

İNSANLARDA EFEDRİN ATILIMININ İDRAR pH'SINA BAĞLI OLARAK DEĞİŞİMİ

Nevin VURAL (*)

Şahan SAYGI (**)

ÖZET:

Efedrinin idrarla atılımı, idrar pH'sına bağlı olarak 8 deneme şahsında incelenmiştir. İdrarda efedrin konsantrasyonu ekstraksiyondan sonra gaz kromatografisi yöntemi ile tayin edilmiştir. Oral olarak verilen 50 mg efedrinin ilk 16 saatte (ortalama 5.80 ± 0.39 pH'da) % 26.2 sinin atıldığı bulunmuştur. Oral olarak uygulanan sodyum bikarbonatla idrarın kalevi yapılmasından sonra (pH 7.44 ± 0.52), ilk 16 saatteki efedrin atılım oranı % 16.6 ya düşmüştür.

URINARY EXCRETION OF EPHEDRINE IN MAN DEPENDENT ON URINARY pH

SUMMARY:

Urinary elimination rate of ephedrine was studied in 8 subjects dependent on urinary pH. Ephedrine in urine was measured by gas chromatography after extraction. It was found that 26.2 % of 50 mg ephedrine dose, administered orally, was excreted intact within 16 hours at average urinary pH 5.80 ± 0.39 .

Elimination rate of ephedrine within 16 hours was reduced to 16.6 %, after alkalization of urine (pH 7.44 ± 0.52) with administration sodium bicarbonate orally.

GİRİŞ:

Organik baz yapısındaki ilaçlar, sporda performansı arttırmak için suistimali yapılan ve uluslararası olimpiyat komitesi medikal komisyonunca yayınlanan doping maddeleri listesinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır (1). Bu gruba giren ve feniletilamin yapısındaki MSS stimulanlarının metabolizmaları incelendi-

ğinde, metabolitleri yanında değişmemiş şekillerinin de idrarla atıldığı görülmektedir (2). İdrar pH'sının değişmemiş ana ilaç atılım hızı ve oranında önemli bir faktör olduğu da yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. Bu atılım hızı asit idrarla (pH 5) artmakta, bazik idrarla (pH 7.5 ve üstü) azalmaktadır (3,4). Bu olay sporcular tarafından da bilinmekte olduğundan, doping amacı ile bazik sti-

(*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Tandoğan / ANKARA

(**) Ordu İlaç Fabrikası, Ankara

mulanla birlikte idrar pH'sını bazikleştiren (yükselten) sodyum bikarbonat almaktadırlar. Böylece alınan maddenin farmakolojik etki süresi uzatılmakta ve idrarla atılma miktarı da gecikmiş olduğu için kontrol sırasında tanımları maskeleyenmiş olmaktadır (2).

Efedrin ülkemizde tedavi amacı ile kullanılan ve çeşitli farmasötik preparatları bulunan bir organik bazdır (5). Amfetaminlerin de dahil olduğu feniletilamin grubu bu madde doping listesine de dahil edilmiştir (1). Bu nedenle bu araştırmada efedrin, idrar pH'sının atılım hızına etkisini araştırmak için örnek seçilmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Deneme Şahısları:

Ankara 800 yataklı Askeri Hastanesinde yatan ve yalnız lokal tedavi gören, oral yolla ilaç verilmeyen cildiye servisi hastalarından 8 kişi deneme şahısları olarak seçilmiştir. Hepsi erkek olan bu şahısların yaşları 20-27 arasında (ortalama 21.6), vücut ağırlıkları 60-70 kg arasında olup, hepsinin aynı beslenme rejimine tabi tutulmaları sağlandı.

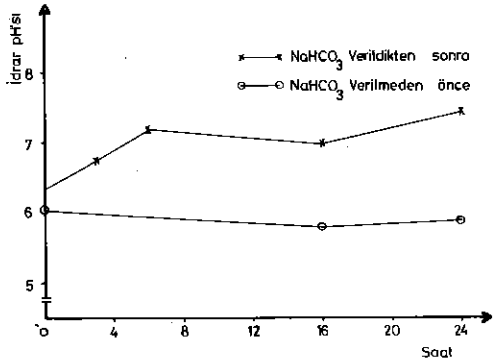
Efedrin Uygulanması ve İdrar Örneğinin Sağlanması:

İlaç uygulanmasından yarım saat önce kişilerden idrar örneği toplandı (15.30). Saat 16.00 da 50 mg hk efedrin bazı içeren efedrin hidroklorür tableti (Merck) oral yolla verildi. İlaç verilmesinden itibaren ilk 16 saatlik idrarlar bir şişede (0:16 saatlik) ve 16-24 saat arasındaki

idrarlar ise ikinci bir şişede (16-24 saatlik) her şahıs için ayrı ayrı toplandı. İdrarların hacmi, pH yoğunlukları tayin edildi.

Sodyum Bikarbonatla Birlikte Efedrin Uygulanması:

Efedrin verilmesinden bir hafta sonra, aynı deneme şahıslarından idrar örnekleri toplandıktan (saat 15.00) hemen sonra ilk doz olarak 4 gram sodyum bikarbonat suda çözülerek oral yolla verildi. Dört saat sonra (saat 19.00) ikinci 4 gramlık doz, ilk doza göre 7 saat sonra da (saat 22.00 de) 2 gramlık doz verildi. Böylece total 10 gram sodyum bikarbonat oral yolla uygulandı. 50 mg efedrin bazı içeren efedrin hidroklorür tableti ise ilk sodyum bikarbonatın verilmesinden bir saat sonra (saat 16.00) oral yolla verildi.



Şekil 1— İdrar pH'sının sodyum bikarbonat verilmeden ve verildikten sonra saatlere göre değişimi

Tablo I. Yalnız Efedrin Hidroklorür Verilen Deneme Şahıslarının İdrar pH'larının 24 Saatlik Değişimi

Süre (saat)	Başlangıç (0)	0-16	16-24
Ortalama pH ± Sd	6.04 ± 0.55	5.80 ± 0.39	5.87 ± 0.57
Dağılım genişliği	5.31 - 6.76	5.42 - 6.52	5.35 - 6.83

İdrar örnekleri efedrin verilmesinden sonra ilk 16 saatlik (0-16) bir şişede, 16-24 saatlik ise ikinci bir şişede toplanarak hacmi, pH ve yoğunlukları tayin edildi. Ayrıca pH değişimini izleyebilmek için sodyum bikarbonat uygulanmasına başladıktan itibaren 3; 6; 16 ve 24 saat sonra idrar örnekleri alınarak

pH ölçümü yapıldı.

İdrar Örneklerinde Efedrin Tayini:

İdrar örneklerinde efedrin konsantrasyonu gaz kromatografisi ile tayin edilmiştir (gaz kromatograf Packard-Becker Model 419) dış standard olarak norefedrin kullanılmıştır (6).

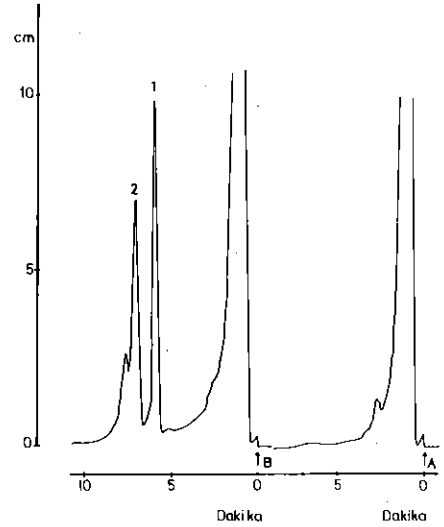
Tablo II. Sodyum Bikarbonat ve Efedrin Hidroklorür Verilen Deneme Şahıslarının İdrar pH larının 24 Saatlik Değişimi (n=8)

Saat	Başlangıç (0 saat)	3. saat	6. saat	16. saat	24. saat
Ortalama pH \pm Sd	6.35 \pm 0.63	6.75 \pm 0.30	7.20 \pm 0.34	6.99 \pm 0.24	7.44 \pm 0.52
Dağılım genişliği	5.60 - 7.50	6.44 - 7.42	6.69 - 7.65	6.49 - 7.18	6.39 - 8.09

BULGULAR

Deneme şahıslarından alınan idrar örneklerinin sodyum bikarbonat verilmeden önce ve verildikten sonraki pH değerleri, şekil (1) de gösterilmiştir. Tablo I'de NaHCO₃ verilmeden yalnız 50 mg efedrin uygulanan deneme şahıslarının idrar pH'ları ile ilgili veriler gösterilmiştir. Tablo II'de ise NaHCO₃ ve efedrin uygulanan aynı deneme şahıslarının idrar pH'sının ilk 24 saatteki pH değişimi görülmektedir.

İdrar pH'sı değiştirilmeden ve sodyum bikarbonat uygulandıktan sonraki efedrin atılımı tablo III'de gösterilmiştir. Sodyum bikarbonat verilmeden yalnız efedrin verildiğinde, atılan efedrin oranı ile sodyum bikarbonat ile efedrin uygulandığı zaman atılan serbest efedrin oranları karşılaştırıldığında 0-16 saat aralığında bu fark önemli (p < 0.01) ve 16-24 saat aralığında ise önemsiz (p > 0.05) bulunmuştur. Efedrin verilen deneme şahıslarından alınan idrar ekstraktlarından biri ile elde edilen gaz kromatogramı şekil 2'de gösterilmiştir. Efedrin tayini için standartlarla hazırlanan kalibrasyon grafiği ise şekil 3 de görülmektedir.



Şekil 2- Efedrin verilen deneme şahıslarından alınan idrar örnekleri ekstraktlarının gaz kromatogramları.

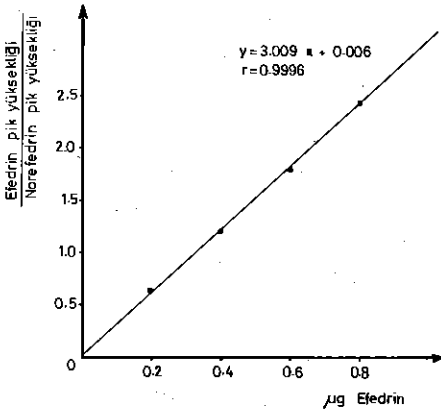
A. Boş idrar ekstraktı, B. Efedrinli idrar ekstraktı. 1. Norefedrin (1 µg dış standart), 2. Efedrin Sabit faz: % 10 Apiezon-L, % 10 KOH. Dedektör: FID

Fırın Sıcaklığı: 190°C Enjeksiyon girişi sıcaklığı: 220°C

Dedektör sıcaklığı: 220°C.

Tablo III. Deneme Şahıslarında NaHCO₃ Verilmeden Önce ve Verildikten Sonra İlk 24 Saatte Efedrin Atılımının İncelenmesi (n=8)

Süre (saat)	0-16	16-24	Atılma oranı %	
			İlk 16 saat	ilk 24 saat
NaHCO ₃ verilmeden önce efedrin atılımı (mg)	13.102±0.766	0.675±0.093	26.2	27.6
Dağılım Genişliği	10.508-17.464	0.176-0.942	21.0-34.8	21.4-36.8
NaHCO ₃ verildikten sonra efedrin atılımı (mg)	7.358±0.856	0.964±0.169	14.7	16.6
Dağılım Genişliği	2.580-10.125	0.360-1.560	5.2-20.3	5.9-23.4



Şekil 3— Efedrinin Gaz Sıvı Kromatografisi ile kalibrasyon grafiği

SONUÇ VE TARTIŞMA

Sekiz (8) kişilik deney grubuna oral yolla 50 mg efedrin, idrar pH'sında hiçbir değişiklik yapmaksızın uygulanarak, ilk 24 saatteki idrarla serbest efedrin atılımı incelenmiştir. Tablo I ve II den sonuçlar incelendiğinde idrar pH'sı asit (pH 6.0 civarında) iken atılan efedrinin ilk 16 saatte % 26.2 si; 24 saatte ise % 27.6 sı atılmaktadır. 24 saatte atılan

serbest efedrinin ise büyük bir kısmı (% 95) ilk 16 saat içinde elimine olmaktadır. İdrarla efedrin tayini ekstraksiyondan sonra, gaz kromatografisi ile daha önce geliştirdiğimiz yöntemle tayin edilmiştir (6). Böylece 5 ml idrarla çalışıldığında, litrede 2 mg efedrin bazının kesin tanımı ve tayini yapılabilmektedir.

Aynı gruba efedrin ile birlikte sodyum bikarbonat verilmiş ve idrar pH'sındaki değişim ve ilk 24 saatteki atılım incelenmiştir. (Tablo II ve III). İdrar pH'sı 16 saat sonunda asit pH'dan nötral ortama (ortalama 6.35 den 6.99 a) yükselmiş, 24 saat sonunda ise kalevi ortama kaymıştır (7.44 ±). Alınan efedrin dozunun ilk 16 saatte %14,7 si, 24 saatte ise %16,6 sı atılmıştır. 24 saatte atılan total efedrinin %86,8 i ilk 16 saatte atılmıştır. pH değişimine bağlı olarak efedrin atılımı NaHCO₃ uygulandıktan sonra ilk 16 ve 24 saatte bir yavaşlama göstermektedir (p < 0.01). Ancak 16-24 saatlik aradaki atılım hızının azalması, yalnız efedrin verildiği zamanki atılma hızına göre önemli bulunmamıştır (p > 0.05).

¹⁴C le işaretlenmiş (-) efedrin ile yapılan bir çalışmada idrarla atılan efedrin ve metabolitlerinin ilk 24 saatte % 88'inin atıldığı bildirilmiştir (7). Hendtlass (3) tarafından bildirilen diğer

bir çalışmada ise idrar pH'sına bağlı olarak değişmeden atılan efedrinin ilk 16 saatte atılan kısmının, alınan efedrinin % 70'i ile (pH 5 iken) % 5'i arasında değişebileceği (pH'8 iken) gösterilmiştir. Çalışmamızda ise idrar pH'sındaki değişme aralığı ancak 1 iken efedrin atılımındaki yüksek pH'da yavaşlaması diğer araştırmalarla temelde uyum göstermektedir (3,7). Ancak pH'nın, 16 saatten sonra kalevi ortama kaymış olması atılım hızındaki yavaşlamanın çok önemli olmasını açıklayabilir. Özellikle efedrinin pKa'sının 9.58 olduğu gözönüne alındığında bu durum daha iyi anlaşılabilir. Bu dar pH'da efedrinin iyonizasyon derecesinin de ancak dar sınırlarda farklılık gösterdiği araştırmalarda da gösterilmiştir (8).

Sonuç olarak idrar pH'sı efedrin atılımını etkilemekle beraber idrarın bazikleştirilmesi için sodyum bikarbonat verilme zamanı ve dozunun iyi ayarlanması gerekir. Efedrinin pKa değerinin yüksek olması, iyonizasyon derecesinin de ancak daha geniş pH aralığında istatistiksel bakımdan önemli farklılık göstermesine neden olmaktadır.

KAYNAKLAR :

1. The International Olympic Committee: IOC Medical Controls XIII, Olympic Winter Gamec, Lake Placid (1980).

2. Beckett, A.H., Tucker, G.T., Moffat, A.C., Routine detection and identification in urine of stimulants and other drugs some of which may be used to modify performance in sport. J.Pharm. Pharmac. 19. 273-294, (1967).
3. Hendtlass, J., Routine screening for drugs which may be used to enhance sporting performance. Chemistry in Australia, 45, 175-178, (1978).
4. Wan,S.H., Matin,S.B., Azamoff,D.L., Kinetics, salivary excretion of amphetamine isomers, and effect of urinary pH. Clin. Pharmacol. Ther. 23, 585-590, (1978).
5. Baktır,E., İlaç rehberi 1979-1980. Nurettin Uycan cilt ve basım sanayii A.Ş., İstanbul (1979).
6. Vural,N., Saygı,Ş., Organik baz yapısındaki stimulanların (doping maddelerinin) idrarla İTK ve GLK ile nitel ve nicel analizleri, Ankara Ecz.Fak.Mec. 13, 65-77 (1983).
7. Sever,P.S., Dring,L.G., Williams,R.T., The metabolism of (-) - ephedrine in man Europ. J.Clin. Pharmacol. 9. 193-198, (1975).
8. Welling,P.G., Lee,K.P., Patel,J.A., Walker, J.E., Wagner,J.G., Urinary excretion of ephedrine in man without pH control following oral administration of three commercial ephedrine sulfate preparations. J.Pharm Sci. 60, 1629-1634 (1971).