

NAPROKSENİN KANAMA - PIHTILAŞMA FONKSİYONLARINA ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Fatma BULAT*

Selahattin OR**

GİRİŞ

Naproksen, non-steroidal, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkisi olan bir ilaçtır. Klinik çalışmalar ilacın romatoid artirit (4, 5, 14, 15, 17, 22, 23, 24), osteoartirit (3, 10), gut (25, 26) ve spondilitli (8, 9) hastalarda etkili olduğunu göstermektedir. Genel ve ortopedik cerrahi sonrası ağrılı hastalarda etkinliği denenmiş, iyi tolere edildiği ve emniyetle kullanılabileceği ifade edilmiştir (13, 19). Naproksenin postoperatif dentoalveoler ağrıya olan etkiside araştırılmış iyi analjezik etki oluşturduğu ve aspirinden daha iyi analjezi sağladığı gözlenmiştir (2, 20, 21).

Postoperatif ağrı için kullanılabilecek ideal analjezik ilaç ağrıyı ortadan kaldıran ve yan etkileri en az olan bir ilaçtır. Yapılan araştırmalarda naproksenin yan etkilerinin uyku hali, baş dönmesi, kulak çınlaması, terleme, iştih ve görme bozuklukları olduğu (7, 11), gastrointestinal kanal ile ilgili bozukluklar, mide tahrişi ve kanamanın ise aspirinden daha seyrek ve hafif olarak meydana geldiği bildirilmiştir (1, 7, 12, 18). Ayrıca naproksenin aspirin gibi fakat farklı bir mekanizma ile trombosit agregasyonunu inhibe ettiği ve kanama zamanını uzattığı belirtilmiştir (11, 12, 16).

Çalışmamızda naproksenin kısa süreli kullanımında kanama - pıhtılaşma fonksiyonlarına ne gibi etkileri olduğunu deneysel olarak araştırmayı amaçladık.

(*) A.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cer. A.B.D. Arş. Gör., Dr. Dt.

(**) A.Ü. Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hast. ve Cer. A.B.D. Öğr. Üyesi, Doç. Dr.

MATERYAL VE METOD

Naproksenin kısa süreli kullanımında kanama-pıhtılaşma fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini araştırmak için sıçanlarda protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) ve trombosit agregasyonuna (PA) etkileri incelendi. Çalışmamızda standart analjezik olarak aspirin kullanıldı. Naproksen, kullanılmadan hemen önce, % 0.5 karboksimetilselüloz, % 0.4 polisorbitat 80, % 0,9 benzil alkol, sodyum klorür ve %97.3 distile su içeren çözeltide süspansiyon haline getirildi.

180 - 200 g ağırlıkta dişi albino sıçanlara 24 saat arayla iki kez mide sondasıyla toplam hacim 4 ml/kg olacak şekilde 8 mg/kg dozda naproksen veya 10 mg/kg dozda aspirin verildi. Kontrol grubuna gene aynı yoldan 4 ml/kg naproksen taşıyıcısı uygulandı. Son dozdan 24 saat sonra sıçanlar 1.5 g/kg dozda üretan ile anesteziye edilip göğüs kafesi orta hat boyunca açıldı. Ucuna 18 G iğne takılmış ve pıhtılaşmayı engellemek için önceden sitratlanmış enjektörler ile sol ventrikülden yaklaşık 5 ml kan alındı. Alınan kanlar pıhtılaşmayı önlemek için 1 : 9 oranında % 3.8 lik sodyum sitrat çözeltisi içeren tüplere konularak tüp ağzaları parafilm ile kapatıldı ve yavaşça üç kez alt üst edilerek karıştırıldı. Karıştırma işlemi hemoliz oluşumunu engellemek için mümkün olduğu kadar yavaş yapıldı. Sitralı kan örnekleri 600 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi (Hermle Z 320 Santrifüjü) ve elde edilen trombositten zengin plazmalar (PRP) plastik deney tüplerine aktarıldı. Bu PRP fraksiyonları PT ve PTT tayinlerinde kullanıldı. Tüpte kalan kısım tekrar 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek trombositten fakir plazma (PPP) elde edildi ve mm³'te 400.000 den fazla trombosit sayılan PRP örnekleri PPP kullanılarak 400.000/mm³'e ayarlandı.

1 — Protrombin zamanı tayini için hazır tromboplastin reaktifi (Dade) kullanıldı. Bu reaktif 0.01 M Ca⁺⁺ içeren, asetonla dehidrate edilmiş tavşan beyin tromboplastini liyofilizatından ibarettir. 0.2 ml tromboplastin reaktifi içeren plastik tüpler 37°C'lik benmaride 1 - 2 dakika tutulduktan sonra üzerine gene 37°C'ye kadar ısıtılmış 0.1 ml PRP konularak karıştırıldı ve bir kronometre yardımıyla pıhtılaşma süresi tayin edildi.

2 — Parsiyel tromboplastin zamanı tayini için hazır sefaloplastin reaktifi (Dade) kullanıldı. Bu reaktif plazma aktivatörü içeren sıvı tavşan beyni sefalininden ibarettir. 0.1 ml PRP plastik tüpe konularak

üzerine 0.1 ml sefaloplastin reaktifi ilave edildi. Bir dakika sonra üzerlerine % 0.5'lik 0.1 ml kalsiyum klorür ilave edilip bir kronometre yardımıyla pıhtılaşma süresi tayin edildi.

3 — Trombosit agregasyonu tayininde «Lumi-Dual Aggro-Meter (Chrono-Log Corporation)» kullanıldı. Özel agregasyon tüplerine 0.4'er ml PRP ve PPP konuldu ve ışık geçirgenliği % 90'a ayarlandı. PRP'li tüplere hazırlanışı aşağıda belirtilen adenezindifosfat (ADP) çözeltisinden 0.04 ml ilave edildi ve ışık geçirgenliğinde oluşan farklılık agrometrede kaydedildi.

ADP çözeltisinin hazırlanışı : 9.7 mg ADP 20 ml distile suda çözümlenip 0.1 ml'lik porsiyonlara bölünerek ağız parafilm ile kapatılmış cam tüplerde saklandı. Çalışılacağı zaman 0.1 ml stok ADP üzerine 0.9 ml tirod tomponu (8.0 g NaCl, 0.2 g KCl, 1.0 g NaHCO₃, 0.05 g NaH₂PO₄, 1.0 g glukoz, distile su ile 1000 cc'ye tamamlanıp pH'sı 7.35'e ayarlanır) ilave edildi.

BULGULAR

Naproksen, aspirin ve kontrol gruplarındaki PT ve PTT bulgularına ait verilerin ortalama değerleri ve \mp standart hataları Tablo 1'de gösterilmiştir. Değerler saniye cinsinden belirtilmiştir.

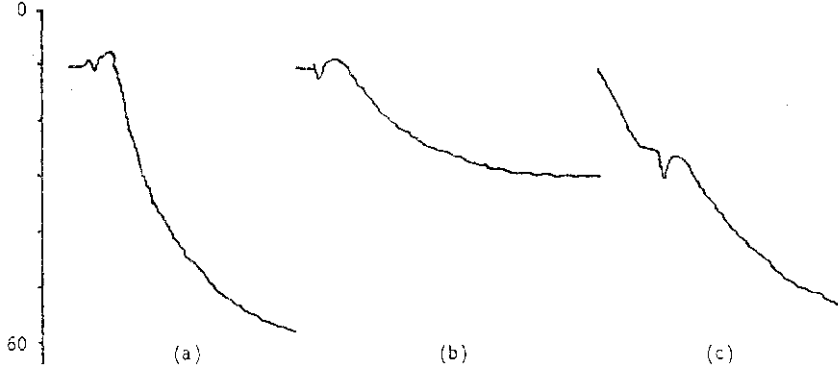
TABLO 1 : Naproksen, aspirin ve kontrol gruplarındaki PT ve PTT bulgularına ait verilerin ortalama değerleri.

Gruplar	Protrombin zamanı (PT)	Parsiyel Tromboplastin zamanı (PTT)
	Verilerin ort. değerleri	Verilerin ort. değerleri
Naproksen	14.25 \mp 0.67	41.13 \mp 2.47
Aspirin	13.33 \mp 0.33	40.17 \mp 1.01
Kontrol Grubu	13.50 \mp 0.63	38.22 \mp 1.84

Her grup n = 8'dir.

Naproxen ve aspirinle tedavi edilen grupların PT ve PTT bulgularının kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olup olmadığı student's t testi ile araştırılmış ve gruplar arasındaki farkın anlamsız olduğu saptanmıştır ($P > 0.05$).

Trombosit agregasyonu ile ilgili örnek traseler Şekil 1'de görülmektedir. Aspirin, beklenildiği gibi ADP'li agregasyon eğrisinde 2. dalga cevabını ortadan kaldırmış, naproxen ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır.



Şekil 1 : Naproxen (a), aspirin (b), kontrol gruplarına (c) ait trombosit agregasyonu ile ilgili örnek traseler.

TARTIŞMA

Naproxen ve aspirinin iki gün süreyle, günlük 8 mg/kg ve 10 mg/kg dozları, sıçanda protrombin zamanını ve parsiyel tromboplastin zamanını değiştirmemiştir. Ayrıca ilaçların trombosit agregasyonuna etkileri anlamlı bulunmamıştır. Esasen ilaçların bu kadar küçük dozda ve kısa sürede bu parametreleri değiştirmemeleri beklenmektedir (11). Diğer taraftan aspirinin ufak dozlarda bile trombositlerdeki siklooksijenaz enzimini inhibe edebildiği (6) ve agregasyonda rol oynayan tromboksan A₂ sentezini azaltarak trombosit agregasyonunu inhibe edebildiği belirtilmektedir. Naproxenin ise aspirinden farklı bir mekanizmayla agregasyonu inhibe ettiği söylenmekle birlikte (16) çalışmamızda kullanılan dozlarda böyle bir etkinlik saptanmamıştır.

Sonuç olarak naproxenin kısa süreli kullanımda kanama - pıhtılaşma fonksiyonlarını etkilemediği düşüncesindeyiz.

Ö Z E T

Naproksenin kısa süreli kullanımında, kanama - pıhtılaşma fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğini saptamak için sıçanlarda protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit agregasyonuna etkisi aspirin ve kontrol gruplarıyla karşılaştırmak suretiyle araştırıldı. Dişi albino sıçanlara 24 saat arayla iki defa, mide sondasıyla toplam hacim 4 ml/kg olacak şekilde 8 mg/kg dozda naproksen veya 10 mg/kg dozda aspirin verildi. Kontrol grubuna yine aynı yoldan 4 ml/kg naproksen taşıyıcı uygulandı. Son dozdan 24 saat sonra protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı tayini yapıldı, ilaçların trombosit agregasyonuna etkileri incelendi.

Naproksen ve aspirin kullanılan dozlarda, protrombin zamanını ve parsiyel tromboplastin zamanını değiştirmemiş ve ilaçların trombosit agregasyonuna etkileri anlamlı bulunmamıştır.

SUMMARY

AN INVESTIGATION ABOUT EFFECT OF NAPROXEN ON BLEEDING - COAGULATION FUNCTIONS

Prothrombin, partial thromboplastin time and platelet aggregation in rats are observed to obtain whether naproxen which is a non-steroidal, analgesic, antiinflammatory and antipyretic drug when used for a short period has any effect on bleeding - coagulation functions. In our study we used acetylsalicylic acid as the standart analgesic.

The results of the experiment suggest that naproxen and acetylsalicylic acid have no effects on prothrombin and partial thromboplastin time and they cause no change on platelet aggregation too.

KAYNAKLAR

- 1 — Arsenault, A., Varady, J., Le Bel, E., Lussier, A. : Effect of Naproxen on Gastrointestinal Microbleeding Following Acetylsalicylate Medication. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 340-346, 1975.
- 2 — Bulat, F. : Naproksenin Postoperatif Dentoalveoler Ağrıya Olan Analjezik Etkisinin Klinik Olarak Araştırılması. Doktora Tezi, A.Ü. Dişhek. Fak., Ankara, 1987.
- 3 — Cochrane, G.M. : A Double-Blind Comparison of Naproxen with Indomethacin in Osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 2 : 89-93, 1973.
- 4 — Diamond, H., Alexander, S., Kuzell, W., Lussier, A., Odone, D., Tompkins, R. : Naproxen and Aspirin in Rheumatoid Arthritis : A Multicenter Double-Blind Crossover Comparison Study. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 335-339, 1975.
- 5 — Flores, J.J.B., Rojas, S.V. : Naproxen : Corticosteroid-Sparing Effect in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 373-377, 1975.
- 6 — Flower, R.J., Moncada, S., Vane, J.R. : Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory agents. In : Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. : *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mac Millan, New York, pp. 674, 1985.
- 7 — Halvorsen, L., Dotevall, G., Sevelius, H. : Comparative Effects of Aspirin and Naproxen on Gastric Mucosa. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 2 : 43-47, 1973.
- 8 — Hill, H.F.H., Hill, A.G.S. : Naproxen in Ankylosing Spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 2 : 121-126, 1973.
- 9 — Hill, H.F.H., Hill, A.G.S. : Ankylosing Spondylitis : Open Long-Term and Double-Blind Crossover Studies with Naproxen. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 355-362, 1975.
- 10 — Kageyama, T. : Clinical Evaluation of Naproxen in the Treatment of Osteoarthritis-Double-Blind, Cross-over Trial. *Scand. J. Rheumatol.*, Suppl. 2 : 94-100, 1973.
- 11 — Kayaalp, S.O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, Ankara, 1985.
- 12 — Lewis, J.R. : New Antiheumatic Agents : Fenoprofen Calcium (Nalfon), Naproxen (Naprosyn) and Tolmetin Sodium (Tolectin). *Jama*, 237 : 1260-1261, 1977.
- 13 — Mahler, D.L., Forrest, W.H., Brown, C.R., Shroff, P.H., Gordon, H.E., Brown, B.W., James, K.E. : Assay of Aspirin and Naproxon Analgesia. *Clin. Pharmacol Ther.*, 19 : 18-23, 1976.
- 14 — Messias, A.R., Brito, A.S., de Oliveira, I.L. : Clinical Evaluation of d-2(6'-Methoxy-2'-naphthyly) Propionic Acid (Naproxen) in Rheumatic Conditions. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 324-326, 1975.

- 15 — Myhal, D., Camerlain, M., Menard, H., Lussier, A. : Naproxen : Long-Term Study in Rheumatoid Arthritis and «Placebo Pulse». *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 327-334, 1975.
- 16 — Nadel, J., Bruno, J., Varady, J., Segre, E.J. : Effects of Naproxen and of Aspirin on Bleeding Time and Platelet Aggregation. *J. Clin. Pharmacol.*, 14 : 176-182, 1974.
- 17 — Reynolds, P.M.G., Whorwell, P.J. : A Single-Blind Crossover Comparison of Fenoprofen, Ibuprofen and Naproxen in Rheumatoid Arthritis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2 : 461-464, 1974.
- 18 — Roth, S.H., Boost, G. : An Open Trial of Naproxen in Rheumatoid Arthritis Patients with Significant Esophageal, Gastric, and Duodenal Lesions. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 378-384, 1975.
- 19 — Ruedy, J., Mc Cullough, W. : A Comparison of the Analgesic Efficacy of Naproxen and Propoxyphene in Patients with Pain After Orthopedic Surgery. *Scand. J. Rheumatol., Suppl. 2* : 56-59, 1973.
- 20 — Sindet-Pedersen, S., Pedersen, J.K., Götzsche, P.C., Christensen, H. : A Double-Blind, Randomized Study of Naproxen and Acetylsalicylic Acid After Surgical Removal of Impacted Lower Third Molars. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 15 : 389-394, 1986.
- 21 — Stetson, J.B., Robinson, K., Wardel, W.M., Lasagna, L. : Analgesic Activity of Oral Naproxen in Patients with Postoperative Pain. *Scand. J. Rheumatol., Suppl. 2* : 50-55, 1975.
- 22 — Tisellius, P. : Hydroxyproline Excretion in the Urine as a Measure of Anti-Inflammatory Effect in Rheumatic Patients Using Naproxen. *Scand. J. Rheumatol., Suppl. 2* : 109-112, 1973.
- 23 — Ward, J.R. : New Approaches to Trials of Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 367-372, 1975.
- 24 — Willkens, R.F. : Double-Blind Crossover Trial of Naproxen and Placebo in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand. J. Rheumatol., Suppl. 2* : 132-136, 1973.
- 25 — Willkens, R.F., Case, J.B. : Treatment of Acute gout with Naproxen. *Scand. J. Rheumatol., Suppl. 2* : 69-71, 1973.
- 26 — Willkens, R.F., Case, J.B., Huix, F.J. : The Treatment of Acute Gout with Naproxen. *J. Clin. Pharmacol.*, 15 : 363-366, 1975.