

Asetil salisilik asit'in radyokoruyucu etkisi

The effect of acetylsalicylic acid as a radioprotector

Can DEMİREL,¹ Sevil KILÇIKSIZ²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Gaziantep;

²SB Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

İyonizan radyasyon sonrası hücre hasarı oksidatif/nitroziv stres mediyatörleri aracılığıyla gerçekleşir. Radyasyon hasarından normal dokuların korunabilmesi terapötik oranı arttırabilir. Nonsteroidal anti-enflamatuvar gruptan asetil salisilik asit'in (ASA), doku hasarlarının birçok formunda rol alan prostoglandinlerin salınımını inhibe edebildiği, benzeri anti-oksidan özellikleriyle çeşitli hastalıklarda doku/hücre hasarlarını önleyebileceği gösterilmektedir. ASA'nın oksidatif hasarı azaltabildiği ve kanserden korunmada yeri olduğu klinik/preklinik çalışmalarla gösterilmektedir. Radyasyona bağlı genositotoksisiteyi azaltma potansiyeli gösterilmektedir. ASA klinikte radyokoruyucu amaçlı henüz kullanılmayan ajandır ve daha ileri çalışmalarla desteklenmeye değerdir. Bu incelememizde, ASA'nın radyokoruyucu olarak kullanım mantığı ve güncel rolü tartışılmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Asetil salisilik asit; aspirin; radyasyon hasarı.

Ionizing radiation cell injury occurs by means of oxidative/nitrosative stress mediators. Protection of normal tissues from damage might increase the therapeutic ratio. It is shown that acetylsalicylic acid (ASA), a member of the non-steroidal anti-inflammatory group, can inhibit the release of prostaglandins that play a role in many forms of tissue damages and might prevent tissue/cell damages in various diseases with its similar anti-oxidant properties. With clinical/preclinical studies, it is demonstrated that ASA can reduce oxidative damage/injury and that it has a place in protection from cancer. It might be stated that it reduces radiation/irradiation-based geno-cytotoxicity. ASA is an agent that has not yet been used as a radioprotector in the clinic, and it is worth being supported with more advanced studies. In this examination, it is intended to discuss the current role of ASA as a radioprotector.

Key words: Acetylsalicylic acid; aspirin; irradiation injury.

Dünyanın her yerinde yetişen söğüt ağacından elde olunan aspirinin ortaya çıkması, kimyager Felix Hoffmann'ın 1897'de saf asetil salisilik asit (ASA) üretmesiyle mümkün olmuştur. Ağrı kesici ve ateş düşürücü amaçlı kullanılan aspirin, salisilat ailesinin üyesi olup, mide ve bağırsakta emiliminden sonra hidrolize olarak, aktif metaboliti salisilik asite karaciğer ve kanda dönüşür ve burada plazma proteinlerine bağlanarak bütün vücuda dağılır.^[1]

Jenerik olarak ASA diye kayda geçen aspirin, çoğunlukla "cyclooxygenase" (COX) enzim inhibisyonu yapan benzer mekanizmalı ilaçlar grubu olan nonsteroidal antienflamatuvar (NSAI) ilaçlara dâhil edilmiştir. Aspirinin kullanımını 1960'lardan sonra diğer nonsteroid antienflamatuvarların piyasaya çıkmasıyla azalmıştır.^[2] 1971'de Vane'nin, ASA'nın insan metabolizmasında ağrıyı nasıl durdurduğunu ve yan etkilerini hangi yollarla yaptığı

ğını belirlemesi, Hoffmann'dan sonraki en büyük adım olup, Vane'e 1982 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır.^[3] ASA'nın prostaglandin ve tromboksan^[3,4] oluşumunu baskıladığını gösteren Vane, doku hasarlarının birçok formunun prostoglandinlerin salınımı ile ortaya çıktığını ifade etmiştir. Prostaglandinler hücrelerde depolanmayıp; ancak hücreler hasar gördüğünde veya diğer hormonlar tarafından uyarıldıklarında salınır. Prostaglandinlerin (E1 ve E2) kızarıklık ve ateş de dâhil olmak üzere, enflamasyonun değişik belirtilerinin ortaya çıkmasına neden oldukları bilinmektedir.^[3,4] Prostoglandin-H sentetaz olarak bilinen ve araşidonik asitin prostoglandinlere dönüşümünü sağlayan enzimin, aspirin tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir.^[3-5]

Aspirinin, düşük dozlarda kullanıldığında kalp krizi ve beyin trombozunu önleyebildiğinin gösterilmesi, son yıllarda yeniden kullanımını yaygınlaştırmıştır. 1996'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, ilacın akut kalp krizi kuşkusunu içindeki kişilerde kullanımı tavsiye edilmiştir. Yüksek dozlarda kullanıldığında ise (günde 4-8 g) romatizmal ateş, gut hastalığı ve romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıkları azalttığı bilinmekte; 'preeklempsi'yi önlemede yardımcı özelliği olan nadir ilaçlardan olup; gözün retina tabakası ve böbreklerdeki kılcal damar tıkanıklıklarında faydası gösterilmektedir.^[5,6]

Deneysel çalışmalarda bazı kanser türlerindeki önleyici etkisi konusunda yayınlar artmaktadır.^[7-9] 1988'de Kune ve ark., genel nüfus istatistiklerine dayanarak, ilaç düzenli kullanıldığında kalın bağırsak (kolon) kanserini önlemede etkili olduğunu, söz konusu kanser riskinin %40'ların altına gerilediğini kanıtlamışlardır. Amerikan Kanser Derneği'nce yapılan araştırmalarda, bulguları doğrulanmıştır. Sonuçta, aspirin ve benzeri ilaçların prostoglandin sentezini bloke ederek bu etkiyi gösterdiği belirtilmektedir.^[10]

Birçok hastalık ve tedavi yan etkilerin temelinde yer alan oksidatif/nitroziv stres, dolayısıyla reaktif oksijen veya nitrojen türevleri; hücre ve organellerinin hasarının, kanser oluşumuna yol açabilecek DNA hasarını içeren genetik kararsızlığın olası bir mekanizması olarak son yıllarda araştırmaların

odağı haline gelmiştir. Oksidatif/nitrosiv stres ve hasar oluşumu hücrelerde endojen ve ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak serbest radikaller (SR) aracılığıyla oluşabilir (Örneğin; iyonize ve ultraviyole radyasyona maruziyet, çeşitli çevresel faktörler ve kimyasallar).^[11-13]

NSAI ajanların bazılarının (örneğin aspirin, mefenamik asid, indometazin ve ketoprofen) nitrik oksid radikallerini (SNR) direkt ve doza bağlı olarak süpürülebildiği gösterilmiştir.^[14] ASA'nın antioksidan özelliği, serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimini azaltma yeteneğiyle antioksidatif enzim aktivitesini azalttığı son yıllarda artarak bildirilmektedir.^[14-16] SOR miktarının azalması, oksidatif strese bağlı biyolojik hasarda hücre membran yapısı, reseptör fonksiyonları, proenflamatuvar sitokinlerin salınımı, immün hücreler ve diğer metabolitleri ve SOR salınımını içeren kompleks bir mekanizmayı baskılayabilir.^[15-16]

Tedavi amaçlı radyasyona bağlı oluşan oksidatif streste, normal dokuları koruyabilecek radyokoruyucu arayışları sürmektedir. Daha düşük toksisiteli, maliyeti düşük, kanser önlenmesinde tecrübe edilen bazı antioksidan ajanlar ilgi toplamaktadır.^[17-19] İncelememizde, yıllardır klinikte değişik alanlarda kullanıma sahip bir antienflamatuvar, antioksidan ajan olan ASA'nın potansiyel radyokoruyucu olarak etkisi incelenmektedir.

İyonize radyasyonun etki mekanizması:

Oksidatif/Nitroziv stres ve serbest radikaller

SOR ve SNR biyolojik sistemde bir denge içinde bulunup, sisteme yarar/zarar anlamında ikili role sahiptirler. SR; negatif yüklü elektron sayısının, pozitif yüklü proton sayısı ile eşit olmadığı; yörüngesinde bir veya daha fazla sayıda eşleşmemiş "elektron" bulunduran basit bir molekül, atom veya iyondur.^[20] Yüksek konsantrasyonda SOR ve SNR, eşleşmemiş elektronları nedeniyle oldukça reaktif olup, çevrelerindeki atom ve moleküllerle reaksiyona girip, onları da radikalleştirmeleri ve bir dizi zincirleme reaksiyon başlatıp, birçok biyoradikal oluşturmaları nedeniyle oldukça toksiktirler.^[21-24] Özetle, protein, lipit ve DNA'yı içeren hücresel yapıların oksidasyonunun (oksidatif stresin) mediatörleridir.

SR'nin yıkıcı etkileri enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar ile dengelenir.^[25-27] SR'ler hücrelerin tüm bölümlerinde, normal fizyolojik süreçte veya patolojik durumlarda oluşabilir. Nükleik asitler, aminoasitler, proteinler, lipitler, lipoproteinler, karbonhidratlar ve DNA gibi makro moleküller dâhil, canlı organizmaların yapısında bulunan yaklaşık tüm bileşiklerle reaksiyona girerek, oksidasyon, fragmentasyon, köprüleşme (disülfid bağlantısı, protein-protein bağlantısı, protein-lipit bağlantısı), protein sarmalında kesilme dâhil, tersinir ya da tersinmez değişikliklere/hasara neden olabilirler. Sonucunda hücre ve DNA gibi alt organellerde, doku ve/veya organ düzeyinde ciddi hasar oluşabilir.^[17-19,28] Oksidatif/nitroziv denge, iltihap iskemisi,^[29] kanserogenez,^[30] yaşlanma,^[31] radyasyon hasarı^[17-19] gibi temel patolojik süreçlerde önemli yere sahiptir. SR'ler çok reaktif oldukları için saptanmaları zordur, dolayısıyla lipit oksidatif biyobelirteçler (örn. malondialdehit), nitrosiv biyobelirteçler (örn. nitrik oksit), antioksidan biomarkırlar (örn. glutatyon, katalaz) ve enflamatuvar biyobelirteçler (örn. nötrofil/miyeloperoksidaz) parametre olarak kullanılmaktadır.^[26,32-34]

Radyasyonun madde tarafından absorblanması sonucu ısı, eksitasyon ve iyonizasyon, dolayısıyla biyokimyasal etkiler oluşur. Radyasyon etkisiyle elementlerin dış orbitallerindeki elektronların sökülmesi, maddenin kimyasal özelliğini değiştirir ve kararlı hale geçmek için kimyasal reaksiyonlara girmesine yol açar.^[26] Hücrelerin büyük oranda su molekülü içermesi nedeniyle, suyun hidroliziyle açığa çıkan SR'lerin diğer hücre molekülleriyle reaksiyona girmesiyle gerçekleşen dolaylı etkileşim, radyobiyojik açıdan direkt etkileşimden daha önemli yer tutar ve iyonizan radyasyon hasarının baskın yolunu oluşturduğu kabul edilir.^[27,32] Özetle, radyasyon sonrası sistemik hasar özellikle SOR'nin aşırı üretimine bağlı olup; dokuların pro-oksidant/antioksidant dengesinin değişmesine neden olur; hücrenin temel yapılarının oksidasyonu ile sonuçlanır.^[35] Radyoterapinin hasarında normal ya da tümör hücresi seçiciliğinin olması ise uygulamada kısıtlayıcı bir özelliktir.^[32-34] Normal hücreyi radyasyondan koruyucu ilaçların varlığı kanser tedavisinde terapötik aralığı ve dolayısıyla etkinliğini arttırabilir.^[32-35]

Radyokoruyucular, antioksidanlar

Oksidatif reaksiyonu onarmak için, enzimler ve hasarlı moleküllerin değiştirilmesi ya da ortadan kaldırılması gibi çeşitli mekanizmalar ile etki gösteren koruyucu ajanlar ve savunma mekanizmaları "antioksidan savunma sistemi" olarak tanımlanır.^[26,36] Bu ajanların yaşlanmaya, doku hasarlarına ve radyasyon gibi toksik ajanlar ile biyolojik hasara karşı koruyucu gösterilmektedir.^[17-19,37] Araştırmalar, çalışılan birçok radyokoruyucu madde arasında, en iyi etkinliğin sülfür içeren ajanlardan aminothiol (sistein, sistamin, WR-2721, glutatyon) bileşikleriyle olduğunu göstermektedir.^[32]

Antioksidanlar son zamanlarda gerek kanser önlenmesinde, gerekse radyasyon gibi toksik ajanların hasarından korunmada giderek ilgi çekmekte ve bu konuda oksidatif/nitrozif stres ve ilişkili mekanizmalara ilişkin bilgi birikimi artmaktadır.^[32,38,39] Besin katkısı olarak kullanılanların bazılarının yiyeceklerde kullanılmasının mutajenik, karsinojenik ve toksik etkili olduğu belirtilmiştir.^[40] Yeni çalışmalarda, antioksidanların, genellikle mutajenik olmadığı, tersine radyasyon dâhil bazı kimyasalların mutajenik etkisini önleyebildiği gösterilmiştir.^[18,19,38,39]

Son zamanlarda aspirinin antioksidan özelliklerini kanıtlayan veriler hızla artmaktadır.^[14,16,41] Aspirinin antioksidan özelliğinin, prostaglandin sentezinin SR üretimini arttırması, aspirinin ise prostaglandin sentezini inhibe etmesinden kaynaklandığı öne sürülmektedir.^[42-44] Aspirinin uzun süreli kullanımının, tromboksan üretimi inhibisyonu (antiplatelet etki) yoluyla kalp krizi, inme ve pıhtılaşmaya karşı koruyucu etki yaptığı ve kalp krizi sonrası kullanımda kardiak doku ölümünü engelleyebildiği, yeni kriz riskini azalttığı gözlenmiştir.^[45,46] Temel yan etkisi gastrointestinal ülser, kulak çınlaması ve uzun kullanımda grip benzeri semptomlardır.^[47] Aspirin NSAİ ilaç allerjisi olanlar, ülser, kanama riski içeren hastalıklar, böbrek hastalığı, hiperürisemi, gut ve Reye sendromunda verilmemelidir.

Araştırmacılar, aspirin ve benzeri bileşiklerin antienflamatuvar etkisinin sadece prostoglandin inhibisyonundan değil, aynı zamanda hücre membranındaki etkilerini bozma yeteneğinden de

kaynaklanabileceğini göstermişlerdir. ASA benzeri ajanların, akut enflamasyonunun ilk devresini rol alan hücrelerin aktivasyonunu nasıl önlediğini gösterilmiştir.^[5,48] ASA'nın değişik etki mekanizmaları da gösterilmektedir: Kartilaj ve karaciğer mitokondrilerinde oksidatif fosforilasyonu serbestleştirdiği, proton taşımını ve desteği yaptığı gösterilmiş, yüksek doz kullanımda yüksek ateşe yol açarken, düşük dozda ateş düşürücü etki oluşturduğu bilinmektedir. Son çalışmalar, ASA ve türevlerinin bir transkripsiyon faktör kompleksi olan ve enflamasyonu içeren biyolojik olaylarda temel rol oynayan transkripsiyon faktör nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) aracılığıyla sinyal düzenlemesi yaptığını işaret etmektedir.^[49]

ASA ile deneysel çalışmalar ve diğer kullanım alanları

Yale ve Iowa Üniversiteleri'nden araştırmacılar, asetaminofen toksisitesine bağlı hepatosit hasarı modellerinde, "Toll-like reseptör 9" (TLR9) ekspresyonunun yol açtığı proenflamatuvar sitokinler (pro-IL-1β ve pro-IL-18) içeren enflamatuvar şelenin (*cascade*) hepatotoksisite ve hücre ölümü ile sonuçlandığını ve ASA kullanımının proenflamatuvar sitokinleri baskılayarak karaciğer hücreleri üzerine koruyucu etkisi olabildiğini 2009'da gösterdiler.^[50] Sığanlarda *Bacillus thuringiensis* toksiniyle oluşturulan oksidatif strese karşı ASA kullanımında kimyasal belirteçlerinden glutatyon peroksidaz (GPx), malondialdehit (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinde karaciğer dokusunda düşme, glutatyon (GSH) seviyesinde artma saptadılar.^[51]

ASA'nın, santral sinir sisteminde SOR aşırı üretimine yol açan glutamatın üretimini baskıladığı gösterilmiştir.^[52,53] Depresyonda, enflamatuvar, immün ve nörotransmitter ilişkili sürecin -potansiyel SOR kaynağı olarak- hastalık patogenezindeki rolünden yola çıkan Galecki ve ark. pro/antioksidatif dengenin belirteçlerinden SOR oluşumunu azaltmak amacıyla 150 mg/gün ASA'yı hastalığın ilk döneminde hastaların tedavilerine eklediler. ASA uygulamasının, depressif hastaların serum oksidatif stres parametrelerinde düzelme oluşturduğunu saptadılar.^[41]

Nitroziv streste, dört NSAI ajanının (aspirin dâhil) nitrik oksit (NO) radikalleri üzerine nöroprotektif etkisiyle ilgilenen bir çalışmada, nöronal hücrelerde apoptozunun NO radikallerini süpürerek önlenmiş olabileceği görüşüne vardılar.^[14] Hermann ve ark. diğer bir çalışmalarında salisilatın *in vivo* ortamda O-2/NO'nin kuvvetli bir inhibitörü olabileceği ve bunun kardiyovasküler hastalıklarda kullanmanın mantığını oluşturduğu sonucuna varmışlardır.^[54] Kardiyovasküler hastalıklarda ve diyabetik retinopatide ASA'nın hücre koruyucu etkisi farklı çalışmalarla desteklenmiştir.^[44,55,56]

Shi X ve ark. silika ile oluşturulan oksidatif stres modelinde, aspirinin antioksidan kapasitesini (lipit peroksidasyon, DNA hasarı, NF-κB aktivasyon ve TNF-alfa üretimini baskılama kapasitesini) elektron spin rezonans yöntemiyle (ESR) incelediler. Deneylerinde, iyi bilinen birçok antioksidana (askorbat, glutatyon ve sistein) göre aspirinin OH radikal süpürmede daha hızlı olduğunu gösterdiler. Bununla birlikte, aspirin O-2 veya H₂O₂ için iyi bir süpürücü değildi. Dolayısıyla, lipit peroksidasyon ve DNA çift kırığına karşı antioksidan özelliğini buldular. Ayrıca, NF-κB aktivasyonu inhibisyonu ve lipopolisakkarit veya transizyon metali, Fe(II), inhibisyonu yaptığını gösterdiler. Sonuçta, aspirinin antioksidan özelliğinin OH radikali süpürücü etkisinden kaynaklandığı, değişik fizyolojik ve farmakolojik etkilerinin bu yeteneği aracılığıyla açıklanabileceği kanısına vardılar.^[16]

ASA ve kanser preventasyonu

Aspirinin birçok kanser türünün gelişim riskini azaltıcı etkisi çok sayıda çalışmada incelenmiştir.^[57,58] Pankreas ve prostat kanseri gelişimini önlemede etkisinin tartışmalı olmasına karşın, bu ajanın kolon^[7,59,60] ve akciğer^[61] kanser gelişim sıklığını, uzun süreli kullanımla, azaltabildiği gösterilmiştir. Kolorektal kanserli hastalarda düzenli aspirin kullanımının yeni kolorektal ve ikinci kanser gelişim sıklığını azalttığı bildirilmiştir.^[7,62] 2010'da yayınlanan bir makalede ise meme kanserinden ölüm riskini aspirinin azalttığı gösterilmiştir.^[63] Girolami ve ark. ASA'nın hepatik antioksidan sistem üzerine pozitif modülasyonu ile meme tümör gelişimini önleyebileceğini hayvan modelinde göstermişlerdir.^[64]

Adenokarsinoma karşı koruyucu etkisi siklo-oksijenaz PTGS2 (COX-2) enzim inhibisyonu ile açıklanabilmektedir.^[58] Oksidatif stres, kanserli kolon dokusu ve etyolojisinde yer alan eflamatuvar bağırsak hastalıklarının karakteristiğidir. Aspirinin kolon kanserini önleme mekanizmasının yeterince net olmamasına karşın, ana metaboliti salisilik asitin proenflamatuvar ve potensiyel neoplastik etkisi olan prostaglandinlerin sentezini azalttığı gözlenmiştir. Aspirin, GPx, COX-2 düzenlenmesi ve prostoglandinlerin araşidonik asit şelalesiyle formasyonunda rol oynar.^[60,65-67] Drew ve ark. çalışmalarında aspirinin oksidatif stres ve prostaglandin üretimini azaltırken, GPx aktivitesinde artırdığını buldular.^[11] Sonuçta, salisilik asitin kolon dokusunda antioksidan enzimleri düzenlemesinin kanser gelişimini önlemede önemli bir mekanizma olabileceğini öne sürülmektedir.

ASA ve oksidatif stres, radyasyon

Son yıllardaki *in vivo*^[68] ve *in vitro*^[69] çalışmalarda, aspirin ve diğer NSAİ'lerin, ultraviyole-B (UVB) kaynaklı AP-1 (aktivatör protein-1) aktivasyonunu baskıladığı belirtilmektedir. UVB-kaynaklı fare cilt karsinogenezisinde, sodyum salisilat ve ASA'nın etkisini araştıran Warner ve ark. topikal uygulanan aspirin ve N-asetil sisteinin "SKH-1 hairless" fare modelinde nonmelanom cilt kanseri üzerine kemopreventif etkisini buldular. Aspirin, AP-1'i aktive eden "*mitogen-activated proteine kinase*" (MAPKs) inhibisyonu ile AP-1'i inhibe edebilir. Aspirinin, IL-1, ve "phorbol 12-myristate 13-acetate" kaynaklı COX-2 mRNA indüksiyonunu ve COX-2 promotör aktivitesini inhibe ettiği gösteren çalışmalardan esinlenerek,^[70] deneylerinde tümör oluşumu baskılama amacıyla 40 Mmol aspirin kullandılar. Aspirinin güneş ışını süzücü etkisi olmamasına karşın, tümör oluşumunu baskılayabilmesini UVB kaynaklı AP-1 ve/veya COX-2 aktivasyonunun inhibisyonu ile açıkladılar.^[66]

Tedavi edici radyasyonun normal dokular üzerine toksisitesinin azaltılması, terapötik kazanç getirmesiyle ilgi çekmektedir. İyonizan radyasyonun (RT) oksidatif stres üzerinden etkisi ve SR'lerin enflamasyon dâhil etkileri, radyasyon toksisitesinden korunmada araştırma konusudur. 1995'te Ver-

heij ve ark.'nın çalışmasında, radyasyon nefropatisinde ASA uygulamasında, farelerde radyasyon sonrası renal fonksiyonu anlamlı ölçüde koruduğunu gözlediler.^[71] RT sonrası 12. ayda yapılan histopatolojik incelemede ASA ile tedavi edilen grupta belirgin daha az hasar vardı. Uzun dönem ASA kullanımının RT sonrası renal fonksiyonu koruyabildiği sonucuna vardılar. Çalışmalarda, ASA ile uzun süreli tedavinin, yüksek doz radyasyon sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunu istatistiki anlamlı şekilde azaltmasının mantığını, tromboksan A2 sentez baskılanması ve platalet agregasyonunun baskılanmasına dayandıran van Kleef ve ark., deneysel araştırmalarını fraksiyone ve reirradiasyon şemalarına taşıdılar. Deneylerinde, oral ASA kullanımı ile tromboksan A2 sentezi ve platalet agregasyonunu anlamlı olarak baskılanmış; uzun süreli ASA kullanımı, fraksiyone RT sonrası sadece ılımlı bir böbrek fonksiyon hasarı azalmış ve histopatolojik olarak fark gözlenmemiştir.^[72] 2003'te Ulubaş ve ark.'nın sisplatinin renal toksisitesi ile ilgili benzer deneysel çalışmalarında sisplatin ve ASA kombinasyonunun üre ve kreatinin seviyelerini düşürdüğü, böbrekte nekrozu azalttığı ve antioksidan enzim aktivitelerini düzelttiğini bildirdiler.^[73]

Mennie ve ark., 1973'te serviks kanseri nedeniyle ışınlanan ve konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen ishali olan 15 kadına 900 mg aspirin (günde 4 kez) uyguladılar. Hastaların 4'ünde 24 saatte ishal kesildi; 8 hastada düzelme gözlendi (8 hastanın 2'sinde 48 saat sonra tekrar başladı). İshale eşlik eden kolik ağrısı 3 hastada aspirin kullanırken kayboldu, 1 hastada şiddetli bulantı yatıştı. Sonuçta aspirinin RT'ye bağlı ishalde tedavi edici değeri olabileceğini belirttiler. Mekanizma olarak prostaglandin sentezinin çeşitli uyarılar ile provoke edilebileceğini, prostoglandin sentezinin RT'ye bağlı diyarede rol aldığını ve aspirinin bu sentezi baskılayabildiğini öne sürdüler.^[74] 1973'deki çalışmadan elde ettikleri sonuç üzerine Mennie ve ark., 1975'te 28 uterin kanserli hastayla randomize çift kör çalışma gerçekleştirdiler. Pelvik RT sırasında oluşan gastrointestinal yan etki (GİS) stresinde ASA'yı denediler. ASA tedavisinin, bağırsak hareketleri sayısını anlamlı düşürdüğünü, abdominal ağrı ve gaz şikâyetini giderdiğini bildirdiler.^[75]

Khoshnan ve ark. 2009'da yayınlanan çalışmalarında Huntington hastalığının (HD) patogenezi ni araştırdılar. Çevresel uyaranlar ve sinyal yollarının "*huntingtin*" (Htt) proteolizini nasıl düzenlediğini araştırdılar. HD patogenezinde DNA hasarının Htt'de kırıkları tetiklediği ve önemli regülatör olarak Ikappa kinase (IKK)-beta gerektirdiğini ve IKK-alfa ile baskılandığını yani IKK-beta baskılanmasının DNA hasarı kaynaklı nörodejenereatif hastalıklarda nöronal sağkalımı arttırdığını gösterdiler. Çalışmalarında oksidatif radikaller üzerinden DNA hasarlayan ajanlarla (etoposit, gamma-irradiasyon vd.) ile tedavinin *wild* tip (WT) ve mutant Htt klivajını arttırdığını bildirdiler. Spesifik "*small hairpin RNA*" (shRNA) veya onun sodyum salisilat ile aktivasyonunun IKK-alfayı arttırdığı veya IKK-beta ekspresyonunu baskılayarak Htt proteolizinin önlediği ve DNA hasarına karşı nöronal direnci arttırdığını gözlediler.^[76]

Radyokoruyucu ajanların kullanımında en sık sorulan soru şudur: Bu ajanların normal doku hücrelerini korurken, tümörü koruyup korumadığıdır. Fakat amifostin veya deneysel antioksidanlarla yapılan çalışmalarda olduğu gibi, modern moleküler biyolojinin gittikçe artan verilerinin ışığında, tümör mikro çevresi, normal hücre ve tümör hücrelerinin çeşitli nedenlerle bu ajanlara yanıtının farklı olabildiğini artan verilerle bize göstermektedir. McCarty ve ark., 2006'daki kapsamlı derlemelerinde kemoterapi öncesi, NF-κB aktivasyonu baskılayıcısı olarak yüksek doz salisilat uygulamasını -birçok kanserde kemosensitiviteyi artırabileceği bakışıyla- "proapoptotik sinyal modülasyon tedavisi" örneği olarak incelediler. NF-κB aktivitesi, kanserlerin çoğunda ve özellikle ilerlemiş veya daha önce tedavi görmüş kanserlerde yüksektir. Yüksek aktivitesi, birçok kanserde radyoterapi/kemoterapiye karşı dirençten sorumludur. NF-κB antagonisti NSAİ ilaçlardan aspirin, salisilik asit ve sulindak tıpta güncel kullanımdadır. IKK- beta, NF-kappa aktivasyonunun merkezi mediyatörüdür ve romatizmal hastalıklarda kullanılabildiğine göre daha düşük plazma konsantrasyonda salisilat, sözkonusu kinazın etkin inhibisyonu için yeterlidir. Bu ajanların GİS toksisitesi, aspirin yerine enterik kaplı sodyum-salisilat gibi uygulamalar-

la azaltılabilir. İncelemelerinde kanser ve sağkalım yolları, tedaviye direnç ile ilgili kapsamlı preklinik çalışmalara dayanarak kemoterapi veya radyoterapi öncesi ve tedavi boyunca bu ajanların verilmelerinin daha iyi tedavi sonucu verebileceğini, metronomik tedavide model oluşturabileceğini öne sürdüler.^[77]

Sonuç ve öneriler

Sonuç olarak, incelemelerin ışığında ASA'nın gerek oksidatif stresle ilgili hasarda; gerekse radyasyona bağlı geno/sitotoksistide normal hücreleri hasardan koruyucu, hatta tümör apoptozunu artırıcı potansiyeli olduğu söylenebilir. Radyoterapide, maliyeti düşük, klinik deneyimi fazla, yan etkileri nedeniyle dikkatli/seçici kullanımla uygulanabilir bir ajan olarak araştırmaya değerdir.

Kaynaklar

1. Drew JE, Arthur JR, Farquharson AJ, Russell WR, Morrice PC, Duthie GG. Salicylic acid modulates oxidative stress and glutathione peroxidase activity in the rat colon. *Biochem Pharmacol* 2005;70(6):888-93.
2. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
3. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res* 2003;110(5-6):255-8.
4. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5.
5. Weissmann G. Aspirin. *Sci Am* 1991;264(1):84-90.
6. Jeffrey D. Aspirin. Palimpsest book production, polmont, sturlinshire printed. Great Britain by Clays Ltd. 2004.
7. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2009;302(6):649-58.
8. Zell JA, Ziogas A, Bernstein L, Clarke CA, Deapen D, Largent JA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on mortality after colorectal cancer diagnosis. *Cancer* 2009;115(24):5662-71.
9. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1467-72.
10. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk,

- chronic illnesses, operations and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. 1988. *Int J Epidemiol* 2007;36(5):951-7.
11. Bergendi L, Benes L, Duracková Z, Ferencik M. Chemistry, physiology and pathology of free radicals. *Life Sci* 1999;65(18-19):1865-74.
 12. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):321-36.
 13. Klatt P, Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem* 2000;267(16):4928-44.
 14. Asanuma M, Nishibayashi-Asanuma S, Miyazaki I, Kohno M, Ogawa N. Neuroprotective effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs by direct scavenging of nitric oxide radicals. *J Neurochem* 2001;76(6):1895-904.
 15. Oberle S, Polte T, Abate A, Podhaisky HP, Schröder H. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway. *Circ Res* 1998;82(9):1016-20.
 16. Shi X, Ding M, Dong Z, Chen F, Ye J, Wang S, et al. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappaB activation, and TNF-alpha production. *Mol Cell Biochem* 1999;199(1-2):93-102.
 17. Demirel C, Kilçiksiz S, Ay OI, Gürgül S, Ay ME, Erdal N. Effect of N-acetylcysteine on radiation-induced genotoxicity and cytotoxicity in rat bone marrow. *J Radiat Res (Tokyo)* 2009;50(1):43-50.
 18. Kilçiksiz S, Demirel C, Erdal N, Gürgül S, Tamer L, Ayaz L, et al. The effect of N-acetylcysteine on biomarkers for radiation-induced oxidative damage in a rat model. *Acta Med Okayama* 2008;62(6):403-9.
 19. Demirel C, Kilçiksiz S, Evirgen-Ayhan S, Gurgul S, Erdal N. The preventive effect of N-acetylcysteine on radiation-induced dermatitis in a rat model. *J BUON* 2010;15(3):577-82.
 20. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları; Kuzucular Ofset; 1995.
 21. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. *Biochem J* 1984;222(1):1-15.
 22. Grisham MB, Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. *Clin Chest Med* 1989;10(1):71-81.
 23. Wheeler CR, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte DW Jr. Automated assays for superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, and glutathione reductase activity. *Anal Biochem* 1990;184(2):193-9.
 24. Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995;49(3):345-61.
 25. Basic Clinical Radiobiology 3rd ed. Edited by GG Steel. Oxford University Press Inc., 198 Madison Avenue, New York, and NY10016. Edward Arnold Ltd. 2002; p. 2-4.
 26. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
 27. Neal R, Matthews RH, Lutz P, Ercal N. Antioxidant role of N-acetyl cysteine isomers following high dose irradiation. *Free Radic Biol Med* 2003;34(6):689-95.
 28. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(17):7915-22.
 29. Merry P, Winyard PG, Morris CJ, Grootveld M, Blake DR. Oxygen free radicals, inflammation, and synovitis: and synovitis: the current status. *Ann Rheum Dis* 1989;48(10):864-70.
 30. Cerutti PA. Prooxidant states and tumor promotion. *Science* 1985;227(4685):375-81.
 31. Pacifici RE, Davies KJ. Protein, lipid and DNA repair systems in oxidative stress: the free-radical theory of aging revisited. *Gerontology* 1991;37(1-3):166-80.
 32. Weiss JF. Pharmacologic approaches to protection against radiation-induced lethality and other damage. *Environ Health Perspect* 1997;105:1473-8.
 33. Prasad NR, Srinivasan M, Pugalendi KV, Menon VP. Protective effect of ferulic acid on gamma-radiation-induced micronuclei, dicentric aberration and lipid peroxidation in human lymphocytes. *Mutat Res* 2006;603(2):129-34.
 34. Jagetia GC, Reddy TK. The grapefruit flavanone naringin protects against the radiation-induced genomic instability in the mice bone marrow: a micronucleus study. *Mutat Res* 2002;519(1-2):37-48.
 35. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J* 2003;17(10):1195-214.
 36. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
 37. Ito N, Hirose M. Antioxidants--carcinogenic and chemopreventive properties. *Adv Cancer Res* 1989;53:247-302.
 38. Erdal N, Gürgül S, Tamer L, Ayaz L. Effects of long-term exposure of extremely low frequency magnetic field on oxidative/nitrosative stress in rat liver. *J Radiat Res (Tokyo)* 2008;49(2):181-7.
 39. Güler G, Türközer Z, Ozgur E, Tomruk A, Seyhan

- N, Karasu C. Protein oxidation under extremely low frequency electric field in guinea pigs. Effect of N-acetyl-L-cysteine treatment. *Gen Physiol Biophys* 2009;28(1):47-55.
40. Fujise H. Enzyme induction in liver microsomes and alteration of benzo (a) pyrene metabolism in isolated liver cells from rats administered food additives, *Nagoya Med J* 1982;26:151-71.
41. Galecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2009;24(4):277-86.
42. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ Res* 1986;59(6):612-9.
43. Manjula TS, Devi CS. Effect of aspirin on mitochondrial lipids in experimental myocardial infarction in rats. *Biochem Mol Biol Int* 1993;29(5):921-8.
44. Durak I, Karaayvaz M, Cimen MY, Avci A, Cimen OB, Büyükköçak S, et al. Aspirin impairs antioxidant system and causes peroxidation in human erythrocytes and guinea pig myocardial tissue. *Hum Exp Toxicol* 2001;20(1):34-7.
45. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983;309(7):396-403.
46. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996;313(7070):1429-31.
47. Macdonald S. Aspirin use to be banned in under 16 year olds. *BMJ* 2002;325(7371):988.
48. Cai Y, Sohlenius AK, Andersson K, Sundberg C, DePierre JW. Effects of acetylsalicylic acid on parameters related to peroxisome proliferation in mouse liver. *Biochem Pharmacol* 1994;47(12):2213-9.
49. Paul-Clark MJ, Van Cao T, Moradi-Bidhendi N, Cooper D, Gilroy DW. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation. *J Exp Med* 2004;200(1):69-78.
50. Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, Karjalainen A, Vainio H, Ristimäki A. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res* 1998;58(22):4997-5001.
51. Shaban NZ, Helmy MH, El-Kersh MA, Mahmoud BF. Effects of *Bacillus thuringiensis* toxin on hepatic lipid peroxidation and free-radical scavengers in rats given alpha-tocopherol or acetylsalicylate. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;135(4):405-14.
52. De Cristóbal J, Moro MA, Dávalos A, Castillo J, Leza JC, Camarero J, et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats. *J Neurochem* 2001;79(2):456-9.
53. Moro MA, De Alba J, Cárdenas A, De Cristóbal J, Leza JC, Lizasoain I, et al. Mechanisms of the neuroprotective effect of aspirin after oxygen and glucose deprivation in rat forebrain slices. *Neuropharmacology* 2000;39(7):1309-18.
54. Hermann M, Kapiotis S, Hofbauer R, Exner M, Seelos C, Held I, et al. Salicylate inhibits LDL oxidation initiated by superoxide/nitric oxide radicals. *FEBS Lett* 1999;445(1):212-4.
55. Du Y, Miller CM, Kern TS. Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free Radic Biol Med* 2003;35(11):1491-9.
56. Grosser N, Abate A, Oberle S, Vreman HJ, Dennery PA, Becker JC, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(4):956-60.
57. Chew EY, Williams GA, Burton TC, Barton FB, Remaley NA, Ferris FL 3rd. Aspirin effects on the development of cataracts in patients with diabetes mellitus. Early treatment diabetic retinopathy study report 16. *Arch Ophthalmol* 1992;110(3):339-42.
58. Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006;15(1):43-5.
59. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2561-4.
60. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991;325(23):1593-6.
61. Akhmedkhanov A, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, Koenig KL, Shore RE. Aspirin and lung cancer in women. *Br J Cancer* 2002;87(1):49-53.
62. Imaeda AB, Watanabe A, Sohail MA, Mahmood S, Mohamadnejad M, Sutterwala FS, et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice is dependent on Tlr9 and the Nalp3 inflammasome. *J Clin Invest* 2009;119(2):305-14. doi: 10.1172/JCI35958.
63. Holmes MD, Chen WY, Li L, Hertzmark E, Spiegelman D, Hankinson SE. Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1467-72.
64. Girolami F, Abbadessa G, Racca S, Spaccamiglio A, Piccione F, Dacasto M, et al. Time-dependent acetyl-

- salicylic acid effects on liver CYP1A and antioxidant enzymes in a rat model of 7,12-dimethylbenzanthracene (DMBA)-induced mammary carcinogenesis. *Toxicol Lett* 2008;181(2):87-92.
65. Narayanan BA, Narayanan NK, Desai D, Pittman B, Reddy BS. Effects of a combination of docosahexaenoic acid and 1,4-phenylene bis(methylene) selenocyanate on cyclooxygenase 2, inducible nitric oxide synthase and beta-catenin pathways in colon cancer cells. *Carcinogenesis* 2004;25(12):2443-9.
66. Bair WB 3rd, Hart N, Einspahr J, Liu G, Dong Z, Alberts D, et al. Inhibitory effects of sodium salicylate and acetylsalicylic acid on UVB-induced mouse skin carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(12):1645-52.
67. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268(9):6610-4.
68. Huang C, Ma WY, Hanenberger D, Cleary MP, Bowden GT, Dong Z. Inhibition of ultraviolet B-induced activator protein-1 (AP-1) activity by aspirin in AP-1-luciferase transgenic mice. *J Biol Chem* 1997;272(42):26325-31.
69. Dong Z, Huang C, Brown RE, Ma WY. Inhibition of activator protein 1 activity and neoplastic transformation by aspirin. *J Biol Chem* 1997;272(15):9962-70.
70. Xu XM, Sansores-Garcia L, Chen XM, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96(9):5292-7.
71. Verheij M, Stewart FA, Oussoren Y, Weening JJ, Dewit L. Amelioration of radiation nephropathy by acetylsalicylic acid. *Int J Radiat Biol* 1995;67(5):587-96.
72. van Kleef EM, Te Poele JA, Oussoren YG, van der Wal A, Dewit LG, Stewart FA. Influence of acetylsalicylic acid on development of radiation-induced nephropathy. *Int J Radiat Biol* 2000;76(11):1565-73.
73. Ulubaş B, Cimen MY, Apa DD, Saritaş E, Muşlu N, Cimen OB. The protective effects of acetylsalicylic acid on free radical production in cisplatin induced nephrotoxicity: an experimental rat model. *Drug Chem Toxicol* 2003;26(4):259-70.
74. Mennie AT, Dalley V. Aspirin in radiation-induced diarrhoea. *Lancet* 1973;1(7812):1131.
75. Mennie AT, Dalley VM, Dinneen LC, Collier HO. Treatment of radiation-induced gastrointestinal distress with acetylsalicylate. *Lancet* 1975;2(7942):942-3.
76. Khoshnan A, Ko J, Tescu S, Brundin P, Patterson PH. IKKalpha and IKKbeta regulation of DNA damage-induced cleavage of huntingtin. *PLoS One* 2009;4(6):e5768.
77. McCarty MF, Block KI. Preadministration of high-dose salicylates, suppressors of NF-kappaB activation, may increase the chemosensitivity of many cancers: an example of proapoptotic signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther* 2006;5(3):252-68.