

## Genç Bireylerde Aspirin ve Vitamin C Emiliminin Etkileşimi

Dr. Hakan ÖZDENER, Dr. Ramazan AMANVERMEZ, Dr. Cemil ÇELİK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Aspirin ve vitamin C dünyada en çok tüketilen ilaçların başında gelmektedir. Vitamin C'nin insan organizmasındaki metabolik fonksiyonlarının aydınlatılması vitamin C'ye giderek daha fazla önem kazandırmıştır. Uzun süreli aspirin kullanımını gerektiren hastalıklarda, aspirin ve vitamin C ilişkisi özel önem arz etmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda vitamin C emiliminin, serum ve doku düzeylerinin aspirin tarafından bozulduğu gösterilmiştir. Vitamin C'nin aspirin emilimine nasıl etkide bulunduğu dair bilgiye ise rastlanılmamıştır. Bu çalışmamızda sigara içme alışkanlığı olmayan, 22-24 yaş arası, toplam 39 sağlıklı bireyler arasında vitamin C ve aspirin emiliminde karşılıklı etkileşimin olduğu gösterilerek, serum aspirin düzeyinin vitamin C tarafından etkilenebileceği kanaatine varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Aspirin, vitamin C, emilim

✓ **The Interaction of Aspirin and Ascorbic Acid Absorption in Healthy Young Individuals**

Aspirin (acetylsalicylic acid) and vitamin C (ascorbic acid) are commonly used two drugs. Metabolic importance of vitamin C has been risen due to understanding the function of vitamin C on metabolic pathway in human. To know how maintain serum and tissue levels in normal ranges is very crucial to avoid vitamin C deficiency. Therefore vitamin C and drug interaction, particularly for long term use, is very important to keep vitamin C in physiologic level. There have been some studies regarding the interaction of vitamin C and aspirin interaction indicating the inhibition of vitamin C absorption by aspirin. The present study, here, also reports inhibition of aspirin absorption by vitamin C.

**Key words:** Vitamin C, Aspirin, absorption

### GİRİŞ

Aspirin en çok "ağrı kesici ve ateş düşürücü" özelliğinden faydalanmak için genellikle "ateşli veya romatizmal hastalıklar ve koroner arter hastalıklarında" yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>(1,2)</sup>. Vitamin C'nin antioksidan özelliği ve metabolik reaksiyonlardaki önemi son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmaktadır. Birçok memeli hayvanda askorbik asit (vitamin C) sentez edilmekle birlikte; insanlar, maymunlar ve kobaylar gibi bazı canlılarda L-glukano  $\gamma$  lakton oksidaz enzim eksikliğine bağlı olarak sentez edilemediğinden, dışarıdan alınması zorunludur<sup>(1,3,11)</sup>.

Vitamin C ve aspirinin (asetil salisilik asit, ASA) canlılardaki etkileşimi önceki yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Özellikle aspirinin, vitamin C emilimi üzerindeki etkisini inceleyen ve bu ilişkiyi açıklamaya çalışan farklı görüşler öne sürülmüştür<sup>(1,2,5,6,7,11,12)</sup>. Trombosit ve lökosit askorbik asit düzeyi; doku askorbik asit düzeyini yansıttığı ifade edilmekle birlikte, serum askorbik asit düzeyinden daha güvenilir olarak bulunmuştur<sup>(3,4,7)</sup>.

Bu çalışma ile diğer çalışmalardan farklı olarak, sigara içmeyen sağlıklı genç bireylerde vitamin C emilimi üzerine aspirinin

etkisiyle birlikte, aspirin emiliminde vitamin C'nin rolü araştırılmıştır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim gören ve sigara alışkanlığı olmayan 39 Intern ve stajyer doktora gerçekleştirildi. Çalışma grubunda 13 erkek, 5 kız; toplam 18; aspirin kontrol grubunda 4 erkek, 7 kız; toplam 11 ve vitamin C kontrol grubunda 5 erkek, 5 kız öğrenci olmak üzere toplam 10 kişi bulunmaktadır. Bireylerin yaşları 22-24 ve kiloları 50-65 kg arasında idi. Çalışma esnasında hiç birisi ateşli hastalık geçirmemiş ve travmaya uğramamıştır. Ayrıca herhangi bir emilim bozukluğu tablosu ve ilaç kullanımı yoktu. Çalışmanın yapıldığı günlerde bireyler gecedan itibaren aç bırakılmış, çalışma süresince de herhangi bir şey yemelerine ve içmelerine izin verilmedi. Çalışma grubunda 600 mg vitamin C+1 g aspirin (sandoz) içeren suda çözünen tabletler kullanıldı. Aspirin kontrol grubunda 1 g suda çözünen aspirin ve vitamin C kontrol grubunda 600 mg vitamin C kullanıldı. Aspirin ve askorbik asit düzeyleri venöz kan serum örneğinde çalışma öncesi "0. dak" ve ilaç kullanımından "3 saat" sonra ölçülmüştür. Vitamin C ve aspirin ölçümü için se-

rumlar çalışma gününe kadar -20 °C derin dondurucuda saklandı. Vitamin C ölçümünde kullanılan serum önce metafosforik asit ile muamele edilip, santrifüj edildikten sonra süpernatant olarak saklandı. Serum vitamin C düzeyi Roe ve Kutler metoduna göre<sup>(8)</sup>, aspirin düzeyi ise Keller metoduna<sup>(9)</sup> uygun şekilde Shimadzu 160A UV spektrofotometre ile ölçüldü.

### BULGULAR

Serum askorbik asit ve aspirin düzeyi çalışma ve kontrol grubunda ilaç alımından önce "0. dak" ve alımdan "3 saat" sonra ölçüldü (Tablo I). Tüm gruplarda serum vitamin C ve aspirinin "0. dak" ve "3 saat" düzeyleri arasındaki fark Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Test'ine göre anlamlı bulundu ( $p<0.01$ ) (Tablo I). Gruplar arası karşılaştırmada 600 mg vitamin C ile tamponlanmış 1 g suda çözünen aspirin alan çalışma grubu ile yalnızca 600 mg vitamin C alan kontrol grubunda "3. saat" serum vitamin C düzeyleri arasında Mann Whitney U Test'ine göre anlamlı bir farklılık saptanamadı ( $p>0.05$ ). Bununla birlikte çalışma grubunun "0. dak" ve "3. saat" vitamin C düzeyleri ( $4.61\pm0.20$  µg/dl ve  $6.52\pm0.24$  µg/dl) arasındaki artış % 41.43 iken, yalnızca

**Tablo I.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Serum Aspirin (µg/dl) ve Vitamin C (µg/dl) Düzeyleri

Gruplar	0. Dak	3. Saat	p*
<b>Aspirin + vitamin C</b>			
Aspirin	85.63±3.63**	119.28±3.54	< 0.01
Vitamin C	4.61±0.20	6.52±0.24	< 0.01
<b>Aspirin</b>			
Aspirin	62.76±3.13	118.44±7.00	< 0.01
<b>Vitamin C</b>			
Vitamin C	3.57±0.20	6.07±0.31	< 0.01

\*\* (Ortalama ± SH)

\* Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Test'i

600 mg vitamin C kullanan kontrol grubunda "0. dak" ve "3. saat" düzeyleri ( $3.57 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{dl}$  ve  $6.07 \pm 0.31 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) arasındaki artış %70.03 oranında tespit edilmiştir. Bu sonuçlar İki Yüzde Arasındaki Farkın Önemlilik Test'ine göre anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ,  $t = 1.73$ ).

Çalışma ve kontrol gruplarının "3. saat" serum aspirin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p > 0.05$ ), (Tablo II). Ancak çalışma grubunda "0. dak" ile "3. saat" aspirin düzeyleri arasındaki artış %39.30 iken, kontrol grubunda "0. dak" ile "3. saat" aspirin düzeyleri ( $62.76 \pm 3.13 \mu\text{g}/\text{dl}$  ve  $118.44 \pm 7.00 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) arasındaki artış %88.72 oranında gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar İki Yüzde Arasındaki Farkın Önemlilik Test'ine göre anlamlı bulundu ( $p < 0.01$ ,  $t = 3.09$ ), (Tablo I).

barsaktan pasif diffüzyonla emildiği gösterilirken, kobaylarda ise askorbik asit emiliminin ince barsak distal bölgesinde  $\text{Na}^+$ -bağımlı aktif transport sistemi ile gerçekleştiği gösterilmiştir<sup>(1,4,9)</sup>. Yine aynı çalışmada vitamin C böbrek tübüler reabsorpsiyonunun aktif taşınımıyla gerçekleştiği bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Yapılan çalışmalarda, aspirinin farklı dozlarının vitamin C emilimini etkilemediği, azalttığı veya artırdığına dair farklı görüşler bulunmaktadır. Tüm bu çalışmalarda dikkati çeken özellik, çalışma protokolü ve kullanılan dozların birbirinden farklı olmasıdır<sup>(1,2,4,7,12)</sup>. Ayrıca bu çalışmalarda, aspirinin vitamin C'nin serum albümine bağlanmasını olumsuz etkilediği ve askorbik asit serum düzeyinin böbrek atılım eşiğini (renal treshold) aşarak idrarla atılımın arttığı gösterilmiştir. Atılımdaki bu artış, her ikisinin de aynı taşınım sistemini paylaştığı ve aspirinin kom-

**Tablo II.** Çalışma ve Kontrol Gruplarının Serum Aspirin ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) ve Vitamin C ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Gruplar	0. Dak	3. Saat	p*
<b>Aspirin + Vitamin C</b>			
Aspirin	$85.63 \pm 3.63^{**}$	$119.28 \pm 3.54$	(a)
Vitamin C	$4.61 \pm 0.20$	$6.52 \pm 0.24$	(b)
<b>Aspirin</b>			
Aspirin	$62.76 \pm 3.13$	$118.44 \pm 7.00$	(c)
<b>Vitamin C</b>			
Vitamin C	$3.57 \pm 0.20$	$6.07 \pm 0.31$	(d)

\*\* (Ortalama  $\pm$  SH)

\* Mann Whitney U Test'i ; a-c :  $> 0.05$

b-d :  $> 0.05$

### TARTIŞMA

Vitamin C ve aspirin, zayıf asidik yapılı olup sırasıyla pK'ları 4.17 ve 3.27'dir. Bu yapısal özelliğinden dolayı her ikisi de midede düşük pH ortamında ve geniş yüzeyel alana sahip olan ince barsaklardan hızla emilirler<sup>(1,6)</sup>. Askorbik asitin rat ve hamsterlerde ince

petitif etkisi ile açıklanmaya çalışılmışsa da bu kesin olarak gösterilememiştir<sup>(1,4,12)</sup>.

Sağlıklı gönüllülerde oral askorbik asit kullanımının lökosit askorbik asit düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Altı saatte bir 600 mg aspirinin 7 gün süreyle kullanımı sonucunda, lökosit askorbik asit düzeyi sürekli ge-

rilerken, plazma askorbik asit düzeyi 4. güne kadar %87 gerilemiş ve bu günden sonra da plato çizdiği gösterilmiştir. Ayrıca idrarla askorbik asit atılımı artmıştır<sup>(2,6)</sup>. Askorbik asit+aspirinin kombine verildiği çalışmalarda ise plazma askorbik asit düzeyi sadece askorbik asit kullananlara göre daha fazla artarken, lökosit askorbik asit düzeyinin azaldığı rapor edilmiştir<sup>(1,4,7)</sup>. Bununla birlikte plazma ve trombosit askorbik asit düzeyi ile serum salisilat düzeyi arasında direkt bir korelasyon bulunamamıştır<sup>(7)</sup>. Askorbik asit ve aspirin lökosit membranında muhtemelen aynı aktif transport sistemi ile taşıyıp, aspirinin lökosit membranındaki askorbik asite ait asidik reseptörlere karşı kompetitif yarışmaya girebileceği ifade edilmektedir<sup>(2)</sup>. Bu taşınım sırasında lökosit membranına aspirinin zarar vermediği, aspirin ortama tek başına eklendiğinde lökosit askorbik asit düzeyinde azalma olmaması ile gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Başka bir çalışmada ise kronik arthriti olup çok küçük doz aspirin kullananlarda düşük plazma askorbik asit düzeyine karşılık, trombosit askorbik asit düzeyi normal bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kortikosteroid + aspirin kullanan hastalarda askorbik asit düzeyi yalnız aspirin kullananlara göre çok daha düşük bulunmuştur<sup>(5)</sup>. Bu nedenle, izlenen tedavi protokolleri ile ilişkili olarak askorbik asit yetmezlik tablosu olan skorbüt bulgularının ortaya çıkmasına neden olabileceği bildirilmiştir<sup>(1,3,4,12)</sup>.

Tartışılan bu literatür bilgilerinden de anlaşılacağı gibi vitamin C'nin serum aspirin düzeyini nasıl etkilediğine dair bir veri sunulmamıştır. Yaptığımız bu çalışma ile tedavi dozunda bir seferlik aspirin kullanımı; vitamin C ile karşılıklı olarak etkileşime girerek birbirlerinin emilimini bozduğu gösterilmiştir. Bu etkileşim istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda sigara içme alışkanlığı olmayan sağlıklı genç insanlarda tek doz as-

pirin kullanımının vitamin C serum düzeyini azalttığını gösteren çalışmalara paralel sonuç elde edilirken, diğer çalışmalardan farklı olarak da vitamin C'nin aspirin emilimini olumsuz yönde etkileyebileceği gösterildi. Literatür bilgileri ve sonuçlarımız ışığı altında, uzun süre aspirin kullanan bireylerde ilave vitamin C alımının skorbüt ve diğer vitamin C yetmezliği tablolarından korunma amacıyla gerekli olduğu görüşünü paylaşmaktayız.

Geliş tarihi : 26.01.1998

Yayına kabul tarihi : 09.07.1998

Yazışma adresi:

Dr. Ramazan AMANVERMEZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

#### KAYNAKLAR

1. Daş N, Nebioğlu S. Vitamin C aspirin interactions in laboratory animals. *J Clin Phar Therapeuticus* 1992; 17: 343-6.
2. Loh HS, Wilson CW. The interaction of aspirin and ascorbic acid in normal men. *The J Clin Pharm* 1975 Jan; 36-45.
3. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Ann Rev Nutrition* 1986; 6: 365-406.
4. Özdener H, Çelik C. Vitamin C'nin metabolik ve klinik önemi: Yeni yaklaşımlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993; 13(3): 200-10.
5. Sahud MA, Cohen RJ. Effects of aspirin interactions on ascorbic acid levels in Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 1971; 8: 937-38.
6. Loh HS, Watters K, Wilson CWM. The effects of aspirin on the metabolic availability of ascorbic acid in human beings. *The J Clin Pharm* 1973 Nov Dec; 480-85.
7. Hornig D. Metabolism and requirements of ascorbic acid in man. *S Afr Med J* 1981; 60: 818-23.
8. Freed M. *Methods of Vitamin Assay*. Third Ed. Chicago, USA: Interscience Publisher 1966; 320-28.
9. Keller AM. A rapid method for the determination of

- salicylates in serum or plasma. *Am J Clin Pathol* 1947; 17: 415- 18.
- 10.** Stevenson NR, Brush MK. Existence and chacterictic of Na dependent active transport of ascorbic acid in guinea-pig. *The American J Clin Nutrition* 1969; 22(3): 318-26.
- 11.** Weber P, Bendich A, Schalch W. Vitamin C and human health- a review of recent data relevant to human requirements. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1996; 66(1): 19-30.
- 12.** Miners JO. Drug interactions involving aspirin and salicylic acid. *Clinical Pharmacokinetics* 1989 Now.; 17(5): 327-44.

