkol ve sigara kul-

lanımı ile gastropati oranı artar (21). Yüksek doz ve uzun süre kullanımda da risk artmaktadır. Aktif peptik ülseri olan hastalarda ise kısa süreli ve daha düşük doz aspirin kullanımıyla bile masif kanama riskinin arttığı belirtilmiştir.

Aspirin gastropatisinde ilacın asidik karakteri nedeniyle oluşan topikal tahriş etkisi ve prostaglandin inhibisyonu birlikte rol oynamaktadır. IV kullanımda veya barsak kaplamalı tabletlerde bu tahriş etkisi daha azdır. Yemeklerle birlikte alınması veya bol su ile içilmesiyle de tahriş azalır. Tamponlanmış aspirin tabletlerinin ülserojenik etkisi literatürde aksi yönde yayınlar çok olmakla birlikte konvansiyonel preparatlardan pek az değildir.

Aspirine bağlı ülser histamin H2 reseptör blokerlerine iyi yanıt vermez. Mizoprostol ve benzeri prostaglandin E2 analogları kullanılmalıdır. Aspirinin diğer gastrointestinal sistem yan etkileri bulantı, kusma, dolgunluk, dispepsi ve konstipasyondur.

**2- Kanama:** Aspirin trombosit agregasyonunu azaltarak kanama zamanını uzatır. Daha yüksek dozlarda fibrinojeni ve protrombin dahil karaciğer kaynaklı pıhtılaşma faktörlerini de azaltır. Ayrıca daha da yüksek dozlarda fibrinolitik aktiviteyi de artırır. Kanama komplikasyonları antikoagülanlarla birlikte kullanıldığında aditif etki ile artış gösterir.

**3- Allerji:** Bronş astması olan hastalarda astım krizine yol açabilir. Ayrıca ürtiker ve anjiödem de yapabilir.

**4-** Aspirin terapötik dozlarda **solunum** merkezini hafif derecede stimüle eder. Subtoksik terapötik düzeylerde respiratuar alkaloz, toksik düzeylerde ise metabolik asidoz gelişebilir.

**5-** Yüksek riskli hastalarda ve yaşlılarda aspirin kullanımı ile akut **böbrek** yetmezliği gelişimi riski artar (35). Ancak bu genellikle antiinflamatuvar dozda kullanıldığında beklenen bir etkidir (29). Aspirin böbrekte prostaglandin E2 ve prostasiklini inhibe etmek suretiyle glomerüler filtrasyon hızını ve renal kan akımını azaltır. Özellikle plazma volümünün azaldığı ve perfüzyon basıncının düştüğü durumlarda renal kan akımı prostaglandinlerle ayarlanır. Prostaglandinlerin aspirin ile azaltımı da prerrenal böbrek yetmezliğini indükler. Aspirin, prostaglandinlerin natriüretik ve ADH'yı modüle edici etkilerini inhibe ederek, vücutta su ve tuz tutulumunu, ödem oluşumunu artırır. Bu suretle diüretiklerin antihipertansif etkilerini de antagonize eder (41).

**6-** Esansiyel **hipertansiyonlu** hastalarda aspirin eklenmesi ile kan basıncı kontrolünün bozulduğu bildirilmiştir (28). Özellikle yaşlı hastalarda aspirin tedavisine

başlanması ile sınırdaki hipertansiyonun daha etkin tedavi gerektiren düzeylere çıktığı gözlenir. Ağır kalp yetmezliği olgularında enalaprilin yararlı etkisini antagonize edebilir (17). Yüksek dozlarda (>20 mg/dl) ARF'li hastalarda kalp yetmezliğini manifest hale getirebilir.

**7-** Aspirin renal itrahi azaltmak suretiyle düşük dozlarda **hiperürisemi** yapar. Günde 5 gram üzerindeki dozlarda ise **ürikozürük etki** gösterir.

**8-** Normal insanlarda aspirin glikojenolizis, hiperglisemi ve glukozüri oluşturur. Diabetes mellituslu hastalarda ise aynı dozda glukoz utilizasyonunu azaltır, glisemi düşürür ve insülin gereksinimini azaltır. Çocuklarda salisilat zehirlenmesinde de hipoglisemi oluşur.

**9-** Aspirinin düşük de olsa **hepatotoksik** etki potansiyeli vardır. Özellikle çocuklarda Reye sendromuna neden olabilir.

**10-** Aspirin fetusa önemli oranda geçer ancak önemli fetal malformasyona neden olmaz. **Gebelikte** kullanımı ile doğum eyleminin uzadığı, doğumun hafifçe geciktiği saptanmıştır. Doğuma az bir zaman kala, kısa süre boyunca kullanıldığında, doğum kanamaları ve çocukta intrakranial kanama riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca duktus arteriozusun erken kapanması ve pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Yani doğanda serbest bilirubin düzeyini artırabilir. Gebeliğin son üç ayında mutlak zorunlu olmadıkça aspirin kullanılmamalıdır. Ancak CLASP çalışmasında gün 160 mg altındaki dozlarda preeklampsiyi azalttığı da bildirilmiştir.

**11-** Aspirin **emziren annelerde** de kullanılmamalıdır. Glukronat konjugatı şeklinde süttten sekrete edilir ve çocukta yan etkilere neden olabilir.

**12-** Aspirinin **kondrotoksik** etkisi vardır. Normal ve osteoartritli hastalarda kırıkta dokusunda glukozaminoglukan sentezini bozduğu ve proteoglikan kaybını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle osteoartrit gibi durumlarda uzun süre aspirin kullanımından kaçınılması önerilir. Bu yan etki mizoprostol ile azalır.

**13- Aspirin zehirlenmesi:** Orta derecede olan zehirlenme tablosuna **salisilizm** adı verilir. Bu durumda klinikte baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, görme bulanıklığı, işitme kaybı, tinnitus, hiperventilasyon, bulantı, kusma ve diyare gözlenir. Aspirinin ototoksitesi reversibl olup zehirlenmenin erken habercisi konumunda bir semptomdur. Doz daha fazla ise dispne, konfüzyon, deliryum, eksitasyon, hallüsinasyon ile karakterize ağır zehirlenme tablosu gelişir. Hipoalbuminemi olan hastalarda salisilizmin daha düşük dozlarda meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Zehirlenme esnasında ateş, asidoz, dehidratasyon, deri döküntüsü de gözlenir.

## KAYNAKLAR

- 1- Allen KN. Aspirin-now we can see it. *Nature Med*-1995;1:882-883
- 2- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ*-1988;296:320-331
- 3- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*-1994;308:81-106
- 4- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-2: Maintenance of vascular graft of arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ*-1994;308:159-168
- 5- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-3: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ*-1994;308:235-246
- 6- Bousser MG. Aspirin or heparin immediately after a stroke? *Lancet*-1997;349:1564-1565
- 7- Buring JE, Peto R, Hennekens CH. Low-dose aspirin for migraine prophylaxis. *JAMA*-1990; 264: 1711-1713
- 8- Chen ZM, Xie JX, Peto R et al. Chinese Acute Stroke Trial (CAST): 10,000 aspirin vs 10,000 placebo. *Cerebrovasc Dis*-1997;7 (suppl-4):20 (Abstract) ve *Lancet*-1997;349:1641-1649.
- 9- CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy). A randomised trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*-1994;343: 619-629.
- 10- Collins R, MacMahon S, Flathner M, et al. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: Systematic overview of randomised trials. *BMJ*-1996;313:652-659.
- 11- Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, heparin, and fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction *N Engl J Med*-1997; 336:847-860.
- 12- Ellerbeck EF, Jencks SF, Radford MJ et al. Quality of care for medicare patients with acute myocardial infarction: a four-state pilot study from the cooperative cardiovascular project. *JAMA*-1995;273:1509-1514.
- 13- ETDRS investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA*-1992;340: 1292-1300.
- 14- Fricker J. NSAIDs may reduce risk of Alzheimer's disease. *Lancet*-1996;347:958.
- 15- Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C: Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease (AHA medical/Scientific Statement-Special Report). *Circulation*-1993;87:659-675
- 16- Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*-1991;115: 787-796.
- 17- Hall D, Zeitler H, Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effects of enalapril by aspirin in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol*-1992;20: 1549-1555.
- 18- ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*-1988;349-360
- 19- Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*-1997;53:563-582
- 20- Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. *Lancet*-1992; 340: 1241-1245.
- 21- Kayaalp O. Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji-2. cilt, yedinci baskı, Feryal Matbaacılık,1995:1957-2013.
- 22- Kutzner T. Upcoming alternatives to aspirin for antiaggregant therapy in stroke prevention. *Eur NEurol*-1996;36:253-259.
- 23- Lanza FL. Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. *Am J Gastroenterol*-1993;88:1318-1323.
- 24- Latta G, Mück H, Schunk C. Questions and answers on acetylsalicylic acid for headache and migraine. Bayer, Leverkusen, 1996;1-54
- 25- Marcus AJ. Aspirin as a prophylaxis against colorectal cancer. *N Engl J Med*-1995;333: 656-658.
- 26- Muscat JE, Steelman SD, Wynder EL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer*-1994; 74: 1847-1854.
- 27- Mück H, Latta G, Loose-Wagenbach I. Questions and answers about antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Bayer, Leverkusen, 1995;1-38
- 28- Oates JE, Fritz-Gerald GA, Branch RA et al. Clinical implications of prostaglandin and tromboxane A2. *N Engl J Med*-1988; 319:761-767.
- 29- Patrono C. Aspirin as a antiplatelet drug. *N Engl J Med*-1994; 330:1287-1294.
- 30- Patrono C, Roth GJ. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke*-1996;27:756-760.
- 31- Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ*-1988; 296: 313-316
- 32- Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *NEJM*-1989;321:129-135
- 33- Planas AM, Soriano MA, Rodriguez-Farre E et al. Induction of cyclooxygenase-2 mRNA and protein following transient focal ischemia in the rat brain. *Neurosci Lett*-1995; 200:187-190.
- 34- Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets and thrombosis: Theory and practice. *Blood*-1997;83:885-898.
- 35- Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med*-1991;115:165-172.
- 36- Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, et al. Expression of COX-1 and 2 in human colorectal cancer. *Cancer Res*-1995;55: 3785-3789.
- 37- Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, et al. The effectiveness of combined oral lysine acetyl-salicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet*-1995; 346: 923-926
- 38- The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*-1997; 349: 1569-1581
- 39- The oral sumatriptan and aspirin plus metoclopramide comparative study group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol*-32:177-184
- 40- Thun MJ, Namboodiri MM, Heath Jr CW. Aspirin and reduced risk of fatal cancer. *NEJM*-1991;325:1593-1596
- 41- Toto RD. The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. *J Rheumatol*-1991;18 (suppl-28): 22-25.
- 42- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol*-1971;231:232-235