

T. C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Birim Yöneticisi :  
Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu

# Aspirinin Sağlıklı Bireylerde Kanama Zamanı Üzerine Etkisi

(UZMANLIK TEZİ)

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0036645
Tasnif No.	616.337
	504

1983

Dr. M. Nâhri SOYDİNGİ

36645

DIYARBAKIR, 1983

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sahife No:

GİRİŞ.....	2-3
ASPIRİN HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	4-II
ASPIRİN VE KANAMA ZAMANI.....	12-18
MATERYAL VE METOD.....	19-21
BULGULAR.....	22-30
TARTIŞMA.....	31-36
SONUÇ.....	37
ÖZET.....	38-47

## G İ R İ Ş

Son yıllarda arteriel sistemde meydana gelen trombozlarda, trombositlerin aktif bir rol oynadığı anlaşıldıktan sonra, atherosklerotik kalb hastalığı, serebro vasküler hastalık, valvüler kalb lezyonları, rekürrent venöz tromboz durumları gibi pek çok olguda trombosit inhibitörü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. (1,2,3,4,5)

Antitrombotik tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar arasında aspirin, sulfinpyrazon, dipyridamol v, b sayılabilir. Bu ilaçlar içersinde aspirinin, ucuzluğu, etkenliği, alım kolaylığı, yan etkilerinin azlığı gibi nedenlerle özel bir yeri vardır.

Aspirin trombositler içersindeki siklooksijenaz enzimini bloke ederek, trombosit agregasyonunu aktive eden, Tromboksan  $A_2$  nin sentezini engellemektedir.

Aspirinin antitrombotik amaçla kullanılacak en etkili dozu konusundaki görüşler farklı olup, henüz kesin bir sonuca bağlanmamıştır. Bazı yazarlar en etkili olan dozun 300 mg/gün gibi küçük dozlar olduğunu, kanama zamanının bu dozlarda maksimum düzeyde uzadığını, buna karşılık 1gr/gün ve daha yüksek dozlarda kanama zamanının normale döndüğünü belirtirken (6,7), diğer bir kısım araştırmacılar aspirin dozu ile kanama zamanı arasında böyle bir zıt ilişki tespit etemediklerini bildirmişlerdir (8,9).

Bu çalışmada, çeşitli aspirin dozlarının kanama -

zamanı üzerindeki etkileri ve kanama zamanını maksimum düzeyde uzatan aspirin dozunun saptanması amaçlanmıştır.

Bu maksatla otuz gönüllü hemşire koleji öğrencisine çeşitli dozlarda aspirin verilmiş, aspirinden önceki ve sonraki kanama zamanları arasındaki fark istatistikî olarak değerlendirilmiştir.

Kanama Zamanının günde 300 ila 600 mg arasında aspirin verilmesini takiben; normale göre anlamlı düzeyde uzadığı ( $P < 0.001$ ), kanama zamanındaki uzamanın 300 mg/gün aspirin dozunda maksimum derecede olduğu saptanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

Önce aspirin hakkında kısa bir genel bilgi sunduktan sonra, aspirin ve kanama zamanı arasındaki ilişkiyi özetlemeyi uygun gördük.

### ASPIRİN

18'inci yüzyılda söğüt ağacı kabuklarının ateş düşürücü etkisi olduğunun farkedilmesinden sonra (10), Leroux 1827 yılında bundan "salicin" adı verilen glikozidi elde etmiş ve 1838 de Piria salicinden salisilik asiti üretmiştir (II). Salisilik asit sentetik olarak fenolden 1860 yılında Kolbe ve Lautemann tarafından elde edilmiştir. İlk olarak 1857 yılında akut eklem romatizma tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

#### Kimyasal Özellikleri:

Salisilik asit (Ortohidroksibenzoik asit) çok irritan olduğundan sadece deri ve benzeri yerlere uygulanmakta, sistemik kullanım için bu asitin çeşitli türevleri sentetize edilmektedir. (II, 12). Bunlar, carboxyl grubunun değiştirilmesi ile elde edilen salisilik asit esterleri ve carboxyl grubuna dokunmaksızın, hydroxyl grubunun değiştirilmesi ile elde edilen organik asitlerin salisilat esterleridir. Örneğin, aspirin bir asetik asit esteridir. Carboxyl veya hydroxyl grubunda yapılan değişiklik, bileşimin yalnız güç ve toksisitesinde değişikliğe neden olur.

Emilim, metabolizma, atılım:

Ağız yoluyla alınan aspirin kısmen mideden, fakat büyük bir kısmı ince barsağın yukarı bölümlerinden emilir. (13,14). Tek bir dozdan sonra, 30 dakikadan daha az bir zamanda plazmada tesbit edilir. Maksimum değere yaklaşık iki saatte erişerek daha sonra yavaş yavaş azalır. Emilim hızını bir çok faktör tayin eder. Bunlar, aspirin tabletinin parçalara ayrılarak dağılma ve erimesine, partikül büyüklüğüne, midenin boşalma zamanına (11) ve mide suyu pH'ına bağlıdır. (18). Aspirinin yağda erir molekülleri (salisilik asit ve asetil salisilik asit) gastrointestinal mukoza membranlarından başlıca pasif difüzyon ile geçer. Burada mide pH'ından etkilenir. Eğer pH artarsa aspirin daha fazla iyonize olarak emilim hızı azalır (11,14,15). Buna rağmen pH'da bir yükselme aspirinin suda erirliğini arttırarak onun emilimini kolaylaştırır, bunun sonucu daha yüksek kan düzeyi sağlar (15,16). Besinlerin varlığı aspirin emilimini geciktirir (17). Aspirinin rektal emilimi genellikle yavaş ve yetersizdir.

Mide lümenindeki iyonize olmamış salisilat molekülleri mukoza hücrelerine girdiği zaman, hücre içi pH 7 de iyonize şekillere ayrılır ve hücre içersinde büyük miktarlarda birikir. Örneğin mukoza hücrelerindeki salisilat anyonu konsantrasyonu mide lümenindekinden 15 ila 20 kat fazla olabilir. Bunun sonucu olarak mide mukozası hasarı meydana gelebilir.

Emilimden sonra salisilat, başlıca pH'a dayanan pasif süreçlerle dokular ve ekseri transcellular sıvılara tamamen dağılır. Salisilat, düşük kapasiteli bir aktif transport siste-

miile beyin omurilik sıvısından choroid plexusa geçer (I8). Büyük bir kısmı iyonize olduğundan dolayı kan-beyin bariyerini yavaşça, plasental bariyeri ise hızlı şekilde geçer. Midede sıvısına sekrete olmaz. Eser düzeyde tükürük, safra ve feçeste bulunur.

Alınan aspirin başlıca bu şekilde emildiği gibi, kısmen salisilik asit olarak sistemik dolaşıma girer ve sonuç olarak mide barsak mukozası ve karaciğerde esteraslar tarafından hidrolize edilir. Emilmiş olan ester, plazma, karaciğer, eritrositler ve daha yavaş olarak snovial sıvıda salisilik asite hızlıca hidrolize edilir. Hızlı hidroliz sonucu olarak aspirin plazma konsantrasyonları daima düşüktür ve uygulanmakta olan terapötik dozlarda 20 mg/100 ml yi nadiren aşar.

Emilimden sonra salisilatın %80 ile 90 ı plazma proteinlerine, özellikle albumine bağlanır (I2). Salisilat, plazma proteinlerine bağlanma yerlerinde thyroxine, penicillin, thiopental, phenytoin, sulfipyrazone, bilirubin, triptofan, bazı peptidler, muhtemelen steroidler, ürik asit ve naproxen ile yarışır.

Salisilat biotransformasyonu bir çok dokularda, fakat bilhassa karaciğer endoplazmik retikulum ve mitokondriada meydana gelir. Üç ana metabolik ürünü, salisilürik asit (glisinle konjuge), ether veya phenolik glükronid veya acyl glükroniddir. İlave olarak küçük bir kısmı gentisik asit (2,5 dihydroxybenzoic acid) ve 2,3 dihydroxybenzoic acid ve 2,3,5 trihydroxybenzoic acidlere oksitlenir. Bu metabolitler idrarda bulunur (II).

Salisilatlar başlıca böbrekler tarafından atılır.



İnsanlardaki çalışmalar salisilatın idrarda, % 10 serbest salisilik asit, % 75 salicyluric acid, % 10 salicyclicphenolic % 5 acyl glücuronidler ve % 1 gentisic acid olarak atıldığını göstermiştir. Bununla beraber serbest salisilat atılımı son derece değişkendir. Alkali idrarda, alınan aspirinin % 85 kadarı serbest salisilat olarak atılır. Halbuki asit idrarda bu % 5 ten azdır. (II, 15).

Aspirinin plazma yarılanma süresi yaklaşık 15 dakikadır. Salisilat için düşük dozlarda plazma yarılanma süresi 2-3 saat, yüksek dozlarda ise 15-30 saattir. Bu doza bağlı eliminasyon, karaciğerin sınırlı olan salicyluric acid ve phenolic glucronide çevirme kabiliyeti sonucudur. (19).

Salisilat plazma konsantrasyonu, glomerular filtrasyon hızının azaldığı veya proximal tübülüslerin maksimal sekretuar kabiliyetlerinin azaldığı, renal hastalık veya probenesid gibi transport sistemi ile kompetisyona giren inhibitörlerin varlığında artar. İdrar pH'ındaki değişiklikler salisilat klirensi üzerinde az miktarda etkilidir. Bununla beraber klirens pH 8 de, pH 6 dan yaklaşık olarak 4 kat daha büyüktür. Çünkü salisilat üriner pH 8 de fazla olarak iyonizedir ve renal tubuler lümeden geri difüzyonu azdır. Halbuki üriner pH 6 da salisilat büyük miktarda iyonize değildir ve kolayca geri difüzyona uğrar. Yüksek idrar akım hızlarında tubuler geri difüzyonu azalır.

#### Metabolik Etkileri:

Salisilatların bir çok metabolik süreçlere etkileri vardır. Bunlardan birisi, 2.4 dinitrophenol ile meydana getirilene benzer şekilde, oksidatif fosforilasyonu serbest bırak-

masıdır. Bu etki romatoid artiritis tedavisinde kullanılan salisilat dozlarıyla insanlarda meydana gelebilir. Bu etki sonucu ATP'ase bağımlı reaksiyonların çoğu inhibe olur. Salisilat etkisiyle oksijen uptake ve karbondioksit üretimindeki artma ilacın fosforilasyonu serbest bırakıcı etkisinden ileri gelir. Relativ olarak oluşan fosforilasyon yetersizliğini kompanse etmek için oksidasyonda artış meydana gelir. Karaciğer glikojenindeki azalma bu mekanizma ile açıklanabilir. Toksik dozlarda pyridine nücleotide koenzimi ile yarışarak, ksantin oksidaz gibi bazı oksidazlar ile bazı dehidrogenazları inhibe ederek aerobik metabolizmayı bozduğu ileri sürülmüştür (20,21).

Karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri komplekstir. Gerek insan, gerek hayvanlarda salisilatlar büyük dozlarda hiperglisemi ve glükozüriye sebep olabilir. Karaciğer ve adale glikojeni azalır. Bu etkiler kısmen santral sympathetic merkezlerin aktivasyonu sonucu adrenal salınımı ile açıklanabilir. Toksik dozlarda salisilat, aminoasidüri ile karakterize, önemli negatif azot balansı oluşturur. Adreno kortikal aktivite, protein katabolizmasını arttırarak negatif azot dengesinin oluşmasına yardımcı olabilir (21).

#### Analjezik etkileri:

Organ ağrılarından çok, özellikle baş ağrısı, kas ve eklem ağrılarında yararlıdır (22). Analjezik etkisini periferide ve santral sinir sisteminde oluşturur. Periferik nöronların ağrı reseptörlerinden potasyum çıkartarak ağrı oluşturan bradikinin, serotonin, histamin ve asetilkolini antagonize ederek periferik analjezik etkisini gösteren aspirin, doku iskemisi



ve asidozuna bağlı agrılarıda ortadan kaldırır (20). Ayrıca inflamasyonlu dokuda oluşan prostaglandinlerin yapımını durdurarak ve ağrı reseptörlerinin mekanik ve şimik uyarılara (bradikinin) duyarlılığını engelleyerek (23) te etki gösterir. Alışkanlık yapmaz(22,24).

#### Antipiretik etkileri:

Antipiretik etki genellikle hızlı ve etkilidir. Salisilatların normal dozları vücut ısısını düşürmesine karşın, oksijen tüketimini ve metabolizmayı arttırır. Toksik dozlarda terleme meydana getiren piretik etkiye sahiptir.

#### Antiromatizmal ve antiinflamatuvar etkileri:

Salisilatlar romatoid artrit ve akut eklem romatizmasında çok etkili olup, bunun için kan düzeyinin 30-35 mg 100 ml de olması gerekir (22). Salisilatlar prostaglandin sentetaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar ve antiromatizmal etkilerini göstermektedirler (II, I2).

#### Hematolojik etkileri:

Aspirin alımı - Daha öncede belirtildiği gibi- normal bireylerde kanama zamanında belirgin bir uzamaya yol açar. Bu uzama hipoprotrombin etkiye bağlı olmayıp, 300 mg gibi küçük dozlarda bile görülebilmektedir.

Aspirin ağır karaciğer hasarı, hipoprotrombinemisi, vit K eksikliği veya hemofilisi olan hastalara verilmemelidir. Çünkü platelet hemostaz mekanizmasını inhibe ederek kanamalara yol açabilir. Salisilat tedavisi, lökosit ve eritrosit değerlerinde belirgin bir değişikliğe yol açmaz, methemoglobinemi oluşturmaz. Günde 3-4 gr dozunda verildiğinde plazma demir konsan-

trasyonunu belirgin derecede düşürür ve eritrosit yaşam süresini kısaltır (II).

Diğer etkileri:

Salisilatlar yüksek dozlarda konfüzyon, baş dönmesi kulak çınlaması, sağırılık, delirium, stupor ve komaya neden olabilirler. Tedavi dozlarında  $O_2$  tüketimini arttıırırlar. Bu durum özellikle iskelet kasında görülür. Aspirinin teratojen etkisi yoktur. Koroner dilatasyonunu arttırarak, kardiyak kanlanmayı arttırdığı böylece koroner yetersizliğinin önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (25). Buna karşılık, egzersiz ile oluşturulan anginada S-T segmenti değişikliklerine, kalb atım sayısı ve kan basıncına etki yapmadığı bildirilmiştir (26).

Kan elektrolitleri ve böbrege etkisi:

Aspirinin neden olduğu asit baz dengesi bozuklukları su ve elektrolit dengesinde değişikliklere yol açar. Uzun süre yüksek doz salisilat alımı, böbrek ve böbrek dışı faktörler ile potasyum kaybı geliştirir. Salisilatlar böbrek tubulus hücrelerinde aktif  $N_a$ -K pompasını bozarak, su ve Na tutulumuna buna karşılık K kaybına yol açarlar.

Hayvanlarda aspirinin hipotalamusu etkileyerek ACTH salgılanmasına neden olduğu, bunun sürrenal korteksini uyardığı, insanda ise yüksek dozlarda bile böyle bir etki görülmediğini ileri sürenler vardır. (14). Bunun yanında yüksek doz aspirinin insanlarda da adrenokortikal hiperfonksiyona neden olduğunu ifade eden yayınlar da vardır (20,22). Bu konuda henüz kesin bir yargıya varılamamıştır.

Aspirinin mideye etkisi:

Alındıktan sonra epigastriumda rahatsızlık hissi, bulantı kusma meydana getirebilen aspirinin etkisi bulbustaki trigger zone kusma merkezini uyarmasından ileri gelir. Salisilatlar mide mukozasında hemorajik erozyonlar ve ülserasyonlar meydana getirir (II). Aspirinin oral yolla fındık faresine verilmesinden 3 dakika gibi kısa bir süre içerisinde midede ultrastrüktürel değişikliklerin görülmesi, etkisinin daha çok yerel olarak meydana geldiği savını desteklemektedir (27). Bununla beraber sistemik yollarda etkili olduğunu ileri süren yayınlarda vardır (28,29). Nitekim aspirinin vaginal yolla asit yapımını azalttığı gösterilmiştir (30). Buna karşılık, intravenöz ve subcutan aspirin uygulanmasından sonra midede değişiklik saptanmadığıda bildirilmiştir (31).

Aspirinin mide mukozasında yaptığı harabiyetle ilgili olarak kesin bir mekanizma ortaya konulamamasına rağmen, iyonize olmamış aspirin moleküllerinin mide lümeninden mukoza hücrelerine pasif olarak girmesinden sonra, pH 7 de iyonize olarak hücre içerisinde biriktiği ve mide lümenindekinden 15-20 kez daha fazla bir düzeye erişerek, asidik yapısı nedeniyle hücre yıkımına yol açtığı savunulmuştur (II). Buna karşılık, aspirinin HCl varlığında mide mukozası bariyerini kırarak, hidrojen iyonlarının geri difuzyonuna neden olup, artan hücre içi  $H^+$  düzeyinin harabiyet ve kapiller kanamalara yol açtığı görüşü son zamanlarda daha fazla taraftar bulmuştur. (32,33,34). Hayvan deneylerinde, tekrar edilen asetil salisilik asit uygulamalarından sonra mide harabiyetine karşı direnç oluştuğu, insanlarda ise oluşmadığı bildirilmiştir (35).



## ASPIRİN VE KANAMA ZAMANI

Aspirinin kanama zamanını uzatıcı etkisi hemen hemen tüm yazarlarca kabul edilmektedir (36,37,38). Aspirinin kanama zamanı üzerindeki etkisini açıklayabilmek için, önce trombüs oluşumunda trombositlerin ve damar duvarının rolleri üzerinde durmak istiyoruz.

Arteriel trombüs oluşumunda üç faz vardır:

1-Trombosit adezyonu

2-Trombosit agregasyonu

3-Pıhtılaşma mekanizmasının aktivasyonu

Bu fazları sırasıyla kısaca gözden geçirelim.

1-Trombosit adezyonu: Bu ifade trombositlerin trombosit haricinde bir yüzeye yapışması anlamına gelir. Trombositler zedelenmiş veya devamlılığı bozulmuş endotelial yüzeylere yapışma eğilimindedirler (39).

2-Trombosit agregasyonu: Agregasyon trombositlerin birbirine yapışarak küme oluşturmaları anlamına gelir. Bu olay sitoplazmik kalsiyum miktarındaki artışa bağlıdır. Bu durum başlıca iki faktör tarafından ayarlanmaktadır:

a) Trombositteki intra sitoplazmik granüllerin içeriği

b) Tromboksan  $A_2$  ( $T_X A_2$ ) sentezi

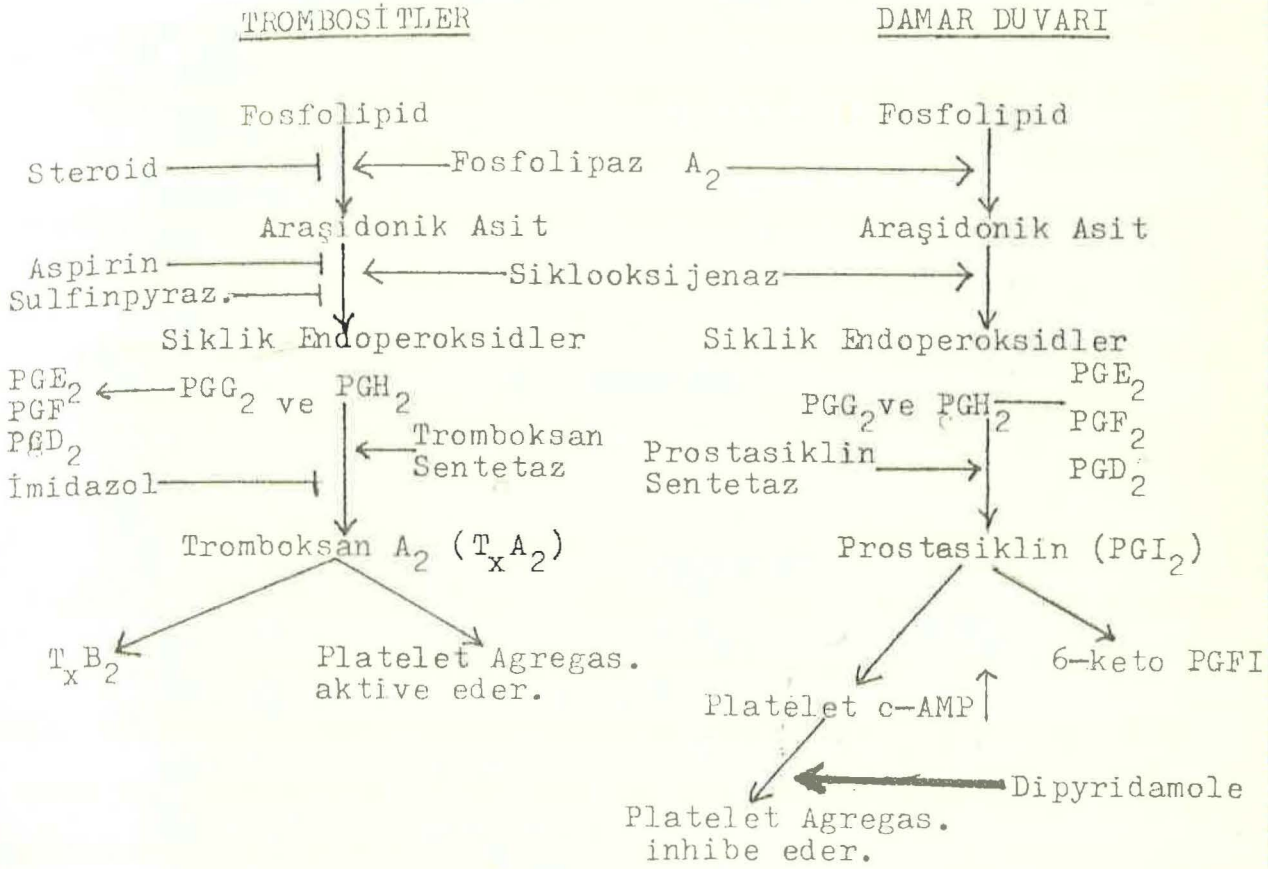
Bu iki mekanizma nasıl aktive oluyor ve sonuçta nasıl trombosit agregasyonu başlıyor, bu soruların cevabı henüz yeterince aydınlanmamıştır (40). Trombosit adezyonu safhasında, muhtemelen kalsiyumun membrandan sitoplazmaya geçişi ile trombosit ag-

regasyonu başlamaktadır. Bunun sonucu trombosit kontraksiyona uğrar ve trombosit içersindeki granüllerde bulunan ADP ekstra sellüler sahaya geçer (41). Bu ADP çevredeki trombositlerin membran yüzey reseptörlerini etkileyerek kalsiyumun membrandan sitoplazmaya geçişini sağlar (42). Sitoplazmik kalsiyumun artışı trombositin yapışkan hale getirerek agregasyonu başlatacağı gibi, trombosit kontraksiyonunu arttırarak ilave ADP nin ortama verilmesini ve agregasyonun devamını sağlar (18,19).  $T_xA_2$  sentezine gelince; Trombosit membran aktivasyonu sırasında kalsiyum, trombosit membran fosfolipazını aktive eder. Bu enzim fosfolipidten araşidonik asit sentezini katalize ederek bu maddenin yapımını arttırır (20,21). (Şekil 1).

Araşidonik asit Siklooksijenaz (Prostaglandin Sentetaz) enzimi tarafından siklik endoperoksidlere dönüştürülür. Bu maddelerin büyük bir kısmı trombositler içinde, Tromboksan Sentetaz enzimi tarafından  $T_xA_2$  ye dönüştürülür.  $T_xA_2$  güçlü agregan ve vazokonstrüktör bir maddedir (47). Aynı zamanda sitoplazmik kalsiyum miktarını arttırır, bu durumda trombositlerin adezyon ve agregasyonu dahada artar ve daha fazla ADP salgılanır.

$T_xA_2$  nin yarılanma ömrü 30 san. kadar olup, hemen inaktif bir madde olan  $T_xB_2$  ye dönüşür.  $T_xA_2$  nin agregan etkisinin trombositlerdeki Adenilat Siklaz enzimini inhibe edip c-AMP düzeyini düşürmesine bağlı olduğu bildirilmiştir (48,49). Bu ise daha fazla  $T_xA_2$  sentezini sağlar.





ŞEKİL I: Trombositler ve Damar duvarında Prostaglandin sentezi.

Bu arada yeri gelmişken damar duvarında tromboz oluşumundaki etkisi üzerinde durmak istiyorum. Arter ve venlerin endotel hücreleri trombositlerin damar duvarına yapışmasını engelleyen (51), antiagregant etki gösteren (52) ve potent bir vazodilatatör olan (53) Prostacyclin adlı bir prostaglandin sentezleme yeteneğindedirler (52). Damar endotelinde Prostacyclin oluşumu ile ilgili biokimyasal yol, ilk basamaklarında trombositler içinde  $T_x A_2$  yi oluşturan yola benzer. Şöyleki; Araşidonik asit siklooksijenaz enzimi tarafından siklik en-

doperoksidlere dönüştürülür. Siklik endoperoksidler ise endotel hücrelerinde prostasikline çevrilir. Prostaiklin labil bir madde olup inaktif ve stabil bir madde olan 6-Okso PGF<sub>1</sub>α ya çevrilir. Prostaiklin damar endotelindeki zedelenmeyi takiben hızla salgılanmaya başlar (54,55). Prostaiklin trombosit membranındaki Adenilat Siklaz enzimini aktive eder. Bunun sonucunda trombosit c-AMP düzeyi yükselir ve platelet kalsiyumu inhibe olur. Böylece sonuçta platelet fonksiyonları inhibe edilmiş olur (56)

Damar duvarının ayrıca plazminojen aktivatörlerinin salınımını temin ettiği, bunun sonucu oluşan fibrinin eritilerek tromboz oluşumunun engellendiği bildirilmiştir (57).

3-Pıhtılaşma Mekanizmasının aktivasyonu: Platelet adezyonu ve agregasyonu sırasında pıhtılaşma mekanizmasında aktive olmaktadır. Bu aktivasyon platelet adezyonu ve agregasyonu sırasında platelet membranının aktivasyonu ile başlar. Aktive olmuş platelet membranı fosfolipid olan Trombosit Faktör 3'ü sentezlediği gibi, kuagülasyon faktörlerinin reaksiyonunda katalize eder. Bu şekilde intrinsek yoldan trombin oluşur (58). Ekstrensek yolun aktivasyonu ise zedelenmiş olan vasküler duvardan doku tromboplastininin çıkması ile olur. Bu yoldanda sonuçta trombin oluşur (59). Bu şekilde ekstrensek ve intrinsek yolun aktivasyonu sonucu oluşan trombin platelet membran reseptörlerine etki ederek ADP salgılanmasını ve T<sub>x</sub>A<sub>2</sub> sentezini artırır (60). Daha önemlisi, trombinin fibrinojen üzerine etkisi sonucu fibrin polimerleri oluşur. Fibrin polimerleri ise plateletler üzerine yapışarak, arteriel trombusun stabilizasyonu

nunu ve fiksasyonunu sağlarlar (61).

Tüm bu bulgulardan sonra Vane ve ark. (62) şu görüşü ortaya atmışlardır: "Normal bireylerde Prostatiklin ile  $T_xA_2$  arasında bir denge vardır. Bu denge sonucu intravasküler trombosit agregasyonu ve trombus oluşumu normal olarak engellenir. Damar duvarında meydana gelen bir zedelenmeyi takiben, bu denge bozulup prostatiklin sentezinde azalmaya buna karşılık  $T_xA_2$  sentezinde artmaya yol açabilir. Bazı lipid peroksidler prostatiklin sentetaz enzimini kuvvetle inhibe ederek bu durumu meydana getirebilirler. Lipid peroksidler Vit E eksikliği, karbon tetraklorür zehirlenmesi, ionizan radyasyona maruz kalma, kanser, atheroskleroz, yaşlanma gibi bazı patolojik durumlarda oluşabilirler."

Damar endoteli ve trombositlerde prostaglandin sentezini ve bunun tromboz oluşumu ile ilgisini bu şekilde özetledikten sonra, aspirinin bu iki sisteme olan etkisini ve kanama zamanıyla olan ilişkisini de kısaca gözden geçirmek istiyoruz.

Daha öncede değindiğimiz gibi, insanlarda aspirin alımı kanama zamanını uzatmaktadır. Bu etki, trombositlerde prostaglandin endoperoksidlerin ve  $T_xA_2$  sentezinin inhibisyonu ile olmaktadır (63). Aspirin, trombositlerin siklooksijenaz enzimini selektif ve güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. (Şekil I). İnhibisyon adı geçen enzimin irreversibl bir şekilde asetillenmesine bağlıdır (64). Trombositler yeni protein sentez edemediklerinden ve ömürleri 12-13 gün kadar olduğundan, bir tek aspirin dozundan sonra kandaki trombo-



sitlerde oluşan inhibisyonun tamamen ortadan kalkması için o kadar günlük süre geçmesi gerekir (64). Bu irreversibl inhibisyon sonucu, trombositlerdeki  $T_xA_2$  sentezi ve tromboza eğilim azalmaktadır.

Aspirin damar endotelinde bulunan ve orada prostasiklin sentezinde rol oynayan (64,65) siklooksijenaz enzimini de bloke eder. Aspirinin damar duvarına olan bu etkisi trombozu kolaylaştırıcı bir etkidir (66). Bununla beraber, aspirinin damar duvarına olan bu etkisinin kalıcı olmayıp, 24 saat kadar devam ettiği bildirilmiştir (63,64). Bu süreden sonra damar duvarı yeniden prostasiklin sentezleme yeteneğini kazanmaktadır (64,67).

Trombositler ve damar duvarındaki siklooksijenaz enziminin blokajında aspirinin dozuda etkilidir. Yapılan çalışmalarda damar duvarı siklooksijenazını bloke eden aspirin dozunun, platelet siklooksijenazını bloke eden dozun 10 katı civarında olduğu bildirilmiştir (65). Platelet siklooksijenazının aspirinin 300 mg<sup>1</sup>lik dozunu takiben maksimum seviyede ve selektif olarak inhibe edildiği saptanmıştır (68). Bu dozda kanama zamanının uzamaya başladığı, bu uzamanın günde 1 gr<sup>1</sup>lik aspirin dozunu takiben maksimuma ulaştığı, 1 gr/günlük dozun üzerinde ise kanama zamanının kısalarak normale döndüğü bildirilmiştir (6). Bu noktadan hareketle, aspirinin günlük 1 gr'a kadar olan dozlarının  $T_xA_2$  yi selektif olarak inhibe edebileceği, buna karşılık daha yüksek dozların prostasiklin sentezinde engelleyerek tromboza eğilimi arttırabileceği savunulmuştur (6). Aspirinin dozu ile antitrom-

botik etkisi arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik diğer bir çalışmada; 12 saatte bir verilen 100 mg kalsiyum asetil salisilik asit dozunun platelet prostaglandin sentezini %90 ın üzerinde inhibe ettiği ve bu dozda kanama zamanının maksimum düzeyde uzadığı bildirilerek, bu küçük dozun yüksek doza göre damar duvarı prostasiklin sentezini bloke etmediği bu nedenle tercih edilmesi gerektiği savunulmuştur (69). Bu konuda yapılan diğer bazı çalışmalarda yukarıdaki görüşü destekler şekilde, aspirinin küçük dozlarında kanama zamanını uzattığı, yüksek dozlarda ise paradoks olarak kısalttığı bildirilmiştir (6,63,70). Konuyla ilgilenen araştırmacıların bir kısmı ise aspirinin dozu ile ilgili olarak kanama zamanında meydana gelen bu paradoks etkiyi saptayamadıklarını, aspirinin hem düşük hemde yüksek dozlarının kanama zamanını uzattığını bildirmişlerdir (8,9). Jorgensen ve ark. (71) ise yüksek doz aspirinin kanama zamanı üzerindeki bu paradoks etkisinin yaşla ilgili olabileceğini savunmuşlardır.

Biz aspirin dozu ile kanama zamanı arasındaki bu çelişkili sonuçları göz önüne alarak, 30 gönüllü hemşire koleji öğrencisi üzerinde bu konuyu inceleyen bir araştırma yapmayı planladık.



## M A T E R Y A L V E M E T O D

Çalışmamıza 30 tane, yaşları 17 ile 19 arasında değişen bayan kolej öğrencisi alındı. Bu öğrencilerin yaş ortalaması 18.2 idi. Kiloları 44-62 kg arasında değişmekte olup ortalaması 52.7 kg olarak saptandı. Tüm deneklerin hemorajik diatez yönünden anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri yapılarak sağlam oldukları saptandı. Araştırma süresince başka ilaç almamaları temin edildi. Tüm denekler kanama zamanı tesbit edilecek günden önceki gece, akşam yemeğini takiben herhangi bir ilaç almadılar, sigara içmediler. Birinci hafta salı günü, sabah kahvaltısını takiben, tüm deneklerin istirahat eder pozisyonda daha ileride anlatılacak olan "Standart Ivy yöntemi" ile kanama zamanları tayin edildi. Bu değerler normal kanama zamanı olarak alındı. İkinci aynı gün, tüm deneklerin sabah kahvaltısını takiben saat 0.8<sup>30</sup> da bir adet 100 mg<sup>4</sup> lık Aspirin Bayer tabletini çiğneyerek yutmaları temin edildi. Saat 10<sup>30</sup> da aynı yöntemle, tüm deneklerin kanama zamanları yeniden saptandı. Bu işlem bir hafta arayla haftanın aynı günü ve sabah olmak üzere 200 mg, 300 mg, 500 mg 750 mg, 1000 mg, 2000 mg, 3000 mg ve 4000 mg aspirin alımını takiben tekrarlandı. Yalnız 2000 mg ve daha yüksek dozlar için 500 mg<sup>1</sup> lık aspirin bayer tabletleri kullanıldı. Bu tabletlerden verilecek doza göre, gereği kadar suda eritilerek deneklere verildi. Araştırmanın bu şekilde yapılan ilk saf-

hası toplam 10 hafta sürdü. Bunu takiben araştırmaya bir hafta ara verildi. 12. hafta ağırlıkları birbirine çok yakın on denegin sabah aynı şekilde, kahvaltıyı takiben saat 08<sup>30</sup> da kanama zamanları saptandı. Saat 10 da her birine 300 mg aspirin verildi. Aspirin alımını takiben bu 10 denegin 2., 6., 24., 48., 72., 96., 144. ve 168 inci saatte yeniden kanama zamanları saptandı.

Araştırmamızın temelini oluşturan kanama zamanı ve tayini konusunda da kısaca bilgi sunmak istiyoruz.

#### K A N A M A Z A M A N I (72)

Testin Amacı: Kanama zamanı akkiz ve konjenital trombosit fonksiyon bozukluklarında ve Von Willebrand hastalığında bir tarama testi olarak kullanılır.

Testin prensibi: Standart bir deri yarasından akan kanın durması için geçen zamana kanama zamanı denir.

Teknik: Başlıca üç metod vardır. Her üç metottada derinin delinmesi ile kanamanın durması arasında geçen zaman kanama zamanı olarak alınır.

I. Duke Metodu: Disposable bir lanset ile kulak memesi 3 mm derinliğinde delinir. Kulak memesi sıcak olmalı fakat alkolle silinmemeli veya oğulmamalıdır. Kulak delindiği anda kronometreye basılır. Her 15 saniyede bir kurutma kağıdı ile kenardan, yaranın üzerine bastırılmaksızın çıkan kan emilir.

2. Standart Ivy Metodu: Tansiyon aletinin manşonu üst kola takılır ve kan basıncı 40 mmHg de tutulur. Ön kolun dış yüzünde vensiz ve nedbe dokusuz bir bölgede birbirine komşu iki alan disposable bir lancetle 3 mm derinliğinde delinir. Aynı anda kronometreye basılır. Her yaradan çıkan kan her 30 saniyede bir, yaranın üzerine bastırılmaksızın, kenardan emilir. Her bir yaradan akan kanın durması için geçen zaman saptanır. Daha sonra bu iki değerın ortalaması kanama zamanı olarak alınır.

3. Mielke ve ark. 'nin modifie Ivy metodu: Bu metotta ortasında dar bir yarık bulunan poliester bir kalıp kullanılır. Daha sonra bu alete disposable bir bıçak takılarak ön kolda deri üzerine yerleştirilir. Hastaya hafif bir lineer skarın oluşacağı ifade edilir. Bu metot ancak yukarıdaki metotlarla normal veya şüpheli netice elde edilen ve Von Willebrand, kalitatif trombosit hastalığı veya kapiller hastalığı düşünülen kimselerde yapılmalıdır.

#### Y O R U M

Duke metodu ile normal kanama zamanı 1-3,5 dakika arasındadır. 4 dak. ve üzerindeki değerler kesinlikle patolojiktir. Standart Ivy metoduna göre üst sınır 5 dakikadır. Bununla beraber bazı araştırmacılar üst sınırı 7 dakika olarak kabul etmektedirler. Modifie Ivy yöntemine göre kanama zamanı 2,5-10 dakika arasında olup, ortalama 10 dak. olarak kabul edilir.

Biz bu metotlardan Standart Ivy yöntemi ile kanama zamanını saptadık.



## B U L G U L A R

1-Çalışma otuz kişilik bayan kolej öğrencisi üzerinde yapılmıştır.Yapılacak çalışma konusunda,tüm deneklere bilgi verilerek muvafakatlari alınmıştır.

2-Vakaların yaşları 17 ila 19 arasında değişmekte olup,yaş ortalaması 18,2 olarak saptanmıştır (Tablo I).

3-Vakaların ağırlıkları 44 ila 62 kg arasında değişmekte olup,ağırlık ortalaması 52,7 kg olarak saptanmıştır.(Tablo I).

4-Otuz vakada aspirin öncesi ve çeşitli aspirin dozlarından iki saat sonra saptanan kanama zamanları TABLO I de gösterilmiştir.

5-Vakalarımızın sadece üçünde(% 10),3000mg lık aspirin dozunu takiben hafif başağrısı ve baş dönmesi saptanmıştır.4000 mg lık aspirin dozunu takiben ise 8 vakada (%26,6) orta şiddette baş ağrısı,baş dönmesi,bulantı ve midede yanma şikayetleri olmuştur.2000 mg lık aspirin dozunu takiben dört vakada (%13,3) midede hafif yanma olmuş,I000 mg ve altındaki dozlarda vakalarımızın hiç birinde şikayet olmamıştır.2000,3000 ve 4000 mg lık aspirin dozlarını takiben görülen yakınmalar herhangi bir tedavi gerektirmeksizin,bir süre sonra kendiliğinden geçmiştir.

6 - Araştırmamızda çeşitli aspirin dozlarının kanama zamanı üzerindeki etkileri incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara varılmıştır (TABLO I).

## T A B L O I

30 VAKADA ASPIRİN ÖNCESİ VE SONRASI KANAMA  
ZAMANLARI İLE YAŞ VE AĞIRLIK DAĞILIMI:

Ç e ş i t l i a s p i r i n d o z l a r ı (mg)												
V.No	Nor.	100	200	300	600	750	1000	2000	3000	4000	Yaş	Kg.
K a n a m a Z a m a n l a r ı (Dak.)												
I	575	600	725	900	885	800	6,00	6.25	6.00	6.00	17	60
2	5.00	5.50	6.25	8.75	8.75	8.00	7.00	6.50	5.00	5.50	18	55
33	5.50	5.00	7.00	8.50	8.25	8.25	6.25	5.00	5.00	4.50	18	49
4	4.75	5.00	6.00	8.75	8.50	7.75	5.50	5.00	5.25	5.00	19	53
5	6.00	6.00	7.50	11.5	9.25	9.25	6.50	5.75	6.00	6.00	19	56
6	5.50	6.00	7.25	9.50	8.50	8.00	5.50	5.75	5.50	5.50	18	57
7	4.50	4.75	5.75	7.50	7.50	7.75	6.75	5.25	5.00	5.25	19	60
8	5.00	5.00	6.00	8.50	8.75	6.50	4.00	5.00	5.50	6.00	19	55
9	3.50	4.00	6.00	7.25	7.00	6.50	3.50	4.00	4.25	4.50	18	51
10	6.25	6.50	7.00	9.50	9.00	8.50	6.75	6.50	6.50	6.50	17	60
11	5.50	5.00	7.25	10.5	9.75	7.50	4.75	5.75	6.00	5.25	19	46
12	5.00	5.75	6.75	9.50	8.50	8.50	5.50	5.50	5.00	5.00	18	46
13	5.00	5.50	6.50	9.00	8.00	7.75	6.00	6.50	6.00	5.75	18	49
14	5.00	4.50	6.50	8.50	8.25	8.25	6.50	6.50	6.25	5.50	18	56
15	3.00	3.00	4.50	5.25	5.00	5.00	3.00	4.00	3.50	3.00	17	62



( T A B L O I D E V A M I )

I6	5.75	5.25	6.75	9.00	7.50	7.25	5.50	5.25	5.00	5.00	I9	55
I7	4.25	5.50	5.75	7.50	7.50	7.00	5.25	5.00	4.50	4.00	I8	52
I8	5.00	5.00	6.25	9.00	8.50	8.50	5.75	6.00	5.50	5.00	I8	55
I9	4.00	4.50	6.00	6.50	6.75	6.00	4.50	4.50	4.75	4.50	I9	57
20	5.25	4.75	6.50	9.00	8.00	8.00	5.75	6.00	5.00	4.25	I9	48
21	4.50	4.00	7.00	7.50	7.50	6.50	5.75	5.25	5.00	4.50	I8	60
22	6.00	5.50	7.50	9.50	9.00	8.50	6.00	5.50	5.00	5.75	I7	48
23	5.00	4.75	6.50	8.50	8.50	8.00	5.75	5.50	5.00	5.75	I7	45
24	4.75	5.00	6.50	8.75	8.00	8.00	6.75	6.00	5.25	5.00	I9	54
25	4.00	4.50	6.00	7.50	7.50	7.00	5.75	5.25	4.75	4.00	I9	54
26	4.00	5.25	5.75	8.25	8.00	7.50	5.50	5.25	4.75	4.50	I8	50
27	5.00	4.75	6.25	9.00	8.50	8.00	6.00	6.75	6.00	5.50	I7	47
28	3.75	4.00	5.50	7.25	7.00	6.00	3.75	4.00	4.75	4.00	I9	44
29	5.25	5.00	7.50	9.00	8.00	8.50	6.50	6.00	5.25	5.50	I9	48
30	4.00	4.00	6.00	7.50	7.00	6.25	4.75	4.50	4.00	4.00	I8	49
Top.	145.75	149.25	193.25	255.25	240.50	226.00	166.75	165.00	155.25	150.50	546	581
Orta.	4.85	4.97	6.44	8.50	8.01	7.53	5.55	5.50	5.17	5.01	18.2	527
$\pm$ SE	0.78	0.74	0.69	1.19	0.91	0.96	0.99	0.49	0.67	0.79	-	-

## A- NORMAL KANAMA ZAMANI:

Aspirin alımından önceki normal kanama zamanı 3 ila 6.25 dakika arasında değişmekte olup, ortalama  $4.85 \pm 0.78$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) olarak bulunmuştur.

## B-KANAMA ZAMANINDAKİ MAKSİMUM UZAMA:

Kanama zamanındaki maksimum uzamanın 300 mg aspirin verilmesini takiben olduğu saptanmıştır. Bu dozdaki kanama zamanı  $8.50 \pm 1.19$  dak. (Ort.  $\pm$  SE), aspirin alımından önce saptanan normal kanama zamanına göre  $4.85 \pm 0.78$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) anlamlı derecede uzun olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

## C-100 mg ASPIRİNDEN SONRAKİ KANAMA ZAMANI İLE NORMAL KANAMA ZAMANININ KARŞILAŞTIRILMASI:

100 mg aspirin alımını takiben saptanan kanama zamanının  $4.97 \pm 0.74$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) olduğu saptanmıştır. Bu değerle normal kanama zamanı arasında istatistikî yönden anlamlı bir fark yoktur ( $p < 0.05$ ).

## D-200 mg ASPIRİN ALIMINDAN SONRAKİ KANAMA ZAMANI İLE NORMAL KANAMA ZAMANININ KARŞILAŞTIRILMASI:

200 mg aspirin verilmesini takiben kanama zamanının belirgin derecede uzayarak  $6.44 \pm 0.69$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) düzeyine çıktığı, bu rakamın normal kanama zamanına göre anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

## E-300 mg ASPIRİNDEN SONRAKİ KANAMA ZAMANI İLE 200, 750 VE 600 mg ASPIRİNDEN SONRAKİ KANAMA ZAMANININ KARŞILAŞ.:

300 mg aspirinden sonraki kanama zamanı ile, 200 mg

ve 750 mg aspirinden sonra saptanan kanama zamanları arasındaki farkın istatistiksel yönden önemli olduğu bulunmuştur. Buna karşılık 300 mg aspirin alımandan sonraki kanama zamanı ile, 600 mg aspirinden sonraki kanama zamanı arasındaki farkın önemli olmadığı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

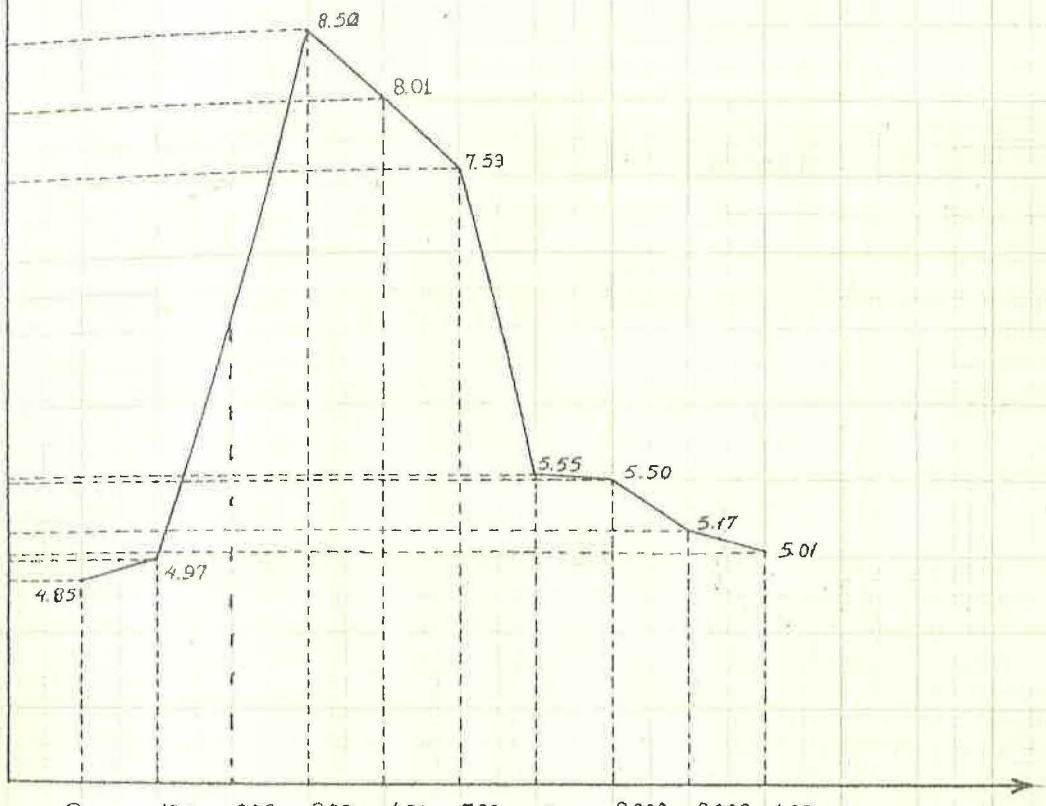
#### F-NORMAL KANAMA ZAMANI İLE 750 mg, 1000 mg VE DAHA FAZLA ASPIRİNDEN SONRAKİ KANAMA ZAMANININ KARŞILAŞ.:

Normal kanama zamanı ile 750 mg aspirin alımından sonraki kanama zamanı arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Buna karşılık normal kanama zamanı ile 1000 mg ve üzerindeki dozlarda aspirin verilmesini takiben bulunan kanama zamanları arasındaki farkın, istatistiksel olarak önemli olmadığı saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

#### G-KANAMA ZAMANININ ASPIRİN DOZU İLE GENEL İLİŞKİSİ:

Kanama zamanındaki uzamanın belirgin şekilde 200 mg lik aspirin dozundan sonra başladığı, 300 mg aspirin alımını takiben maksimum düzeye çıktığı, 1000 mg ve daha yüksek dozlarda ise kanama zamanının normale yakın değerlere döndüğü saptanmıştır (GRAFİK I).



KANAMA ZAMANI  
(DAK.)9  
8  
7  
6  
5  
4

ASPIRİN DOZ. MİK. (M)

GRAFİK I: Aspirin dozajı ile kanama zamanı arasındaki ilişki.

7-Tek doz 300 mg aspirin verilmesini takiben çeşitli saatlerde saptanan kanama zamanları, ortalama değerleri ve standart sapmaları TABLO II de görülmektedir.

## T A B L O II

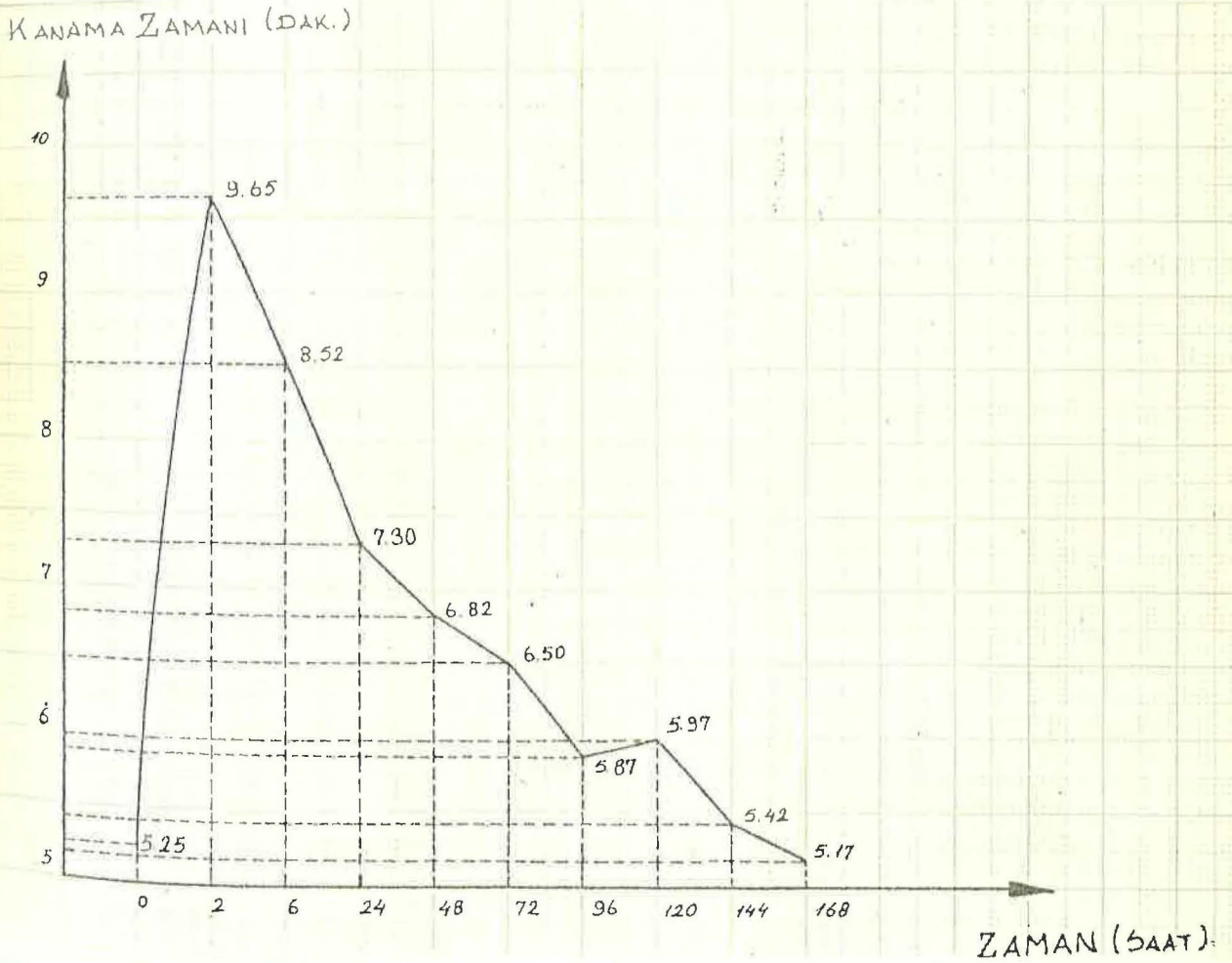
ASPIRİNDEN ÖNCE VE 300 mg<sup>3</sup> LİK TEK DOZ ASPIRİNİ TAKİBEN  
BİR HAFTA SÜREYLE SAPTANAN KANAMA ZAMANLARI:

V.No	Aspirinden sonraki saatler									
	Nor.	2.	6.	24.	48.	72.	96.	120.	144.	168.
	Kanama Zamanları (Dak.)									
I	5.50	8.50	8.00	6.50	6.25	6.00	5.50	5.75	5.25	5.25
2	6.25	11.5	10.00	8.75	8.50	8.50	7.50	7.25	6.75	6.50
3	5.25	10.00	8.50	7.75	7.25	6.50	6.50	6.50	5.50	5.00
4	4.50	8.25	7.25	6.50	6.00	5.50	5.00	5.75	4.75	4.50
5	5.00	11.00	10.00	8.50	6.75	6.50	5.50	5.75	5.25	4.75
6	6.50	10.00	9.00	7.50	7.25	7.00	6.50	6.25	6.00	6.00
7	5.00	10.25	9.25	8.00	7.50	7.50	6.50	6.75	5.50	5.25
8	4.75	9.00	8.00	6.25	5.75	5.50	5.00	4.75	5.00	4.75
9	4.50	8.25	7.00	5.75	5.50	5.75	4.75	5.50	4.75	4.75
10	5.25	9.75	8.25	7.50	7.50	6.25	6.00	5.75	5.50	5.00
Ortal	5.25	9.65	8.52	7.30	6.82	6.50	5.87	5.97	5.42	5.17
± SE	0.86	1.13	1.03	1.00	0.94	0.94	1.52	0.91	1.21	1.00

TABLO II' den çıkan sonuçları şöyle sıralayabiliriz:

I-300 mg'lık tek doz aspirini takiben maksimum düzeydeki kanama zamanı ikinci saatte saptanmaktadır 9.65±1.13 dak. (Ort.±SE). Bu değerle, normal kanama zamanı 5.25±0.86 dak. (Ort.±SE) arasındaki farkın istatistiki yönden önemli olduğu saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

300 mg'lık tek doz aspirini takiben saptanan kanama zamanlarının geçen süre ile ilişkisi GRAFİK II de görülmektedir.



GRAFİK II: 300 mg'lık tek doz aspirini takiben saptanan kanama zamanlarının, süreyle ilişkisi.



2-300 mg'lık tek doz aspirini takiben kanama zamanında meydana gelen uzama 72. ci saate kadar normale göre önemli derecede farklı olmakta, bunu takiben arada önemli bir fark kalmamaktadır ( $p < 0.001$ ).

3-168. ci saatte saptanan kanama zamanının normalin altına indiği ama bu değer normal kanama zamanına göre istatistiki yönden anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

T A R T I Ő M A

Araştırmamızdan çıkan sonuçların değerlendirmesini ve literatür verileri ile karşılaştırmasını maddeler halinde yapmak istiyoruz:

1-Bireylerimizde normal kanama zamanı ortalamasını  $4.85 \pm 0.78$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) olarak bulduk. Bu rakam Rajah ve ark. (6) tarafından  $5.15 \pm 0.30$  dak., Treacher ve ark. (73) tarafından  $5.4 \pm 1.3$  dak., Grady ve ark. (63) tarafından  $4.5 \pm 0.30$  dak., Stuart ve ark. (74) tarafından  $4 \pm 1.1$  dak. olarak bulunmuştur. Bizim değerlerimizde literatür verilerine uymaktadır.

2-Kanama zamanınının 300 mg aspirin alımından sonra maksimum düzeye uzayarak,  $8.50 \pm 1.19$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) ya çıktığını saptadık. Grady ve ark. (63) aynı dozdaki aspirin için bu rakamı  $8.5 \pm 0.61$  dak. olarak bildirmişlerdir. Huijgens ve ark. ise (69) ; kanama zamanını maksimum düzeye uzatan aspirin dozunun 500 mg olduğunu ve bu dozdaki kanama zamanınının 5.08 dak. olarak saptandığını bildirmişlerdir. Kanama zamanı için verilen bu rakam bizim değerimize göre oldukça düşüktür. Bunda kanama zamanını tayinde kullanılan yöntemin farklı olmasının rol oynadığını düşünüyoruz. Rajah ve ark. (6) ise 1000 mg aspirin verilmesini takiben kanama zamanının maksimum düzeye uzayarak  $10 \pm 0.55$  dakikaya çıktığını bildirmişlerdir.

3-Kanama zamanının 200 mg aspirin dozundan başlayarak uzadığını, bu zamanın 300 mg dozunda maksimuma ulaştığını, 1000 mg ve üzerindeki dozlarda ise kanama zamanının normale döndüğünü saptadık (Grafik I). Bu bulgu literatürde O'Grady ve ark.(63), Rajah ve ark.(6), Amezcua ve ark.(70) tarafından da desteklenmiştir. Aynı durum tavşanlar üzerinde de saptanmıştır (7). Godal ve ark.(8) ise hem yüksek hemde düşük doz aspirinin kanama zamanını uzattığını bildirmişlerdir. Bu gözlem daha sonra Girolami ve ark.(9) ile Mc Kenna ve ark.(4) tarafından da doğrulanmıştır. Jorgensen ve ark.(71) ise 1979 da hem yüksek hemde düşük doz aspirinle ilgili bu çelişkili sonuçların yaşla ilgili faktörlere bağlı olduğunu savunmuşlardır. Bu konuda yaş ve cins faktörünün rolü olabilir. Homojenitenin sağlanabilmesi yönünden araştırmamıza alınan bireylerin cins yönünden aynı ve yaş, ağırlık yönünden birbirlerine yakın olmasına özellikle dikkat edilmiştir.

Amezcua ve ark.(70) yüksek doz (3.9 gr) aspirin alımını takiben 2.ci saatte kanama zamanında belirgin bir uzama olmadığını, buna karşılık 24 saat sonra kanama zamanında önemli oranda uzama olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum damar duvarı siklooksijenazının da yüksek doz aspirinle ilk 24 saatte bloke olmasına, daha sonra ise yeniden prostasiklin sentezleyebilme yeteneğini kazanmasına



bağlanmıştır. Daha öncede bahsedildiği gibi, aspirin verilmesini takiben kanama zamanında meydana gelen uzama trombositlerde  $T_xA_2$  sentezinin engellenmesi sonucu olmaktadır(63). Prostatiklin sentezinin engellenmesi ise  $T_xA_2$  nin tam aksine kanama zamanını kısaltıcı etki gösterir. Düşük doz aspirin verilmesini takiben sadece  $T_xA_2$  sentezi bloke olduğundan, prostatiklin sentezi etkilenmediğinden kanama zamanı uzamaktadır. Yüksek dozda aspirin verildiğinde ise hem  $T_xA_2$  hemde Prostatiklin sentezi engellendiğinden kanama zamanında uzama olmamaktadır. Bizim bulgularımız da bu görüşü desteklemektedir.

Daha önce prostatiklin sentezini inhibe eden aspirin dozunun  $T_xA_2$  sentezini inhibe eden dozun yaklaşık 6n katı olduğu(65) ve prostatiklin sentezi inhibisyonunun 24 saat kadar sürdüğü (63.64) belirtilmişti. O halde yüksek doz aspirin verilmesini takiben 24 saat kadar sonra prostatiklin sentezindeki inhibisyon ortadan kalkacağı için kanama zamanında uzama olması beklenebilir. Bununla beraber bu düşünce gerçek olsa bile tıbbi uygulamada düşük doz aspirin üstünlüğü olmayacağı, bilakis yüksek doz aspirinin yan etkilerinin artması, ilk 24 saatte trombozu engelleyememesi, hatta prostatiklin sentezinde engellediği için tromboza meyilli arttırabileceği gibi nedenlerle tehlikeli olabileceği gözden uzak tutulmamalıdır.

4-Kanama zamanını maksimum düzeyde uzatan 300 mg lık

aspirin dozunun arteriel tromboz tedavisinde tercih edilmesi gereken bir doz olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda 300 mg lık aspirin dozu ile 600 mg lık aspirin dozunu takiben saptanan kanama zamanları arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle arteriel tromboz profilaksisinde 300 mg lık aspirin dozunun tercih edilmesi gereken miktar olmakla beraber, 600 mg'a kadar olan dozların da aynı amaçla kullanılabileceğini savunabiliriz.

Literatürde arteriel tromboz profilaksisi amacıyla kullanılacak aspirin dozu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Aspirin daha öncede belirtildiği gibi doza bağımlı olarak trombosit  $T_xA_2$  sentezi yanında, damar duvarı prostasiklin sentezini de bloke edebilmektedir. Burch ve ark. (75, 76) tek doz 2 mg/kg gibi çok küçük aspirin miktarlarının platelet siklooksijenazını tam olarak inhibe edebileceğini buna karşılık damar duvarı siklooksijenazını etkilemeyeceğini bildirmişlerdir. Benzer sonuçlar çeşitli hayvan deneyleri sonucu Villa ve ark. (67), Kelton ve ark. (66), Moncada ve ark. (7), Lewis ve ark. (77) tarafında bildirilmiştir. Bu araştırmacılar aspirinin 10 mg/kg altındaki dozlarda damar duvarında prostasiklin sentezini etkilemeyeceğini, buna karşılık trombositlerdeki  $T_xA_2$  yapımını bloke edeceğini belirtmişlerdir. Harter ve ark. ise (78) A-V şantlı kişilerde yaptıkları araştırmalarda 2 mg/kg lık as-

pirin dozunun tromboz oluşumunu engellediğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada ise Masotti ve ark. 8-10 mg/kg lık küçük aspirin dozlarının bile insanlarda platelet siklooksijenazı yanında, damar duvarı siklooksijenazında etkileyeceğini bildirmişlerdir.(79). Platelet siklooksijenazı inhibisyonunun bir göstergesi olarak, (76) Malondialdehit yapımının saptanması şeklinde yapılan kontrollü çalışmalar sonucu genellikle, günde iki veya üç dozda verilen 200 mg'lık aspirin düzeyinin arteriel tromboz profilaksisi için yeterli olacağını göstermiştir. Bu dozda  $T_xA_2$  sentezinin maksimum düzeyde buna karşılık prostasiklin sentezinin minimum düzeyde etkileneceği bildirilmiştir(39,69,79). Aynı görüş Treacher ve ark. tarafından tekrarlanmıştır(73). Bazı yazarlar ise bu dozun günde 1 gr'a kadar çıkabileceğini ifade etmektedirler(6). Diğer bir kısım araştırmacılar ise antitrombotik profilaksiste orta doz ( 1-1,5 gr/gün veya haftada 1-2 gün) aspirinin yararlı olduğunu bildirmişlerdir (80). Bunun tam aksine antitrombotik amaçla kullanılacak aspirin dozunun 2-3.9 gr/gün şeklinde yüksek olmasını savunan görüşlerde vardır (4,5).

5-Araştırmamızda 300 mg'lık tek doz aspirinden sonra maksimum kanama zamanı uzamasının iki saat sonra olduğunu bulduk. Kanama zamanının daha sonraki günlerde düşerek 72.ci saatten itibaren normale yakın değerlere geldiği görülmektedir (Grafik II). Bu gözlem literatür verilerine uygun-



luk göstermektedir (80). Malondialdehit düzeyinin saptanması suretiyle yapılan çalışmalarda da; genellikle 200-300 mg dozunda verilen aspirinin 2.ci saat sonunda Malondialdehid sentezinin maksimum düzeyde inhibe ettiği, buna karşılık 3.cü günden itibaren bu inhibisyonun azaldığı saptanmıştır (69, 79, 81). Bizim bulgularımızda bu literatür verilerine uygunluk göstermektedir.

## Ö Z E T

Bu çalışmada çeşitli aspirin dozlarının kanama zamanı üzerindeki etkisi incelendi.

Araştırma, otuz gönüllü hemşire koleji öğrencisi üzerinde yapıldı.

Aspirinin kanama zamanı üzerindeki etkisinin dozla ilişkili olduğu saptandı. Aspirinin 200 mg ila 1000 mg arasındaki dozunun, kanama zamanını normale göre istatistiki olarak önemli derecede uzattığı saptandı ( $P < 0,001$ ). Ancak, kanama zamanını maksimum düzeyde uzatan aspirin dozunun 300 mg/gün olduğu görüldü. Normal kanama zamanı  $4,85 \pm 0,78$  dak. (Ort.  $\pm$  SE). iken 300 mg aspirin alındıktan sonra kanama zamanının  $8,5 \pm 1,19$  dak. (Ort.  $\pm$  SE) olduğu saptandı. Bununla beraber kanama zamanını uzatma yönünden 300 ila 600 mg aspirin dozları arasında, istatistiki olarak önemli bir fark olmadığı bulundu ( $P < 0,001$ ).

Bu bulgulara dayanarak günde 300 ila 600 mg'lık aspirin dozunun antitrombotik tedavide yeterli bir doz olduğu, optimal aspirin dozunun ise 300 mg/gün olabileceği sonucuna varıldı.

K A Y N A K L A R

- 1-ROSTER, V., CHESEREBRO, J.H. :Antithrombotic Therapy.Role of platelet inhibitor drugs.Clin.Pharm.Mayo Clin.Proc.56: 102-112, 1981.
- 2-BAUMGARTNER, H.R. :The role of blood flow in platelet adhesion fibrin deposition and formation of mural thrombi.Microvasc.Res. 5:167-179, 1973.
- 3-BAUMGARTNER, H.R. :Platelet and fibrin deposition on sub-endothelium:Opposite dependence on blood shear rate.Thromb Haemost 38:133, 1977.
- 4-MCKENNA, R., GALANTE, J., BACHMANN, F., WALLACE, D.L., KAUSHAL, S.P. AND MEREDITH, P. :Prevention of venous thromboembolism after total knee replacement by high dose aspirin or intermittent calf and thigh compression.Br Med. J I, 514-517, 1980.
- 5-OLSSON, J.E. :Aspirin dose of prevention of transient ischaemic attacks.Lancet.i, 830, 1979.
- 6-RAJAH, S.M., PENNY, A., KESTER, R. :Aspirin and bleeding time. Lancet.ii, 1104, 1978.
- 7-MONCADA, S., KORBU T, R. :Dipyridamol and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous proskacyclin. Lancet i, 1286 1978.



- 8-GODAL, H.G., EIKA, C., DLBDAHL, J.H., DAAE, L, AND LARSEN, S.:  
Aspirin and bleeding time. Lancet i, 1236, 1979.
- 9-GIROLAKI, A., CELLA, G., DAL BO ZANON, R., CAPELLATO, M.G. AND  
RANDI, M.L. :Aspirin and bleeding time. Lancet ii, 205, 1979.
- 10-LAURANCE, D.R. :Clinical Pharmacology. 4. Ed. Chucill Li-  
vingstone Edinburgh, P:12-21, 1980,
- 11-WOODBURY, D.M. AND FINGL, E. :The Pharmacological Basis  
of Therapeutics. Edt. Goodman and Gilmann. 5. Ed. Mac Millan  
Publishing Co. Newyork, P:326, 1980.
- 12-COTH, A. :Medical Pharmacology C.V. Mosby Comp. Saint  
Louis, 5 th Ed. P300, 1979.
- 13-COOKE, A.R. AND HUNT, J.N. :Absorbtion of acetylsalicylic  
acid from buffered and buffered gastric contents. Am. J. Diges-  
tive Diseases. 15:95-1970.
- 14-MEYERS, F.H., JAWETZ, E. AND GOLDFIEN, A. :~~Review~~ of Medica-  
cal Pharmacology. 4 Ed. Lange Medical Publications Los Altos  
P:274, 1978
- 15-TURNER, P. AND RICHENS, A. :Clinical Pharmacology. Churcill  
Livingstone. Edinburgh. P:16, 1979.
- 16-KOYUNCUOĞLU, H. :Klinik Farmakoloji. Istanbul, Sermet Matbaa  
sı 3. baskı, sayfa:125, 1978.
- 17-GARNHAM, J.H., DEBORAH, C., RAYMOND, K AND SHOTTON, E. :Some  
Observations on blood level data following oral administrati-  
on of aspirin as tablets and capsüles. Br. J. Pharmacology 48:  
336, 1973

- 18-SPECTOR, R., AND LORENZO, A.V. :The transport and metabolism of salicylate in the central nervous system. *In vivo* Studies. *J. Pharmac. Exp. Ther.* 185:276, 1973.
- 19-LEVY, G., TSOCHIYA, T., AND AMSEL, L.P. :Limited capacity for salicyl phenolic glucuronide formation and its effect on the kinetics of salicylate elimination in man. *Clin. Pharmacol Ther.* 13:258-268, 1972.
- 20-CALIF. MED. MEDICAL STAFF CONFERENCE :The clinical pharmacology of salicylates. *Calif. Med.*, 110:410, 1979.
- 21-PAULUS, H.E., AND WHITEHOUSE, M.W. :Nonsteroid antiinflammatory agents. *A. Rev. Pharmac.* 13:107, 1973.
- 22-PAULUS, H.E. :Essentials of Pharmacology. Edt.: Bevan, J.A. Medical department Harper and Row. Newyork, P:221, 1976.
- 23-FERREIRA, S.H. AND VANE, J.R. :New aspects of the mode of action of nonsteroid anti inflammatory drugs. *A. Rec. Pharmac.*, 14:57, 1974.
- 24-DUBAS, T.S. AND PARKER, J.M. :A central component in the analgesic action of sodium salicylate. *Asch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 194:117, 1971.
- 25-TALESNIK, J. AND SUNAHARA, F.A. :Enhancement of metabolic coronary dilatation by aspirin-like substances by suppression of prostaglandin feed-back control. *Nature, London.*, 244:351, 1973.
- 26-DAVIS, J.W., LEWIS, H.D., PHILIPS, P.E., SCHWEGLER, R.A., YUE, K. AND HASSANEIN, K.R. :Effect of aspirin on exercise

- induced angine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 23:505  
1978.
- 27-HINGSON, D.J. AND ITO, J. :Effect of aspirin and related  
compounds on the fine structure of mouse gastric mucosa. *Gastro-  
enterology*. 61:156, 1971.
- 28-BRODIE, D.A. AND HOOKE, K.F. :Effect of route of adminis-  
tration on the production of gastric haemorrhage in the rat  
by aspirin and sodium salicylate. *Am. J. Dig. Dis.*, 16:985, 1971
- 29-COTTSCHALK, A. AND MENGUY, R. :Role of gastric acid in as-  
pirin induced erosive gastritis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 135:  
384, 1970.
- 30-PFEIFFER, C. AND LEWADOWSKY, L.G. :Wirkung von prostaglan-  
din und aspirin auf die magensekretion des laborfrettchens  
Leber Magendarm, 2:142, 1972,
- 31-DAVISON, C., HERTIG, D.H. AND DEVINE, R. :Gastric hemorrha-  
gie induced by non narcotic analgesic agents in dogs. *Clin.  
Pharmacol. Ther.* 7:239, 1976.
- 32-COOKE, A.R. :Drugs and gastric damage. *Drugs* 11:36, 1976.
- 33-DAVENPORT, H.V. :Salicylate damage to the gastric mucosal  
barrier. *New Eng. J. Med.* 276:1307, 1967
- 34-PORTERFIELD, G.N. AND CHEUNG, L.Y. :Secretory state of ga-  
tric mucosa and its resistance to aspirin injury. *The Am. J. Sur-  
gery*. 135:115, 1978.
- 35-JOHN, D.J., YEOMANS, N., DEBOER, W.G.R. :Adaptation of the  
gastric mucosa to repeated administ. of aspirin in therapeut.



- Am. J. Dig. Dis. 18:881, 1973.
- 36-QUICK, A.J. :Salicylate and bleeding time. Am. J. Med. Sci. 252-265, 1966.
- 37-BLATRUX, C. :Allongement du temps de saignement sous influence de certain médicaments. Nouv. Rev. Franc. Hemat. 3:346 1963.
- 38-BAUMGARTNER, H.R., MUGGLI, R., TSCHOHP, T.B., TURITTO, V.T. : Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood effects of surface properties and platelet function. Thromb Haemost. 35:124-138, 1976.
- 39-STUART, R.K. :Platelet function studies in human being receiving 300 mg of aspirin per day. J. Lab. Clin. Med. 75:463 471, Mar. 70.
- 40-SIXMA, J.J., WESTER, J. :The hemostatic plug. Semin hematol. 14:265, 1977.
- 41-HOLMSEN, H. :Biochemistry of the platelet release reaction. Ciba Found Symp 35:175, 1975.
- 42-LE BRETON, G.C., DINNERSTEIN, R.J. :Effect of the calcium antagonist TMB-G on intra cellular calcium redistribution associated with platelet shape change Thromb Res 10:521, 1977.
- 43-COHEN, I., TIQVA, P., LÜSCHER, E.F. :The blood platelet contractile system. Haemostasis 4:127, 1975.
- 44-BORN, G.V., FEINBERG, H. :Binding of ADP to intact human platelets. J Physiol 251:803, 1975.
- 45-GERRARD, J.M., WHITE, J. :The platelet dense tubular sys-

- tem: Its relationships to prostaglandin synthesis and calcium flux. *Thromb. Haemost* 40:224, 1978.
- 46-PICKETT, W.C., JESSE, R.L., COHEN, P. : Initiation of phospholipase A<sub>2</sub> activity in human platelets by the calcium ionophore A 23187. *Biochim Biophys Acta* 486:209, 1974.
- 47-HAMBERG, M., SVENSSON, J., SAMUELSSON, S. : Proc. natn. Acad. Sci. USA 1975, 72, 2994.
- 48-MONCADA, S., VANE, J.R. : Unstable metabolites of arachidonic acid and their role in haemostasis and thrombosis. *Br. Med Bull.* 34:129, 1978.
- 49-MONCADA, S., VANE, J.R. : Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *New Eng. J. Med* 300:1142, 1979.
- 50-GERRARD, J.M., PELLER, J.D., KRICK, T., WHITE, J.G. : Cyclic AMP and platelet prostaglandin synthesis. *Prostaglandins* 14:39, 1977.
- 51-WEISS, H.J., TURITTO, V.T. : Prostacyclin inhibits platelet adhesion and thrombus formation on subendothelium. *Blood* 53:244, 1977.
- 52-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* 263:663, 1976.
- 53-ARMSTRONG, J.M., LATTIME, N., MONCADA, S., VANE, J.R. : Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin and

- 6-oxo-prostaglandin  $F_1$  with dose of prostaglandin  $E_2$  in rats and rabbits. *Br J Pharmacol* 62:125, 1978.
- 54-WEKSLER, B.B., LEY, C.W., JAFFE, E.A. :Stimulation of endothelial cell prostacyclin production by thrombin, trypsin, and the ionophore A 23187. *J Clin Invest* 62:923, 1978.
- 55-CZERVIONKE, R.L., SMITH, J.B., FRY, G.L., HOAK, J.C., HAYCRAFT, D.L. :Inhibition of prostacyclin by treatment of endothelium with aspirin. Correction with platelet adherence. *J Clin Invest* 63:1089, 1979.
- 56-TATESON, J.E., MONCADA, S., VANE, J.R. :Effects of prostacyclin on cyclic AMP concentrations in human platelets. *Prostaglandins* 13:389, 1977.
- 57-LANG, W.E. :Characterization of plasminogen activators secreted by endothelial cells in vitro. *Blood* 54 Suppl 287, 1979.
- 58-MAJERUS, P.W., MILETICH, J.P., KANE, W.H., HOFFMAN, S., JACKSON, C.M. :The formation of thrombin on the platelet surface. In the regulation of coagulation . Vol 8. Edited by K.G. Mann, Newyork, Elsevier North Holland, 1980, PP 215.
- 59-NEMERSON, Y., PITLICK, F.A. :The tissue factor pathway of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1:1, 1972.
- 60-BILLS, T.K., SMITH, J.B., SILVER, M.I. :Selective release of arachidonic acid from the phospholipids of human platelets in response to thrombin. *J Clin Invest* 60:1, 1977.
- 61-CHARO, I.P., FEINMAN, R.D., DETWILER, T.C. :Interrelations of platelet aggregation and secretion. *J Clin Invest* 60:866 1977.



- 62-VANE, J.R., MONCADA, S. :Br.Med. Bull. 1979,32,139
- 63-O'GRADY, J., MONCADA, S. :Aspirin, a paradoxical effects on bleeding time. Lancet ii:780, 1978.
- 64-ROTH, G.J., STANFORD, N., MAJERUS, P.W. :Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. Proc. Natl. Acad. Sci USA 72: 3073, 1975.
- 65-BAENZIGER, N.L., BECHERER, P.R., MAJERUS, P.W. :Characterization of prostacyclin synthesis in cultured human arteriel smooth muscle cells, venous endothelial cells and skin fibroblasts cell 16;967, 1979.
- 66-KELTON, J., HIRSH, H., CARTER, C.J. :Thrombogenic effect of high dose aspirin in rabbits: relationship to inhibition of vessel wall synthesis of prostaglandin I<sub>2</sub> like activity J Clin invest: 62:892, 1978.
- 67-VILLA, S., LIVIO, M., DE GEATANO, G. :The inhibitory effect of aspirin on platelet and vasculer prostaglandins in rats cannot be completely dissociated. Br. J. Haem. 42:425, 1979.
- 68-FLOWER, J.R., MONCADA, S., AND VANE, J.R. :The pharmacological Basis of Therapeutics. Edit. Goodman and Gilman, 5. Ed MacMillan Publishing Co. Newyork P:691. 1980.
- 69-HUIJGENS, P.C., VAN DEN BERG, C.A.M., VAN DER MEER, C., IMAN L.M.F., LANGENHUISJEN, M.M.A.C. :Dosage of acetyl salicylic acid for inhibition of platelet function. Scand J Haematol. 25:76, 1980.

- 70-AMEZCUA, J.L., OGRADY, J., SALMON, J.A., AND MONCADA, S. : Prolonged paradoxical effect of aspirin on platelet behaviour and bleeding time in man. *Thromb Res* 16:69-79, 1979.
- 71-JORGENSEN, K.A., OLESEN, A.S., DYERBERG, J., STOFFERSEN, E. : Aspirin and bleeding time: Dependency of age. *Lancet* ii 302, 1979
- 72-WILLIAMS, W.F., BEUTLER, E., ERSLEV, C.P., RUDTELES, B.W. : Hematology, Mc Graw-Hill Book Co., New York. 1972.
- 73-TREACHER, D., WARLOW, C., KLIM, M. : Aspirin and bleeding time *Lancet* ii 1378 1978.
- 74-STUART, M.J., MILLER, M.L., DAVEY, F.R., WOLK, J.A. : The post aspirin bleeding time: A screening test for evaluating Haemostatic Disorders. *Br. Jour. Haem.* 1979, '43, 649-659.
- 75-BURCH, J.W., BAENZIGER, N.D., STANFORD, N., MAJERUS, P.W. : Sensitivity of fatty acid cycloxygenase from human aorta to acetylation by aspirin. *Proc. Natl Acad. Sci USA* 75:5181, 1978
- 76-BURCH, J.W., STANFORD, N., MAJERUS, P.W. : Inhibition of platelet Prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 61:314-319, 1980.
- 77-LEWIS, G.P., WESTWICK, J. : The effect of sulfinpyrazone sodium aspirin and oxprenolol on the formation of arterial platelet thrombi. *Br. J. Pharmacol* 55:255-256, 1975.
- 78-HARTER, H.R., BURCH, J.W., MAJERUS, P.W., STANFORD, N., DELMEZ, J.A., ANDERSON, J.B., WEERTS, C.A. : Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low dose aspirin. *New Engl J Med.* 301:577-579, 1979.

- 79-MASOTTI, G., GALANTI, G., POGGESIL, M., ABBATE, R., SERNERI, G.G.N. :Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. Lancet ii 1213, 1979
- 80-DYBDAHL, J.H., DAAE, L.N.W., EIKA, C., GODAL, H.C., LARSEN, S. :Acetylsalicylic acid induced prolongation of bleeding time in healthy men. Scand J Haematol 26:50-56, 1981.
- 81-ALI, M., MC DONALD, J.W.D., THIESEN, J.J., AND COATES P.E. :Plasma acetylsalicylic acid and salicylate and platelet cyclooxygenase activity following plain and enteric coated aspirin. Stroke 11:9-13, 1980.