

«Adrenaline» 70 yaşında

Bir insan ömrü boyunca üzerinde tartışılan bir konu:

Şıngalık 1/1000 Adrenalin eriyiğinin bozulmaktan korunması

Sur la stabilisation des solutions injevtables d'adrenaline au millième.

Bu yazının içinde ve literatur kısmında bildirdiğim yayınlardan anlaşılacağına göre 1/1000 lik şıngalık adrenalin eriyiğinin bozulmaktan korunması üzerindeki incelemeler ve tartışmalar Adrenalin keşif edildiğinden ve tedaviye girildiğinden beri (70) sene geçtiği halde henüz dinmemiştir.

Adrenalinin John Abel (1) tarafından Keşfi (1897) yılına raslar.

Adrenalin eriyiğinin bozulmaktan korunması üzerindeki son yayımlar bazı beklenilmeyen hakikatlerin meydana çıkmasına sebep olmuş ve şimdiye kadar kâfi ve zararsız görülen muhafaza tedbirlerinin her iki yönden tekrar incelenmesini icap ettirmiştir.

Konunun layiki ile kavranabilmesi için Adrenalin eriyiğinin bozulması ile ne kasd edildiği ve şimdiye kadar alınan muhafaza tedbirleri kısaca arz edilmektedir.

Eski eczacılarca mälumdur ki Adrenalin* solüsyonlarında çok defa renk ve tortu peydahlanmakta ve bu gibi eriyiklere bozulmuş gözü ile bakılmakta idi. Eski eczacılar isabetli bir teşhis koyarak bozulmanın sebebini ilâç şişelerinde ve ampullerde eriyik seviyesinin ulaşmadığı boş yerde mahbus kalan havanın oksidleyici tesirine yüklemişlerdir.

Eğer bu görüş hakikate uygun ise Adrenalin eriyiklerini bozulmaktan korumak mümkün ve çok kolay olmak icap eder. Boşluğu dolduran havanın yerine tesirsiz bir gaz meselâ (CO₂) yahud (N₂) koymakla, yahud eriyiğin içine oksigene karşı ilgisi adrenalinden daha fazla olan

bir madde, meselâ (sodium bisulphite), yahut (sodium metabisulphite) katmakla muhafaza temin edilmiş olur.

Eski eczacılarca bir üçüncü stabilisation yolu daha denenmiş ve uygun bulunmuştur. Asid reaksiyondan olan adrenalin (*) solüsyonları dayanıklı olur; ancak adrenalin solüsyonları bazen göz gibi nazik azaya dahi tatbik edildikleri için x reaksiyonu asid olan eriyikler hoş gitmeyen tahrişlere sebep olduğunu ileri süren bilginler bu şekil stabilizasyonu makbul saymamışlardır (2). En son Farmakopeelerde şıngalık adrenalin eriyikleri için şıngalık solüsyonlar için mutad olmayan 2,5-3,5 gibi asid bir (PH) kabul edildiğine göre (*) bu çeşit stabilizasyonun dahi gözden ırak edilmediği anlaşılmaktadır.

Fennin son ilerilemelerine ayak uydurarak insan vücuduna tatbik edilecek bazı çok tesirli ilâçların hayvan tecrübeleri ile de değerlendirilmesi yoluna gidildiği mälumdur.

Her hangi bir ilâcın yalnız kimya yolundan (*) muayene ve dozajı kâfi bir emniyet sağlayınca bu hayvan tecrübelerine artık hacet kalmamaktadır. Meselâ horoz ibiğine etkileri ile biyoloji yolundan değerlendirilen bazı (sexuel) hormonlar kimya yolundan yapılan muayene ile biyolojik muayene de alınan neticeler birbirine uyduğu için artık biyolojik muayeneye hacet kalmamaktadır.

Adrenalin için biyolojik muayenenin nasıl yapılacağı gösterilmiştir (3).

Başlangıçta hayvan tecrübeleri ile

tesbit edilen tesir derecesi (Potency) kimya yolundan tayin edilen eriyiğin adrenalini tutarma uymamakta idi; bu yüzden biyolojik sebatlık ile kimya bakımından dayanıklılığın birbirine alakası olmayan iki ayrı mesele olduğundan şüphe edilmiştir; şöyleki:

Kranz 1936 tarihinde adrenalini eriyiğine katılan kâfur, sodium bisulphite, yahud sodium formaldehid sülfoksilat gibi katkıların adrenalini eriyiğinin harici vasıflarını muhafaza edebildiği halde potency, yani kan tazyikini yükseltme kabiliyetini devam ettirmekte bir faidesi olmadığını yazmakta idi. (4a)

Rowlinsan ve Underhill 1939 tarihinde (CO₂) atmosferi altında ve 37,5 derecede muhafaza edilmiş bulunan şırıngalık adrenalini eriyiğinin kan tazyikini yükseltmekten ibaret olan fizyolojik tesirini (Potency) 16 ay müddetle muhafaza edebildiğini, Potency nin 8 ayda yarı yarıya kayıp olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgiler dahi eriyiğe katılan sodyum bisülfid yahud meta bisülfid in kimyaca dayanıklılık bakımından yani renk değişikliği ve tortu hasıl olmasını önleyebildikleri halde fizyolojik etkinin muhafazasına hiç bir yardımları dokunmadığı kanaatinde idiler. (4b)

Woolfe (1941) tarihinde sodyum bisulfit ile hem kimya bakımından, hemde (Potency) nin devamı bakımından muhafaza ve stabilizasyonun temin edilebildiğini yazmakta ve (CO₂) yahud da (N₂) gibi tesirsiz bir gaz altında muhafazayı lüzumsuz görmekte idi. (4c)

Bu saydığımız yayınlara benzeyen yazıların çoğalmasından dolayı bu konudaki tartışmalar devam ede dursun iki muhtelif yoldan stabilizasyon temin etmek yolu nu tutmuşlardır.

1 — Stabilizatör olarak sodyum bisülfid yahud metabisülfid kullanmak

2 — Yukarıda adı geçen katılardan birini kullanmakla beraber eriyiğini

(CO₂) ve (N₂) gibi tesirsiz bir gaz altında muhafaza etmek,

Hülâsa olarak arzedilen (1936-1941) arası bilgin tartışmalarından çıkan netice kimyaca dayanıklılık ile fizyolojik etkinin devamı arasında henüz kesin bir münasebet bulunmadığıdır.

Yetişme şartları yani (Formation) u fizik, kimya, matematik gibi (rational) ilimlere dayanan bir tabib ve eczacı için kimyaca her hangi bir structure bağı olan fizyolojik bir etkinin bu structure bağı kaldığı halde (meselâ eriyiğinin harici vasıfları renk ve tortu gibi bir değişiklik göstermediği halde) neden dolayı azaldığını kavramak güçtür.

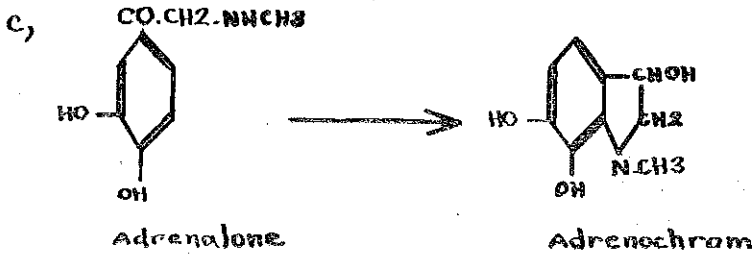
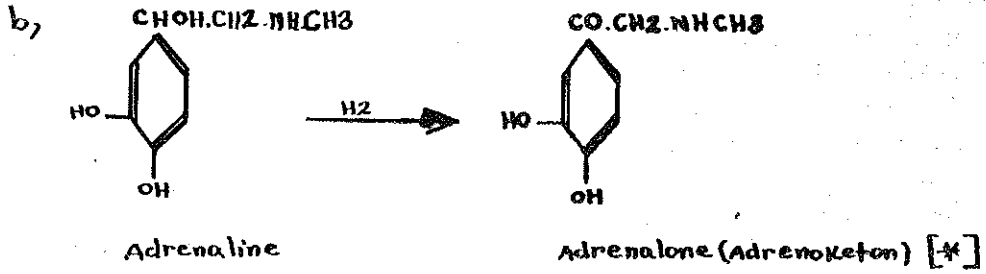
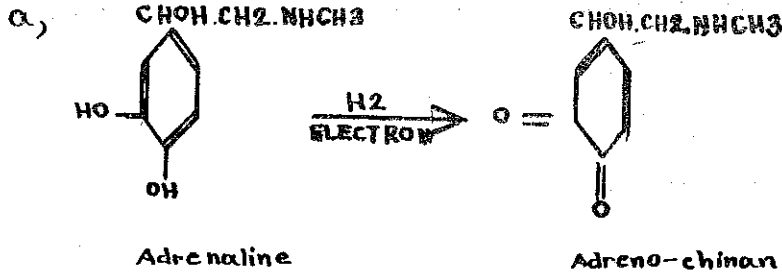
Bu ancak tedkik edilen konu üzerindeki bilgilerimizin henüz layikile aydınlanmamış olması ile izah edilebilir. Hakikatde bu merkezdedir.

Adrenalini molekülünün terkihi ile bu terkihe dahil çekirdek ve yan zincirin (Fizyolojik etkideki hisseleri John Abel, Aldrich, Takamin, O. v. Fürth, Jowett H. Pauly, E. Friedmann, ve diğer) bilgiler tarafından aydınlatıldığı halde (65) adrenalini biokimya bakımından uğradığı değişiklikler, yani beraberce temasda bulunduğu oksidlenmeğe meyilli biolojik cisimlerin, meselâ (Amino-Acide) lerin oksidlenmesinde oynadığı rol ve buna mukabil kendi molekülünde uğradığı değişiklikler daha sonra aydınlanmağa başlamıştır; aşağıda bunlardan bir nebze bahsedilecektir.

1949 tarihinde málum olan literatür'e göre:

Adrenalini molekülünde biokimya bakımından tesbit edilen değişiklikler şunlardır:

(*) E. Friedmann. H. B. (Hofmeistero Beitäge zur ehemischen Physiologie und Pathologie); 6; 92; 1905.

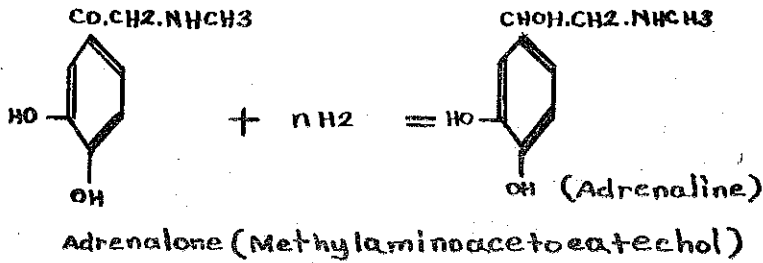


Yukarıdaki formüllerin tedkikinden Adrenalin molekülünün biokimya bakımından bir (donateur é hydrogène) olduğu ve müsaid (accepteur) lere electron yahud hydrogène verebildiği anlaşılmaktadır.

1/1000 lik adrenalin eriyiğinden oxygène bulunmadığına, yahut Oxygène sulphiteler gibi daha ilgili cisimler tarafından tüketildiği cihetle her hangi bir (accepteur

é hydrogène) yoktur; bu bakımdan kimya bakımından dayanıklılık temin edilmiş demektir.

Ancak şurasını unutmamak gerekir ki ticarettten solüsyon hazırlamak için satın aldığımız (Adrenalin) eczasında daima bir miktar (Adrenalon) bulunur; zira sentez yolu ile Adrenalin yapılırken önce Adrenalon (amino) elde edilir, sonra bu cisim doğum halinde hydrogène ile Adrenalin redüklenir; şöyle ki:



Adrenalonun ticaretten, solüsyon hazırlamak için, satın aldığımız numunelerinde bulunabilir; bu ise bizzat adrenalin molekülü içinde bir elektron mübadelesi-ne yol açabilir.

Adrenalone (Potency) bakımından adrenalinden daha düşük fizyolojik bir etkiye sahiptir ve yukarıda C; ile gösterilen Condéncé (indol) çekirdeğinin meydana gelmesine de sebep olabilir. Bu Adrenochrome dediğimiz (İndol) türevinde ne miktar Fizyolojik etki baki kaldığı incelenmiş değildir.

Bu gün hükmü geçen kodeksler içinde de yalnız (9) uncu Aousturya kodeksi ticaretten satın alınan Adrenalin-Bitartrat numularında Adrenalon miktarını tayin etmektedir.

Diğer kodeksler tarafından dahi Adrenalon muayenesinin konulması temenniye değer (6).

Adrenalone (Methylaminoacetocatechol)

Bazı kollaps vak'alarında kıymetli bir can kurtarıcı vazifesini gören Adrenalin eriyiğinin gerektiği zaman emniyetle kullanılmasını garanti eden bir stabilizasyon usulü bulmak mühim bir mesele idi. Bütün kötü ihtimalleri önleyen ve eriyiğe metabisülfid katmaktan ve eriyiğin bulunduğu kabardaki hava y.c.ine (CO₂) yahud (N₂) konulmasından ibaret olan bir usul bulduktan sonra meselenin haledilmiş olduğuna kanaat hasıl olmuş iken 1958 - 1962 arası Amerika'da yapılan bazı yayınlar zihinleri bulandırmağa kâfi geldi; şöyle ki:

Adrenalinin (autoxydation) u üzerinde bazı etüdler (717) officinel olan I-Adrenalin rasemleşmesi üzerinde araştırmalar (8) (*)

Hele adrenalin eriyiğinin stabilizasyonu için katılması adet edinilmiş bulunan metabisülfitin Adrenalinle Fizyoloji bakımından tamamen tesirsiz (1-(3, 4-dihydroxyjhenyl)-2 methylamino-ethane sulphonique acide) şeklinde bir terkip yaptığı hakkındaki iddia ile bu maddenin

sentezi yapılmak ve biyolojik tecrübeye menfi netice cermek suretile iddianın doğruluğu sabit olunca (10, 11, 12) İsveç'de hazırlandığı tarihten itibaren (7) sene geçmiş 1/1000 lik şırıngalık ve şırıngalık olmayan adrenalin eriyikleri gerek kimyaca ve gerekse bioloji bakımından muayene edilerek İsveç Kodeksince takip edilen hazırlanma usulü göz önüne alınarak (1-(3, 4-dihydroxyjhenyl)-2 methylamineethan sulfonique acide) maddesinin meydana gelip gelmediği ve bundan başkaca (Potency) yi azaltan rasemleşmenin ne dereceye kadar mümkün olabileceği incelenmiş ve netice (Acta Pharmaceutico Suecica) dergisinin Vol. 3. No. 4, September 1966 sayısında yayınlanmıştır. (13).

Muayene neticeleri ampul içindeki şırıngalık solüsyonlar ayrı (multiple dose vials) denilen ambalaj şekli ayrı ve Botth with screw-cap closure) denilen diğer bir çeşid ambalaj ayrı olmak üzere üç cedvel halinde yayınlanmıştır. Beş seneden beri Ampul içinde (N₂) gazı altında bulunan ve metabisülfid ihtiva eden eriyiklerde hiç bir renglenme ve tortu görülmediği gibi hayvan tecrübelerinde (Potency) de kayda değer bir azalma görülmemiştir.

Diğer ambalajlarda bulunan eriyiklerde sarıdan esmere kadar değişen renklenme ve tortuya tesadüf edildiği gibi (Potency) de (% 10 a) yakın azalmaya tesadüf edilmiştir.

Alınan neticeyi tartışan (Per Lundgren ile Sven Ström) isimindeki araştırmacılar ampulden gayri ambalajlarda görülen bozulma sebebini bu ambalajların kifayetsizliğine yüklemişlerdir.

İsveç F. Kodeks Komisyonu bu neticeleri öğrenince ampul şeklindeki ambalajlar hariç olmak üzere diğer ambalajların hazırlandıkları tarihten bir sene sonra

(*) d-Adrenalinin kan tazyikine bir tesiri yoktur.

d-I-Adrenalin, yani racémique adrenaline 1/2 kadar tesirlidir.

sına kadar muayeneden azade tutulmasına ve bir sene bitince muayeneye tabi olmalarına karar vermiştir.

Bütün dünya eczacılığı ve hekimliği İsveç'te (Departements of galenical Pharmacy and Pharmacologie. Kongl. Farmaceutiska institutet) ile (Apotekens Centrallaboratorium Solna) nın beraber çalışması ile meydana gelen bu analiz cedveleri için İsveç devletine teşekkür etme pek yerinde olur, zira bu cedveller sayesinde metabisülfid katkısı ile Adrenalinin fizyolojik tesirinin kaybolması ancak her iki maddenin muayyen şartlar altında birleştikleri zaman meydana geldiği; şartlar değişik olduğundan Kodekslerde yazılı usul ve mikdarlar kullanıldığı halde meydana gelmediği hayvan tecrübesi ile sabit olmaktadır. Bundan çıkan netice injektible adrenaline eriyiklerini eskisi gibi gerektiğinde emniyetle kullanabileceğimizdir; bu ise büyük bir kazançtır.

Nitekim tarihçe adı geçen Amerikan yayınlarından yeni olan bazı Kodeksler, meselâ 1965 tarihli Fransız kodeksi bisülfid ile satbilizasyondan ibaret eski formüllerini değiştirmek lüzumunu hisetmemişlerdir (14). Bu yeni baskı 1949 baskısında bulunmayan bir teşhis usulü ile 3,5 den ibaret PH koymaktan başka bir değişiklik getirmemiştir.

Bu gün hükümü geçen kodeksler içinde Adrenaline bahsinde tutumu en original olan Kodeks (1960 tarihli (9) uncu Avusturya Kodeksidir.

Bu Kodeks diğer Kodeksler gibi (Adrenaline base) dan hareketle adrenaline solüsyonlarını hazırlamaz. Adrenaline bir tartrat tuzundan hareket ederek hazırlar (15).

Avusturya Kodeksi gerek Adrenalin-Bitartrat Mol.ağır: 333,30 maddesinde gerekse bu cisimden hareket ederek hazırladığı 1/1000 lik eriyikte (3:(16)

$(C_6H_3(OH)_2.CHOH.CH_2.NHCH_3)$ formülüne uyan saf adrenalini (279) mu dalga boyunda spectroscopique olarak tayin eder.

Yukarıda adı geçen İsveç yayınında ise saf adrenaline değil bu cisimin ve türevlerinin (İod) ile olan oksidlenme mahsulleri global olarak çok eski bir usule göre tayin edilmektedir (17).

Avusturya Kodeksi ticaretten satın aldığı iptidai madde de yani Adrenalin-Bitartrat da (310) m u de spectroscopique olarak Adrenolan arar; diğer Kodekslerde bu nokta ihmal edilmiştir. (18)

(Potency) üzerine tesiri melhuz rasemleşme hususunda bilinenler şunlardır: Sentez yolundan elde edilen Adrenalin ya metylalkol ile muamele, yahud Adrenalin tartrat tuzu yapılarak (Penicilium glaucum) ekilmekte d-Antipodu microorganisma tarafından tüketilerek tıbbi olan l-Antipodu geriye kalmaktadır. (19).

Son Amerikan yayınlarına göre l-Adrenalin asid ortahıkta uzun zaman durmakla rasemleşmektedir; yani d, l-Adrenalin hasıl olmakta ve Potency yarıya inmektedir.

Bu rasemleşme eskiden beri mâlumdur; ancak rasemleşme mineral asidlerle beraber durmakla, yahud adrenalini mineral asidlerle ısıtmakla hasıl olur. (20)

Geçerli Kodekslerin şart koşdukları usullere göre hazırlanmış bulunan 1/1000 lik şırıngalık ve şırıngalık olmayan adrenaline eriyiklerinde rasemleşme dolayısı ile (Potency) kaybının önemli bir hadde varmadığı İsveç'te 7 sene ambarda kalmış numuneler üzerinde yapılan inceleme ile belli olmuştur.

Literatur

- 1 — John Abel (J.H.H.B.-Johns Hopkins Hospital Bulletin) Juli 1897.
- 2 — Goris et Legroux. (B.bci. Pharm.) 1936; 43; 404.
- 3 — Liquor Epinephrini hydrochloridi. U.S.D. 23 Rd. Page. 618.
- 4 — a,b,c. U.s.D.23 Rd. page 617-618.
- 5 — S. Frönkel. Die Arzneimittelsynthese 1921.
- 6 — Pharmacopoea Austriaca editio nona; 1960 Page 243.

- 7 — T.D. sokolowski and T. Higuchi. *J. Pharm. Sei* 51, 172, (1962).
- 8 — L.c. Schroeter, T. Higuchi Jamer. *Pharm. Assoe. sci. Ed.* 47, 426 (1958).
- 9 — E.C. Schroeter, T. Higuchi and E. Schuler *ibid.* 47.723 (1958).
- 10 — T. Higuchi, and L.c. Schroeter *ibid.* 48, 535, (1959)
- 11 — L.c. Schroeter and T. Higuchi *ibid.* 49, 331 (1960).
- 12 — T. Higuchi L.C. Schroeter. *J. amer. chem. soc.* 82, 1904 (1960).
- 13 — Per Lundgren and sven Ström. (*Acta Pharmaceutica suecica*) Vol. 3. No: 4 Sept. 1966.
- 14 — *Cdex français* 1965 VIII e edition. Page 1060.
- 15, 16 — *Pharmacopoea Austriaca*, editio nona page 243 ve pge 1335.
- 17 — V.ov. Euler. *Biochem. L.*260, 18, 1933.
- 18 — *Pharmacopoea Austriaca* (Edi. 9) 1960 Page 243.
- 19 — U.S.D. 23 Rd. Page 407
- 20 — S. Frönkel. *Die Arzneimittelsynthese* 1921 Page 456; DRP. 220 355.