

Asetilsalisilik Asidin Serum Lipidleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Investigation of Effect of Acetylsalicylic Acid on Serum Lipids

Sevil Kurban¹, İdris Mehmetoğlu¹, Said Sami Erdem²

¹Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Konya,

²Dr. İ. Şevki Atasagun Nevşehir Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Nevşehir

Özet

Bu çalışmada, 100 ve 150 mg/gün Asetilsalisilik asid (ASA, aspirin) tedavisinin kan lipidleri üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya, toplam 30 sağlıklı gönüllü alındı. İki ay boyunca vakaların 17'si (7K, 10E) günde 100 mg (Grup I) ve 13'ü (5K, 8E) günde 150 mg (Grup II) ASA kullandı. Vakaların ASA verilmeden önce ve verildikten 1 ve 2 ay sonra açlık kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinden serum total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, ve trigliserid seviyeleri rutin metodlarla ölçüldü. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı. Her iki grup da 2 ay boyunca ASA tedavisi sonucu total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin biraz azaldığı, HDL kolesterol seviyelerinin ise biraz arttığı ancak bu değişikliklerin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Sonuç olarak günde 2 ay boyunca 100 ve 150 mg ASA tedavisinin kan lipidleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığı ve bu konuda daha uzun süreli ve yüksek doz ASA tedavisinin araştırılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: Asetilsalisilik asid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid

Abstract

The aim of the study was to investigate the effect of 100 and 150 mg/day acetylsalicylic acid (ASA, aspirin) treatment on blood lipids. The study group consisted of 30 healthy volunteers. Of the volunteers, 17 (7F, 10M) received ASA as 100 mg (Group I) and 13 (5F, 8M) received ASA as 150 mg (Group II) daily for a period of two months. Fasting blood samples of the subjects were drawn before and 1 and 2 months after ASA treatment. Serum total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) cholesterol and triglyceride levels of the subjects were measured by routine methods. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels were calculated by Friedwald formula. Although total cholesterol, LDL cholesterol and triglyceride levels were slightly decreased and HDL cholesterol levels were slightly increased 2 months after ASA treatment in both groups, the differences between lipid levels were not statistically significant. In conclusion, ASA treatment at 100 and 150 mg daily for a period of 2 months has no significant effect on blood lipid levels and further investigations about ASA treatment for longer time and at higher doses might be useful.

Key words: Acetylsalicylic acid, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride

GİRİŞ

Asetilsalisilik asid (ASA, aspirin) antiinflamatuvar, antitrombotik ve antianaljezik etkili, ilk keşfedilen ilaçlardan biridir ve günümüzde düşük dozda miyokard infarktüsü (MI) ve inme gibi aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH)'ın komplikasyonlarını önlemek için kullanılmaktadır. ASA tedavisi MI geçirme riskini %32 ve önemli vasküler olayları %15 oranında azaltmaktadır. Bu ilaç aynı zamanda akut koroner sendromlu hastaların tedavisinde de önemli bir kullanıma sahiptir (1,2).

ASA esas etkisini araşidonik asitten prostaglandin (PG) G₂ ve PGH₂ oluşumunu sağlayan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gösterir. PG'lerin ve tromboksan A₂ (TxA₂)'nin azalmış üretimi ASA'nın terapötik etkileri kadar yan etkilerinden de sorumludur (1). Trombositlerden salgılanan TxA₂ trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyondan sorumlu iken vasküler endotelde salgılanan prostasiklin

(PGI₂) trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyon yapar. ASA PGI₂ ve TxA₂'yi inhibe ederek homostaz üzerine zıt etki gösterse de düşük dozlarda TxA₂ sentezini inhibe edici etkisi ön plandadır ve antitrombotik etki gösterir (1,3,4). Bundan kısmen vasküler endotelin COX'i rejenerere edebilme yeteneğide sorumludur. Çünkü trombositlerdeki COX'i inhibisyonu geri dönüşümsüzdür (1).

ASA'nın KVH'daki kullanımından temel olarak antitrombotik etkisi sorumludur (1,4). Fakat diğer trombosit inhibe eden ajanlar ASA kadar etkili bulunmadığından (5), diğer trombosit inhibe eden ajanlar ile ASA'nın etkisi arasındaki bu farklılık onun sadece antitrombotik etkisi ile açıklanamaz.

Oksidatif stres ateroskleroz ve KVH'in patojenezinde ve/veya progresyonunda, önemli rol oynar (6). Çünkü lipoproteinlerin, özellikle okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'nin oksidatif modifikasyonu aterosklerotik lezyon

gelişimini indükler. Serbest radikal varlığında okside olan LDL (Ox-LDL) dolaşımdaki monositler için kemoatraktandır ve makrofajlar tarafından kontrolsüz bir şekilde hızla hücre içine alınarak makrofajları köpük hücrelerine (foam cell) dönüştürür. Vasküler endotel altında köpük hücrelerinin birikmesi aterosklerozun birinci basamağıdır. Ayrıca, Ox-LDL endotel hücreleri ve makrofajları uyararak çeşitli sitokinlerin üretimini, hücre çoğalmasını ve sitotoksiteyi de indükler. Arter duvarındaki kalınlaşmayı artıran düz kas hücre çoğalması da sitokinler ve Ox-LDL'nin indüklemesiyle gerçekleşir (7). Deney hayvanlarında uzun süreli ASA kullanımının köpük hücre oluşumunu azalttığı ve vasküler inflamasyonun oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (8). Biz daha önceki çalışmamızda ASA'nın Ox-LDL oluşumunu doz ve süreye bağlı olarak azalttığını gösterdik (9).

Deneyel ve klinik çalışmalarda inflamasyonun ateroskleroz gelişimindeki patolojik rolü bilinmektedir (10). ASA, COX enzimini inhibe ettiği için antiinflamatuvar (1,5) ve inflamatuvar cevabın efektörü olan nükleer faktör- κ B'nin aktivasyonunu azaltır (11). ASA'nın aynı zamanda hidrojen peroksit (H_2O_2)'in zararlı etkilerine karşı endotel hücrelerini koruduğu ve serbest radikal toplayıcı etki gösterdiği belirtilmiştir (12,13).

Serum lipid düzeyleri genetik, diyet, ilaçlar, hormonal ve çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir (14). Serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile koroner arter hastalığı (KAH) riskinin azaldığı gösterilmiştir (15). Bu sebeple serum total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürmek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerini yükseltmek önem kazanmaktadır.

ASA'nın faydalı etkileri sadece onun trombosit inhibe edici etkisi ile açıklanamadığından (2,12) ve ateroskleroz ve KVH'nin önlenmesi toplum ve hasta açısından tedavi edilmesinden daha avantajlı olduğundan biz bu çalışmamızda ASA kullanımının total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız, hiçbir sağlık problemi olmayan 30 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Bunlardan 17'si (7F, 10M) günde 100 mg (Grup I) ve 13'ü (5F, 8M) günde 150 mg (Grup II) ASA kullandı. Vakaların yaşları grup I'de 42- 55 yıl arasında (46.00 ± 4.09), grup II'de 40- 53 yıl arasında (48.54 ± 4.46) değişmekteydi. KVH, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olan ve ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi. ASA'nın en sık görülen yan etkisi sindirim sistemi üzerine olduğundan ve doza bağımlı olarak gastrointestinal

hemoraji ve ülserasyon oluşturduğundan (1,4) çalışmamızda enterik kaplı ve düşük doz ASA kullanıldı. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı ve gönüllülerden olur formu alınarak çalışma ile ilgili bilgilendirildiler.

Vakalardan ASA kullanımına başlanmadan hemen önce ve kullandıktan sonraki 1 ve 2. aylarda 10-12 saatlik bir gece açlığından sonra sabah saat 8⁰⁰ ile 10⁰⁰ arasında kan örnekleri alındı. Kan pıhtılaştıktan hemen sonra 2500 rpm de 10 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve bekletilmeden ticari kitler kullanılarak rutin metodlarla, Synchron LX System (Beckman Coulter, Fullerton CA) otoanalizöründe total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ölçüldü. LDL kolesterol düzeyi ise Friedwald formülü kullanılarak hesaplandı (16).

İstatistiksel analiz

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 13.0 bilgisayar paket programı ile yapıldı. Veriler ortalama değerleri \pm standart sapma (SD) şeklinde verildi. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırmasında ki-kare ve bağımsız iki örnek t testi kullanıldı. Lipid verilerinin grup içi ve gruplar arası istatistiksel analizi tekrarlı ölçümler varyans analizi ile yapıldı. Testlerin tümünde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılanların klinik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir. Tablo-1'den görüldüğü gibi hasta ve kontrollerin yaş dağılımları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ) arasında anlamlı bir fark yoktu. ASA tedavisinden önce ve ASA tedavisinden 1 ve 2 ay sonra ölçülen lipid değerleri Tablo-2'de verilmiştir. Tablo-2'den görüldüğü gibi her iki grupta da total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyeleri ASA kullanımı süresince biraz azalıyor ve HDL kolesterol seviyelerinde biraz artıyor olmasına rağmen grupların lipid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Ayrıca, gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde lipid değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.

TARTIŞMA

Aterosklerozun etyolojisi multifaktöryeldir ve ateroskleroz gelişmesine sebep olan pek çok faktör tanımlanmıştır. Hiperkolesterolemi, ateroskleroz ve onu izleyen miyokardiyal iskemi gelişmesinde majör bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. ASA kullanımının ise KVH'dan mortalite ve morbiditede azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (1,2,4).

Günümüze kadar ASA'nın serum lipidleri üzerine olan etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu deney hayvanlarında ve hiperkolesterolemi durumunda

Tablo 1. Çalışmaya katılan vakaların klinik özellikleri

	Grup I (n:17)	Grup II (n:13)	P
Erkek/Kadın (n)	10/7	8/5	ÖD
Yaş (yıl, X \pm SD)	46,00 \pm 4,09	48,54 \pm 4,46	ÖD
VKİ (kg/m ² , X \pm SD)	27,36 \pm 2,26	26,54 \pm 2,93	ÖD
Sigara kullanımı (+/-)	7/10	6/7	ÖD

ÖD: Önemli değil, SD: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 2. 100 ve 150 mg'lık ASA kullanımı önce ve sonrası gruplara ait lipid değerleri

Parametreler	Gruplar	ASA tedavisinden önce	ASA tedavisinden 1 ay sonra	ASA tedavisinden 2 ay sonra
Total kolesterol (mg/dl)	Grup I	219,94±49,81	217,06±52,76	214,06±48,52
	Grup II	223,38±33,02	219,38±28,11	220,92±33,27
HDL kolesterol (mg/dl)	Grup I	61,38±19,45	64,68±25,18	66,69±18,71
	Grup II	59,46±20,19	60,69±19,46	60,31±17,12
LDL kolesterol (mg/dl)	Grup I	127,95±41,61	116,78±41,61	122,73±35,58
	Grup II	132,88±22,65	133,07±24,91	122,92±33,27
Trigliserid (mg/dl)	Grup I	133,88±58,84	120,63±58,12	118,13±67,60
	Grup II	191,23±138,38	188,92±126,96	166,08±88,80

ASA: Asetilsalisilik asit, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

yapılmış ve genellikle ASA'nın hiperkolesterolemide serum lipidlerini azaltıcı etki yaptıkları görülmüştür. Nitekim;

Kouraklis ve ark. (17) 3 ay süresince 4 gruba ayırdıkları tavşanlardan grup I'e %2 kolesterol ve %6 mısır yağı, grup II, III ve IV'e yukardaki diyetle ilave olarak sırası ile 3, 10 ve 50 mg ASA/kg-gün intramusküler vermişler ve tavşanların serum total kolesterol, total lipid, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinin ASA kullanımı ile azaldığını göstermişlerdir. Onlar, ASA'nın plazma yağ asidi konsantrasyonunu azaltarak ateroskleroz gelişmesine karşı koruyucu etki gösterdiği sonucuna ulaşmışlardır.

Tauseef ve ark. (12) 10 hafta boyunca %1 oranında kolesterolden zengin diyetle besledikleri ratların total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ve trigliserid seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, HDL kolesterol seviyelerini ise kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlardır. Fakat, onlar kolesterolden %1 zengin diyetle 100mg/kg-gün ASA ilave edildiğinde total kolesterol, VLDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde anlamlı azalma ve HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı yükselme gözlemişlerdir. Aynı araştırmacılar 10 hafta boyunca normal diyetle ilave olarak 100 mg/kg/gün oral ASA verdikleri ratların ise total kolesterol, HDL kolesterol, VLDL ve trigliserid seviyelerini normal diyetle beslenen kontrol grubuna göre düşük bulmalarına rağmen bu değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını görmüşlerdir.

Bu çalışmaların sonuçları hiperkolesterolemi durumunda ASA'nın adipositler üzerine antilipolitik etkili olduğunu düşündürmektedir (12). Ayrıca, hiperkolesterolemi durumunda ASA'nın hipolipidemik etkisinin onun antioksidan etkisine de bağlı olabileceği belirtilmiştir (18).

Hiperkolesterolemi araşidonik asit oluşumunu ve böylelikle PG'lerin ve leukotrienlerin sentezini artırır. Eikozanoidlerin sentezi süresince hiperkolesterolemik aterosklerozun gelişimi ile bağlantılı oksiradikal üretilir. ASA, PG'lerin sentezini inhibe ettiğinden oksiradikal üretimini de engelleyerek ateroskleroz gelişimini inhibe eder (19). Hiperkolesterolemi süperoksit anyonu gibi serbest radikallerin üretimini artırmakta, antioksidan savunma sistemini ise azaltmaktadır (12).

Prasad ve ark. (19) %0.5 kolesterol ve %0.5 kolesterol

buna ilave olarak %0.068 ASA ile 2 ay süresince besledikleri tavşanların serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve total kolesterol/HDL kolesterol oranını her iki grupta da kontrol grubundan anlamlı yüksek bulmuşlar fakat gruplar arasında fark olmadığını görmüşlerdir. Onlar ASA'nın hiperkolesterolemi durumunda antiaterosklerotik etkisini oksidatif stresi azaltmasına bağlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Yang ve ark. (20) ise tavşanlara hiperkolesterolemik diyetle ilave olarak 3 ay süresince ASA verilmesinin lipidlerde anlamlı değişiklik yapmadığını gözlemişlerdir.

Guo ve ark. (21) da 3 ay süre ile günde 7,5 mg/kg ASA verdikleri hiperkolesterolemik tavşanlarda aterosklerozun supresyonunun COX'i inhibisyonu ve azalmış inflamasyon ile bağlantılı olduğu, fakat ASA'nın hipolipidemik etkisi ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmaların sonuçlarına göre ise ASA hiperkolesterolemi durumunda bile hipolipidemik etki göstermemiştir.

Akaike ve ark. (22) KAH veya serebral infarktli olan 70 hastaya 81 mg/gün ASA tedavisi başlamış ve tedaviden önce ve tedavi alırken 1, 3 ve 6. aylarda kanlarını almışlar ve serum total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid seviyelerinde tedavi süresince anlamlı bir fark görmemişlerdir.

Görüldüğü gibi, ASA tedavisinin kan lipid düzeyine olan etkileri konusunda birbirinden farklı bulgular bulunmaktadır. Bununla beraber Tauseef ve ark. (12) ile Akaike ve ark.'nın (22) bulguları bizim bulgularımızı destekler mahiyettedir. Çalışmamızın en önemli özelliği 2 aylık bir süre için koruyucu amaçla kullanılan iki farklı düşük doz aspirin tedavisinin kan lipidleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya koymuş olmasıdır. Ancak, bulgularımız 2 aydan daha uzun süreli ve kullandığımız dozlardan daha yüksek doz ASA kullanılması konusunda bir fikir vermemektedir. Dolayısı ile, bu konuda daha uzun süreli ve yüksek doz ASA tedavisinin araştırılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206-18.
2. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2002; 8: 691-700.
3. Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A₂, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation* 1980; 62: 19-25.
4. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1998; 114: 470-88.
5. Wu R, Lamontagne D, de Champlain J. Antioxidative properties of acetylsalicylic Acid on vascular tissues from normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2002; 105: 387-92.
6. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000; 18: 655-73.
7. Verhoye E, Langlois MR, Rietzchel E, et al. Asklepios Investigators. Circulating oxidized low-density lipoprotein: a biomarker of atherosclerosis and cardiovascular risk? *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 128-37.
8. Cyrus T, Yao Y, Tung LX, et al. Stabilization of advanced atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by aspirin. *Atherosclerosis* 2006; 184: 8-14.
9. Kurban S, Mehmetoglu I. Effects of acetylsalicylic acid on serum paraoxonase activity, Ox-LDL, coenzyme Q(10) and other oxidative stress markers in healthy volunteers. *Clin Biochem*. 2009. 10.1016/j.clinbiochem.2009.10.054.
10. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
11. Costanzo A, Moretti F, Burgio VL, et al. Endothelial activation by angiotensin II through NFkappaB and p38 pathways: Involvement of NFkappaB-inducible kinase (NIK), free oxygen radicals, and selective inhibition by aspirin. *J Cell Physiol* 2003; 195: 402-10.
12. Tauseef M, Shahid M, Sharma KK, et al. Antioxidative action of aspirin on endothelial function in hypercholesterolaemic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 314-21.
13. Podhasky HP, Abate A, Polte T, et al. Aspirin protects endothelial cells from oxidative stress--possible synergism with vitamin E. *FEBS Lett* 1997; 417: 349-51.
14. Nobukuni Y, Higashikawa F, Miyagawa K, Eboshida A. Hyperlipidemia: complex pathophysiology caused by multiple genetic and environmental factors--in considering the approaches to preventive medicine *Nippon Eiseigaku Zasshi*. 2005; 60: 426-441.
15. Gould AL, Davies GM, Alemao E, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther* 2007; 29: 778-94.
16. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18 :499-502.
17. Kouraklis G, Patapis P, Misiakos E, et al. Effects of acetylsalicylic acid on experimental atherogenesis induced in rabbits. *Int Angiol* 2004; 23: 139-43.
18. Fields M, Lewis CG, Bureau I. Aspirin reduces blood cholesterol in copper-deficient rats: a potential antioxidant agent? *Metabolism* 2001; 50: 558-61.
19. Prasad K, Lee P. Suppression of oxidative stress as a mechanism of reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by aspirin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 61-9.
20. Yang XY, Wang L, Zhou N, et al. Antiatherosclerotic mechanism of aspirin: experiment with rabbits. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007; 87:3298-301.
21. Guo Y, Wang QZ, Tang BS, et al. Effects of aspirin on atherosclerosis and the cyclooxygenase-2 expression in atherosclerotic rabbits. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119:1808-14.
22. Akaike M, Azuma H, Kagawa A, et al. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 2002; 48: 1454-9.