

# ASPIRİNİN YENİDEN KEŞFİ

200 yıllık bir ilâcın etkisinden sorumlu mekanizmalar daha yeni yeni keşfediliyor...

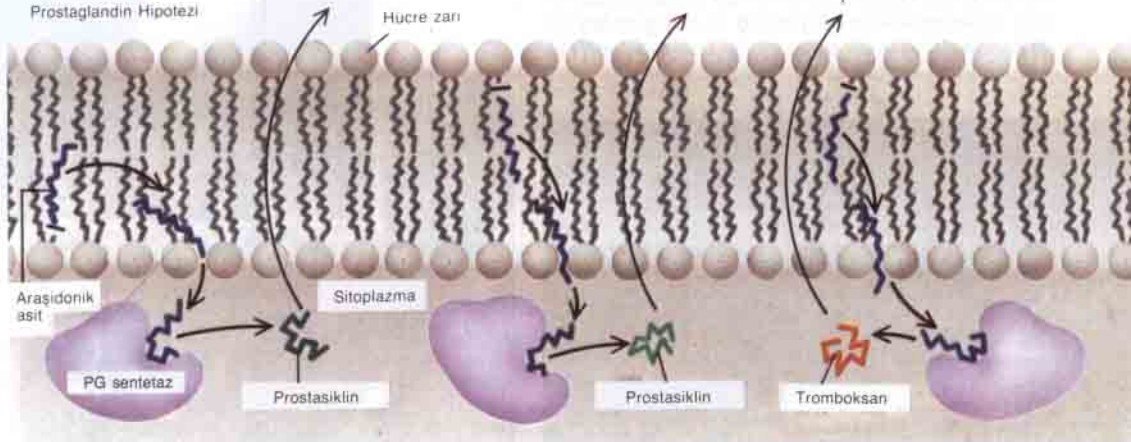
**E**dmund Stone, 1763 yılında bir kraliyet yetkilisine yazdığı mektupta ağrıya ve hafif hastalıklara iyi geldiğini iddia ettiği bir ağaç kabuğundan bahsediyordu. Stone, farkında olmadan salisilatları bulmuştu. Bugün salisilatların en çok kullanılan türevi, asetilsalisilik asit, yani "aspirin"dir. Bu, günümüzde dünyada en yaygın olarak kullanılan ilâçtır. Sadece ABD'de yılda 16000 ton aspirin tüketilmektedir.

Stone'un da ilk defa gözlediği gibi bu maddenin vücut üzerine çok değişik etkileri vardır: Günde bir tablettan (500 mg) daha az alındığında kalp krizlerini ve beyin damarlarının tıkanmasını önler. İki ilâ altı tablet, ağrı ve ateşi azaltmada faydalıdır. Sekiz, onaltı tablet gibi yüksek dozlarda alındığında ise romatizmal ateş, gut ve romatoid artrit gibi hastalıkların yol açtığı eklemelerde şişme ve kızarma gibi şikâyetleri hafifletir.



Söğüt ağacı, salisin adlı bileşiğin doğal kaynağıdır. Bunun türevlerinden olan asetilsalisilik asit, yani aspirin, bugün dünyada ateş ve ağrı için en yaygın olarak kullanılan ilâçtır.

Aspirin ve diğer salisilatların daha başka biyolojik etkileri de vardır ve bunlardan ancak bir kısmı klinik kullanımı ile ilgilidir. Örneğin salisilatlar ayakta nasırları çözer, böbrekten ürik asit atılımını artırır ve vücut dışında (in vitro koşullarda) bakterileri öldürürler. Öte yandan, aspirin, kanın pıhtılaşmasını engeller, peptik ülser oluşumunu hızlandırır ve böbreklerde su tutulumunu artırır.



Şişlik, ateş ve ağrı, yaralanmalarda hücreden salıverilen prostaglandinlerin (PG) etkisiyle oluşur. PG-sentetaz enzimi, araşidonik asitten önce prostaglandin ara ürünlerini, daha sonra prostaglandinleri üretir. Damar içini kaplayan endotel hücreleri, prostaglandin ara ürünlerini prostasiklin adlı damar genişletici bir maddeye dönüştürürken, trombositler aynı bi-

leşikleri tromboksan olarak bilinen güçlü bir damar büzücü ve pıhtılaştırıcı ajana çevirirler. Bu iki olay arasındaki hassas dengenin sonucu olarak, trombositlerdeki PG-sentetaz enziminin, aktivitesinin seçici olarak durdurulması, kalp krizi ve inme (stroke) riskini azaltır.

Salisilatların bu geniş etki spektrumları, bunların hücre biyolojisinden moleküler biyolojiye ve botaniğe kadar değişik alanlarda kullanılmasına imkân vermektedir.

Aspirinin esrarengiz özellikleri, biyokimyasal etki mekanizmasının anlaşılmasını oldukça güçleştirmiştir. Daha 1970'lere kadar bu konuda tutarlı herhangi bir hipotez geliştirilememiştir. İlk ortaya atılan açıklamalar ise, salisilatların, ağrı ve inflamasyon (iltihap) olaylarında rol oynayan prostaglandinler adlı hücrel hormonların sentezini engellediği yolunda oldu. Fakat sonraları aspirin ve benzeri bileşiklerin etki mekanizmalarının sadece bu kadarla izah edilemediği görüldü. Antiinflamatuvar özelliğın, bazı hücre zarı olaylarının engellenmesiyle ortaya çıktığı anlaşıldı. Son araştırmalar ise bu ilaçların, akut inflamasyonun ilk safhasını yürüten hücreleri inaktive ettiğini ortaya koymuştur.

1757 yılında ilk defa söğüt ağacının kabuğunu tadan Edmund Stone, karşılaştığı şiddetli acılığa şaşırmişti. Özellikle sıtmada kullanılan bir başka ağaç kabuğunun tadına olan benzerliği Stone'un ilgisini daha da artırdı. Altı yıllık dikkatli klinik gözlemlerden sonra, söğüt kabuğunu ateşli hastalarda kullanmaya ve tavsiye etmeye başladı.

Yarım yüzyıl sonra Alman ve Fransız farmakologlar, bu maddenin sırrını keşfetmek için bir yarışa giriştiler. İlk olarak 1828 yılında Alman farmakolog Johann A. Buchner, iğnemsiz, sarı renkte salisin kristalleri elde etti. Bir yıl sonra Fransız H.Leroux, 1,5 kg söğüt kabuğundan 30 gr kadar salisin çıkarmayı başardı. 1838 yılında, Raffaele Piria, bileşiğe bugünkü bilinen "salisilik asit" ismini verdi.

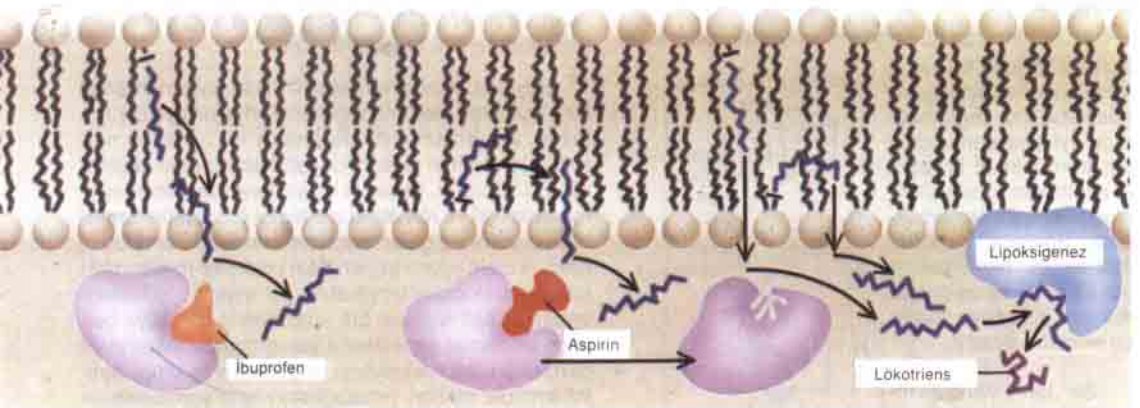
19. yüzyıl boyunca İngilizler ve Fransızlar doğal kaynakları değerlendirmede ne kadar ileriyse Almanlar da sentetik ürünlerde o denli iddialıydı. 1860 yılında, Marburg Üniversitesi'nden Hermann Kolbe ve öğrencileri, fenol, karbondioksit ve sodyumdan ilk salisilik asidi ve onun sodyum tuzunu sentezlemeyi başardılar. 1874'te H.Kolbe'nin öğrencilerinden Friedrich von Heyden, Dresden'de ilk sentetik salisilat fabrikasını kurdu.

İlk önceleri yaygın olarak salisilik asitin sodyum tuzları kullanılırken, daha sonra, asitliği daha az olan asetil salisilik aside yönelindi. Alman Felix Hofmann tarafından bulunan bu türeve Bayer, "aspirin" adını verdi. Böylece aspirin savaşını Almanlar kazanmış oldu.

Salisilatlar, ilk buldukları çağdan itibaren etki mekanizmaları yönünden sayısız araştırmaya konu olmuştur. Farmakologlar, bu ilaçların ağrı kesici özelliklerini, duyuşal sinirler düzeyinde etkileyerek gösterdiklerini buldular. Diğer taraftan ateş düşürücü etkinin, merkezi sinir sistemi yoluyla gerçekleştiği öğrenildi.

Öte yandan, aspirinin kan pıhtılaşmasını neden yavaşlattığı, niçin mideyi tahriş ettiği, su ve tuz tutulumunu nasıl artırdığı gibi soruların cevaplandırılması çok daha güç oldu.

Aspirinin etki mekanizması hakkındaki ilk tatmin-kâr açıklamaları, 1971 yılında İngiliz John R.Vane (1982 Nobel Ödülü Sahibi) yaptı. Vane, pek çok doku hasarından sonra prostaglandinler adlı grup lokal hormonun salgılandığını farkettiler. Hücre membranının yapısında bulunan arakidonik asidin enzima-



*Aspirin, trombositlerde PG-sentetaz enzimini sürekli olarak engeller oysaki ibuprofen gibi diğer bazı aspirin benzeri ilaçlar enzimi geçici olarak engellerler (Endotel hücreleri yeni sentetaz yapabildiklerinden bu hücrelerde aspirin ile engellenen sentetaz enzimi yenilebilir).*

*Bazı kişiler aspirine karşı aşırı duyarlıdır (hipersensitivite). PG-sentetaz enzimi engellendiğinde, bir başka enzim olan lipooksijenaz, arakidonik asiti prostaglandinlerden daha tahriş edici maddeler olan lökotrienlere dönüştürür.*

tik oksidasyonu ile oluşan bu hormonlar inflamasyonun, yani iltihabın ana unsurlarından olan ateş, şişme ve kızarıklığın sorumlusu olarak görülüyordu.

Ardından Vane ve arkadaşları, çeşitli deneylerle aspirin ve benzeri ilaçların prostaglandinlerin sentezini durdurduğunu gösterdiler.

Tarihî seyir içinde aspirin hikâyesi giriş, gelişme ve sonuç bölümlerini yaşadı. Bu süreç içinde cevaplandırılması gereken pek çok ayrıntı vardı. Bunların başında, prostaglandinlerin nasıl ateş, şişlik ve kızmaya yol açtığı sorusu geliyordu. Bir diğer problem ise aspirinin bunların sentezini nasıl engellediği bilmeceydi.

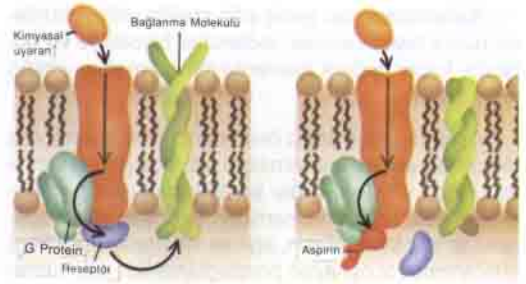
Prostaglandin hipotezinin en önemli yanlarından biri, aspirin ve benzeri ilaçların anlaşılması güç olan yan etkilerini açıklığa kavuşturması oldu. Bunların en önemlisi midede ülser oluşumuna neden olmasıydı. Prostaglandinler, mide mukozasının yeterli üretimi için gerekli bir hormondurlar ve mukus sekresyonunu artırır. Aspirin, bunların sentezini engelleyerek, mideyi asidin tahriş edici etkisine açık hale getiriyordu.

Aspirinin bir başka yan etkisi de pıhtılaşmayı engellemesiydi. Bu ilâci alan kişilerde küçük yaralanmalar bile beklenenden daha fazla kanamaya yol açmaktaydı.

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (aspirin benzeri ilaçlar) PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub> oluşumunu önleyerek etki ederler. Trombositler, PGH<sub>2</sub>'yi çok güçlü bir damar daraltıcı ve trombosit kümeleşmesine neden olan tromboksan A<sub>2</sub>'ye çevirmekteydi. Damarların içini örten endotel hücreleri ise prostaglandin ara ürünlerini etkili bir damar genişletici olan ve trombosit kümeleşmesini önleyen prostasikline dönüşürüyordu.

Bu birbirine zıt gibi görülen iki özellik, aspirin ve benzeri ilaçların kalp krizlerini engellemede kullanılabilmesini sağlamaktadır. İyi ayarlanmış dozlar, tromboksan üretimini azaltırken prostasiklin oluşumunu etkilememektedir. Böylece, kalp damarlarının tıkanmasına yol açan trombus oluşumu bir dereceye kadar önlenabilmektedir.

Sir John Vane'in hipotezi, halk sağlığına çok şeyler kazandırmıştır. Öyle ki, bugün dünya üzerinde yüzbinlerce hasta, kalp krizlerini önlemek için aspirini düzenli olarak kullanmaktadır.



*Hücre zarı, aspirinin prostaglandinlerden bağımsız etkilerini gösterdiği yerdir. İlâç, kimyasal mesajları hücre içine ileten bazı proteinleri etkisiz hale getirir. Bu da inflamasyonun ilk safhası olan lökositlerin (akyuvarlar) bir araya gelmesi ve damar çeperine yapışması olayını engeller.*

Öte yandan, lokal iltihabi reaksiyonu büyük ölçüde prostaglandinlere bağlayan teori tamamiyle kabul görmemiştir. Salisilatlar antiinflatuar etkilerini ancak yüksek dozlarda gösterebilmektedirler. Bu durumda iki ihtimal ortaya çıkmaktadır. Birincisi, inflamasyonu başlatan hücrelerin, aspirinin prostaglandinlerin sentezini durdurucu etkisine karşı daha dirençli olmasıdır. İkincisi ise, bu ilaçların, antiinflatuar etkilerini daha başka bir yolla göstermeleri olasılığıdır.

Yapılan deneylerde, ikinci ihtimalin doğruluğu gösterilmiştir. Aspirin ile aynı grupta bulunan diğer steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAID), prostaglandin sentezini etkilemeden fonksiyon görmektedirler. Araştırmalar, bu ilaçların sahip olduğu farmakolojik etkilerin, biyolojik membran fonksiyonlarını değiştirebilmelerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur. Böylece NSAID'lar, inflamasyon hücrelerinin faaliyetini kısıtlamaktadır. Örneğin aspirin, monosit ve makrofajların hücre zarına yağ asitlerinin yerleştirilmesini engellemektedir.

Böylece, aspirin ve benzeri ilaçlar için muhtemel bir başka etki mekanizmasının varlığı ortaya çıkarılmıştır. Bu, inflamasyonda önemli rol oynayan nötrofil hücrelerinin uyarım-cevap kenetindeki kesintidir. Bu hücreler, yabancı işgalcilere karşı ilk savunma birimleri ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların en önde gelen sorumlularındandırlar. Nötrofiller, protein yıkımı yapan bazı enzimler (proteazlar) salgılayarak doku tahribatına yol açarlar. İnflamasyonda ilk safhalardan biri nötrofillerin bir araya gelmesi ve damar çeperlerine yapışmasıdır. Aspirin ve benzerleri, bu reaksiyonu engellemekte olup, antiinflatuar etkileri, prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonundan çok bu mekanizmaya dayanmaktadır. Bu, klinik deneylerle de ispatlanmıştır.

Aspirinin hücre zarı üzerindeki etkisi, inflamatuvar reaksiyonu başlatan mesajın, G proteinini olarak bilinen molekül aracılığıyla efektör mekanizmayı harekete geçirmesinin akyuvarların damar duvarına yapışmasının engellenmesidir.

## PERVANELİ TRENLER

Helikopter araştırmacısı Frank Piasecki'nin ortaya attığı yeni bir proje, inşa edilmiş demiryollarının üzerinde alışılmadık trenlere yeşil ışık yakıyor. Yerden yaklaşık 10 metre yukarıda uzanan tüp raylar, pervaneli trenlere kılavuzluk edecek.

Sistem, normal trenlerin yolu kavraması için gereken ağır ekipmanların hiçbirini içermiyor. Frenleme ise pervanenin ters yönde çevrilmesiyle sağlanıyor.

Tüp rayın içinde yol alan 10 tekerlekli tramway sistem, raydan çıkmayacak şekilde planlanıyor. Hareket ve duruş için herhangi bir sürtünme kuvvetine ihtiyaç duyulmadığından trenin gövdesi oldukça hafif olacak. Bu da maliyeti düşürecek.



Yolcuların rahatı için özel süspansiyon ve aerodinamik bir yapı içeren pervaneli tren, askı tren ve uçak teknolojisinin başarılı bir birleşimini temsil ediyor. Proje gerçekleşirse, saatte 300 mil hıza ulaşabilecek.

## YENİ BİR SU ARITIM TEKNIĞİ

NASA, PCB ve hidrokarbonlar gibi organik maddelerle kirlenmiş suları temizlemek için yeni bir metot geliştirdi.

Colorado'da bulunan Photo-Catalytics şirketi, astronotların kullandığı atık suyun tekrar kullanılmasını sağlayacak sistem üzerinde beş yıl çalıştı. "Bu teknolojinin dünyanın pek çok su problemini çözmemesi için hiçbir neden yok" diyor şirket yetkilileri.

Su çevriminin sırrı bir metal oksit tozunda yatıyor. Bu toz güneş ışığıyla reaksiyon vererek onu bir elektrik şarjı haline getiriyor ve böylece organik kirlenmelerin karbondioksit parçalanmasını hızlandırıyor. Ancak tozu alıp kirli suyun üzerine sererek temizlemesini beklemek mümkün değil. Sonuç elde etmek için kirli suyu bir reaksiyon odası



na pompalamak gerekiyor. Bir galon suyun temizlenmesinin yaklaşık 40 cent'e geldiği sistem, şu anda kullanılanlarla hemen hemen aynı maliyette.

OMNI'den çev.: Mustafa ÖZTÜRK

Daha ilginç ve garip olanı, yapılan pek çok laboratuvar çalışmalarında prostaglandinlerin aynı zamanda antiinflatuar etkiye de sahip olduğunun gösterilmesidir.

Bir başka araştırmada ise Microconia proliferata adlı bir çeşit deniz süngerinden önemli şeyler öğrenilmiştir. Sünger hücreleri, herhangi bir prostaglandin sentezi yapmamakla birlikte uygun bir uyarana maruz kaldıklarında, bir araya gelip kümeler oluşturmaktadırlar (akyuvarlar veya trombositler gibi) ve aspirin bu olayı engelleyebilmektedir. Tüm bunlar,

aspirin ve benzeri ilâçların antiinflatuar etkilerinin prostaglandinlerle ilgili olamayacağını göstermektedir.

Vane'in prostaglandin hipotezi, aspirin ve benzeri ilâçların bazı etkilerini çok güzel açıklıyor. Fakat bu bileşiklerin hücre düzeyindeki fonksiyonlarını tam olarak öğrenebilmek için daha pek çok araştırmaya gerek vardır. Aspirin, 200 yıllık bir ilâç. Balık tüm sırları ne zaman çözülecek?

Scientific American'dan kısaltarak çev.:  
Gürkan ÖZTÜRK