

PSİKOMETRİK TESTLERİN FARMAKOLOJİDE KULLANILMASI

Gül BAKTIR (*)

* I.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı.

** Bildirisi gelmediğinden bant çözümünden yazılmıştır.

İlaçların farmakolojik etkilerinin araştırılmasında psikometrik testlerin kullanılmasına Kraepelin'in çalışmalarıyla başlanmış ve Kraepelin'in keşfiyle bu çalışma hızla artmıştır. Klinik psikiyatrinin kurucusu sayılan Kraepelin'in araştırmaları iki amaca yöneliktir. Birincisi, duygusal yaşantımızda oluşan ve kendi kendimize genellikle de yanıtıcı bir şekilde yaptığımız gözlemlerle tarif edebildiğimiz değişimleri deneysel metotlarla ve belirli sayısal değerlerle ifade edebilmek, yani kantifiye edebilmek.

İkincisi de, ilaçları sağlıklı kişilere vererek normal psişik fonksiyonlar üzerindeki etkilerini saptamak mümkün olduğundan bu ilaçların gerçek tabiatlarını belirlemek.

Kraepelin'in kullandığı psikoaktif testler, reaksiyon zamanının ölçümü, okuma hızı, tek haneli sayıların toplanması, 12 haneli sayıların ezberlenmesi, zaman tahmini, kelimeler arasında ilgi kurma gibi testler olup, bugün de çok az değişikliklerle kullanılmaktadır.

Ancak, bu testlerin sayısında büyük bir artış olmuştur. Örneğin, Almanca konuşulan ülkelerde bugün 250 den fazla test uygulanmaktadır. Psikometrik testler pratik veya teorik

amaçlarla kullanılabilirler. Pratik amaçla kullanımlarına örnek olarak; araba kullanma ve motorlu iş aletleriyle çalışma güvenliğini etkileyen ilaç yan etkilerinin saptanması, yani ilaçta insanlardaki farmakolojik etki formüllerinin belirlenmesi ve dolayısıyla olası endikasyonlarının saptanması verilebilir.

Teorik amaçla kullanımına örnek olarak da, ilaçların uyanıklık veya vijilans düzeyinin ne ölçüde değiştirebileceğinin ve bunun hafıza, zeka, algılama gibi çeşitli psişik performanslar için ne tür sonuçlar doğurabileceğinin saptanması verilebilir.

Psikoaktif ilaçların sağlıklı deneklerde saptanan etkilerinin hastalarda görülen etkilere ne ölçüde uygunluk sağladığı ise hem pratik, hem de teorik açıdan önem taşımaktadır. Denek veya hastanın ilacı aldıktan sonra hissettiği ve kendi kendine sözlü veya yazılı olarak ifade edebildiği etkilere subjektif ilaç etkileri denir. Gözlemci tarafından saptanan ve bazı testlerle ölçülüp kantifiye edilen etkilere ise objektif etkiler denir.

Subjektif etkileri saptamak için kullanılan en basit yöntem; ilacı aldıktan sonra kişiye ken-

disini nasıl hissettiğini sormaktır. Ancak, bu yöntemde bazı problemlerle karşılaşılır. Örneğin, kendimi çok kapalı hissediyorum veya içimde bir dalgalanma var şeklinde belirtilen ilaç etkilerinin değerlendirilmesi son derece zordur.

Bu nedenle, hedefli sorgulama yöntemi kullanılarak deneyin uyanıklık derecesinin, bedensel zindeliğinin, ruh halini saptamak amacıyla belirli sorular sorulur.

Subjektif etkilerin belirlenmesinde günümüzde en çok kullanılan yöntem ise yazılı soru formlarıdır. Bu formları, semptom listeleri sıfat listeleri, polerite profilleri ve vizüel analog skalalardır. Vizüel analog skalalar, sadece psikoaktif ilaç etkilerini değil, analjezik ilaç etkilerini ölçmek için de kullanılır.

Vizüel analog skalalar 10 cm uzunluğunda yatay çizgilerden ibarettir. Bu yatay çizgilerin uçlarında birbirinin karşısı sıfatlar bulunur. Slaytta gördüğünüz skalalar sakin, heyecanlı, enerjik-yorgun, dalgın-açık zihinli ve rahat-kaygılıdır. Denek, ilacı aldıktan sonra o anda içinde bulunduğu duruma göre bu skalalar üzerine bir işaret koyar. Örneğin kendisini dalgın hissediyorsa, dalgınlığının derecesine göre o sıfatın bulunduğu uca yakın bir yeri işaretler. Gözlemci ise, ilaçtan önceki ve sonraki durumu işarete kadar olan yeri cetvelle ölçerek saptar. Objektif psikometrik testler 4 ana grupta incelenir. Bunlar;

Genel performans testleri, algılama yeteneğini ölçen testler, hafıza ve zeka testleri, motor fonksiyonları ölçen testlerdir.

Genel performans testleriyle dikkat ve konsantrasyonda meydana gelen değişiklikler ölçülür. Genel performans testlerinden sayı sembol testi, vizüel enformasyonun tanınıp yeniden kadlonmasını tarif eder. Denekten istenen, 1'den 9'a kadar sayılara ait sembollerini boş bırakılan kutulara ait oldukları sayılara göre yazmaktır. Testi bitirmek için deneyin harcandığı süre yine kronometreyle saptanıp

performansı kaydedilir. Öğrenme faktörünü elimine etmek için değişik sayı-sembol ilişkileri kullanılır ve her oturumda farklı bir test uygulanır.

Brikemkamp tarafından hazırlanan B 2 testi veya harf çizme testi; bu testte denekten istenen üstünde ve altında noktalar bulunan B harflerini bu satırlar arasından bulup çizmektir. Her satır için 15 saniye süre tanınır ve bütün test bitene kadar beklenir ve daha sonra doğru olarak çizilen B harflerinin toplam sayısı bulunarak performans olarak kaydedilir.

Sayı birleştirme testi, aslında portal sistemik ensefalopatinin teşhis ve tedavisinde kullanılan bir testtir. Fakat bu test, enformasyonun santral olarak işlenmesiyle ilgilidir. 1'den 25'e kadar olan sayıların sırayla birleştirilmesi için harcanan süre kullanılan süreyle kronometreyle ölçülerek performans kaydedilir. Bu testte de öğrenme faktörünü elimine etmek amacıyla her oturumda sayfaya değişik bir düzende yayılmış olan sayılar kullanılır.

Hafıza ve zeka testleri daha çok eğitimde ve personel seçiminde kullanılır. Bu bakımdan, bizim konumuzun dışındadır.

Algılama hızını ve derecesini ölçmek için kullanılan testlerde, deneye kısa bir süre için sayılar, harfler veya resimler gösterilir ve sonra bunları tanıyıp tanınaması istenir.

Vizüel algılama hassasiyetini ölçmek için kullanılan bir testi ışık şiddeti ve frekansı sabit tutulan beyaz ışığın amplitüdüsinozoidal olarak modüle edildiğinde belirli bir eşik değerden sonra ışık yanıp söner şekilde görülür. Deneğin ışığı yanıp söner halde farketmesi ışık modülasyon algılama hassasiyeti olarak kaydedilir. Bu deney çeşitli frekanslarda tekrarlandığında ortaya çıkan eğriyi slaytın sağ tarafında görüyorsunuz. Çeşitli ilaçların ve hastalıkların etkisinde değişir.

Örneğin, benzodiazepinlerin etkisiyle algılama hassasiyetinde görülen azalma en iyi 5

hertzde, dijital glikozitlerin etkisiyle ise 10 hertzden yüksek frekanslarda saptanır.

Kafein verilen normal bir denekte algılama yeteneğinde herhangi bir değişme olmadığını görüyoruz, oysa sirozlu hastalarda anlamlı bir artış görülmektedir.

Benzodiazepin türevi bir hipnotik olan Triazolam ise normal sağlıklı deneklerde bile algılama hassasiyetini azaltmaktadır. Algılama hassasiyetinde Triazolam almadan önceki duruma kıyasla görülen değişiklikler karaciğer sirozu olanlarda %200'e ulaşırken, yaşlılarda ve hafif karaciğer hastalığı olanlarda bu değişiklik %25-50 arasında oynamaktadır.

Algılama hızının ölçüldüğü ilginç bir test de strup testidir. Burada önce beyaz üzerine siyah olarak yazılmış çeşitli renkler, deneye baştan sona kadar mümkün olduğunca hızlı bir şekilde okutulur ve bunun için deneyin harcadığı süre hesaplanır.. İkinci kısımda denekten şeritlerin hangi renkte olduğunu, mümkün olduğunca hızlı bir şekilde belirtmesi istenir. Yine harcanan süre kaydedilir.

Strup testinin son kısmında ise farklı renklerde basılmış olan renk adları değil de hangi renkte basılmışlarsa o renkleri belirtmeleri istenir. Örneğin, mavi renkte basılmış olan, fakat kırmızı anlamına gelen rot kelimesini rot olarak değil de mavi olarak okuması istenir. Bu şekilde ilaç etkisiyle algılama hızında ve genel olarak santral performansta görülen değişiklikler giderilir ve kesin bir şekilde saptanır.

Santral ve motor fonksiyonları ölçen bir diğer test de kart dağıtma testidir. Kart dağıtma testlerinden birincisi, sadece motor fonksiyonu ölçmektedir. 32 karttan ibaret bir destenin sayıları dikkate alınmaksızın 8'er karttan 4 grup halinde dağıtılması istenmekte ve harcanan süre kaydedilmektedir. Kart dağıtma testinin

ikincisi, santral ve motor fonksiyonlarını birlikte değerlendirmektedir. Yine 32 karttan oluşan bir destede bu kez sadece 6-7 ve 8-9 sayılı kartlar bulunmaktadır. Gönüllü sayılarını da dikkate alarak desteyi 8'er karttan 4 grup halinde dağıtmak zorundadır. Bu işlemi yapmak için harcanan süre yine kronometreyle kaydedilir. İkinci test için harcanan süreden birinci test için harcanan süre çıkartıldığı zaman deneyin algılama ve karar verme için ne kadar süre harcadığı bulunur.

İlaçların motor fonksiyonlarda meydana getirdikleri değişiklikleri ölçmek için bugün artık kompüterize testler kullanılmaktadır ama şimdi size göstereceğimiz test çok basit ve güvenilir testtir. Oldukça basit bir aletten ibarettir.

Dakikada 33 devirle dönen bir diskteki ışık noktası, içinde fotosel bulunan bir kalemle izlenir. Kalem dönen ışık noktasından her sapışı, yani yapılan her hata dijital olarak kaydedilir. Motor koordinasyonu etkileyen ilaçların, örneğin benzodiazepin türevlerinin sedatif etkileri bu şekilde çok güvenilir olarak kantifiye edilebilir.

Bu kısa süre içinde sadece birkaçını tanıtmaya çalıştığımız ve bugün sayısı 250'yi bulan psikometrik testler psikoaktif ilaç etkilerinin kantifiye edilmesinde olduğu kadar klinikte de kullanılmaktadır. Örneğin, portal sistemik encefalopatinin teşhis ve tedavisinde sayı birleştirme testi; karaciğer sirozunun veya dijital zehirlenmesinin derecesinin belirlenmesinde vizüel algılama testleri büyük ölçüde yardımcı olmakta, bu testlerde beliren performans düşüşleri ile hastalığın derecesi arasında istatistik bakımından anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Böylece, örneğin bir karaciğer fonksiyon testini yapmadan, 5 dakikalık bir metotla hastalığın ne derecede ilerlediğini bu psikometrik testlerle saptamak veya sedatif bir ilacın bu hastalıklarda dozunun ne derecede ayarlanmasını bulmak mümkün olmaktadır.

TEDAVİDE KULLANILAN BAZI İLAÇLARIN SEDATİF ETKİLERİNİN PSİKOMETRİK TESTLERLE SAPTANMASI

Gül BAKTIR, Ahmet EKİNCİ, Osman ÖZDEMİR,
Gültekin SUNAM (*)

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. ** Bildirisi gelmediğinden bant çözümünden yazılmıştır.

Histamin 1 ve 2 reseptör blokleri çeşitli ilaçların sağlıklı deneklerin psikomotor performansları üzerindeki etkilerini saptamayı amaçlayan çalışmamızın ilk bölümünde ülser tedavisinde yaygın olarak kullanılan simetidin ve ranitidini ikinci bölümünde ise uykuya dalmayı kolaylaştırıcı olarak kullanılan H₁ reseptör blokleri doxylamini ilaç olarak seçtik. Simetidin ve ranitidin seçilmesinin nedeni, her ikisinin de santral sinir sistemiyle ilgili, yan etkiler meydana getirmesidir. Gerçekten de her iki ilaç özellikle yaşlılarda, karaciğer veya böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda oryantasyon bozukluğunun, mental konfüzyon, uyuklama gibi bazı sedatif yan etkilere sebep olmaktadır. Bu yan etkiler sporadik vakalar şeklinde literatürde kayıtlıdır. Fakat, psikofarmakolojik araştırmalar çelişkili sonuçlar içermektedir.

manslarında düşüş görülmemiştir, hatta sayı birleştirme testinde belki de öğrenme faktörüne bağlı olarak performansta hafif, fakat istatistikî bakımdan anlamlı olmayan bir artış görülmüştür.

Ranitidin alan 8 gönüllüden elde edilen sonuçların medyan değerlerine göre sayı-sembol testi ve kart dağıtma testlerinin ikincisiyle performansta bir değişme saptanamamıştır. Sayı birleştirme testi ve kart dağıtma testlerinden birincisini tamamlamak için denekler daha fazla zaman harcamış, performanslarında görülen bu düşüş p 0.05 düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre ranitidin motor fonksiyonları etkiler gözükmemektedir.

Denekler doxylamin aldıktan sonra sayı-sembol testini bitirebilmek için p 0.01 düzeyinde anlamlı olarak daha fazla zaman harcamışlar, plasebo aldıktan sonra ise performanslarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Doxylamin ve plasebo sonuçları karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark p 0.01 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Bu bulguya göre doxylamin vizüel enformasyona tanınıp yeniden kodlanmasını zorlaştırarak santral performansta belirgin bir düşüşe neden olmaktadır.

Kart dağıtma sisteminde ikisini de tamamlamak için gönüllüler doxylamin aldıktan sonra daha fazla zaman harcamışlar ve motor performanstaki bu düşüş sırasıyla p 0.05 ve p 0.01 düzeyinde anlamlı bulunmuştur. Plasebo'nun ise bu testlerde anlamlı sonucu görülmemiştir.

Elde ettiğimiz sonuçları özetleyecek olursak; simetidin sağlıklı deneklerde, santral ve motor performansta herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır. Ranitidinde ise, özellikle motor fonksiyonları etkiler gözükmemektedir ki, bu bulgu vizüel motor performans için literatürde kayıtlıdır. Doxylamin ise hem santral, hem de motor fonksiyonları etkilememektedir.

H1 reseptör blokleri doxylamin ise, sedatif yan etkisi nedeniyle uykuya dalmayı kolaylaştırıcı olarak piyasaya sürülmüş olan ve reçetesiz sağlanabildiği için yaygın bir şekilde kullanılan antiallerjik bir ilaçtır.

Çalışmamızın ilk bölümüne katılmayı kabul eden 4'ü kadın 8 sağlıklı gönüllünün yaşları 23-38, vücut ağırlıkları da 49-75 kg arasında değişmekteydi. Deneyden bir gün önce psikometrik testler dörder defa tekrarlanarak öğrenme faktörünün en aza indirgenmesi amaçlandı. Deney günü aç karnına laboratuvara gelen gönüllüler, dengelenmiş Latin karesi düzeneğine göre 300 mg ranitidin, 400mg. simetidin, aktif kontrol olarak da 50mg thioridazin ağız yoluyla tek doz halinde verildi. İlaç verilmenden önce ve verildikten 1, 2, 3 ve 4 saat sonra psikometrik testler tekrarlanarak performanslar kaydedildi.

Doxylaminle yaptığımız çalışmaya katılan ve 5'i kadın 8 sağlıklı deneğin yaşları 23-40, vücut ağırlıkları 49-73 kg arasında idi.

Yine bundan önceki deneyde olduğu gibi, deneyden bir gün önce psikometrik testler dörder defa tekrarlandı öğrenme faktörünü elimine etmek amacıyla deney günü denekleri aç karnına ve çift gör yöntemine göre 25 mg doxylamin ve placebo ağız yolundan verildi.

Psikometrik testler, ilacın verilmesinden önce ve verilirken 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 saat sonra tekrarlanarak performans kaydedildi. Kullandığımız psikometrik testler subjektif ve objektif test gruplarından seçildi. Subjektif etslerden vizüel analog skalalar, ruh halini saptamaktadır. Uyguladığımız skalalar enerjik-yorgun, dalgın-açık zihinli, sakin-heyecanlı ve rahat-kaygılı idi.

Objektif psikometrik testlerden sayı-sembol testi, sayı-birleştirme testi, hat çizme testi, enformasyonun santral olarak işlenmesiyle ilgili olup ayrıca motor bir komponenti içermektedir.

Kart dağıtma testlerinden birincisi, sadece motor fonksiyonu, ikincisi ise hem santral, hem de motor fonksiyonları ölçmektedir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar, ilaç verilmenden önce ölçülen psikomotor performansı ilaç verildikten sonraki süre içinde saptanan maksimum performans düşüşüyle karşılaştırmasıyla değerlendirilmiştir. İstatistiksel hesaplamalarda parametrik olmayan bir test çiftlerin farkı için büyük oksom testi kullanılmıştır.

Ruh halinin subjektif olarak belirlenmesi amacıyla uygulanan vizüel analog skalaların tümü thioridazin, simetidin ve ranitidin ile p 0.05 düzeyinde anlamlı sonuçlar vermiştir. Gönüllüler bu üç ilacı aldıktan sonra 4 saat içinde kendilerini daha yorgun, daha sakin, daha rahat ve daha dalgın hissetmişlerdir.

Doxylamin ile ise vizüel analog skalalardan sadece ikisi heyecanlı-sakin ve dalgın-açık zihinli skalaları sırasıyla p 0.05 ve p 0.01 düzeylerinde anlamlı sonuçlar vermiştir.

Vizüel analog skalalardan elde edilen sonuçlara göre denekler Doxylamin aldıktan sonraki 3 saat içinde kendilerini daha sakin ve daha dalgın hissetmişlerdir. Placebo alan sağlıklı gönüllülerde ise anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Objektif psikometrik testlerden harf çizme testinde thioridazin, simetidin, ranitidin, doxylamin ve plasebo alan şahıslarda anlamlı bir etki görülmemiş, hatta bazı deneklerde belirli bir performans artışı saptanmıştır. Bu bulguyu öğrenme faktörünün yeterince elimine edilmemesine bağlamaktayız.

Kullanılan diğer objektif testlerin tümünde thioridazin alan deneklerin psikomotor performanslarında p 0.05 düzeyinde anlamlı düşüşler saptanmıştır. Gönüllüler, thioridazin aldıktan sonra sayı-sembol testini, sayı-birleştirme testini ve kart dağıtma testini tamamlamak için istatistiki olarak anlamlı bir şekilde daha fazla süre harcamışlardır.

Bu bulgulara göre aktif kontrol olarak kullandığımız thioridazin hem santral hem de motor performansta düşüşe neden olmaktadır.

Simetidin alan deneklerin psikomotor perfor-

BAZI 1(Aminoalkil)-2,3-DİHİDRO-3-SÜBSTİTÜRE-4 (İH) KİNAZOLİNON TÜREVLERİNİN H1 ANTAGONİSTİK ETKİLERİ ÜZERİNE İN VİTRO ÇALIŞMALAR

Servet BÜYÜKTİMKİN, Nadir BÜYÜKTİMKİN, Osman ÖZDEMİR,
Ahmet EKİNCİ, Gül BAKTİR (*)

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

** Bildirisi gelmediğinden bant çözümünden yazılmıştır.

Konu ile ilgili yaptığımız çalışmaları anlatmaya başlamadan önce sizlere çalışmamızın amacını daha belirgin olarak ortaya koymak için kısa bir genel giriş yapmak istiyorum.

Yüzyılımızın başında H.Dail tarafından histaminin keşfinden sonra bu aminin otokoit veya kimyasal bir nörotransmiton olarak hücreler, nöronlar ve efektör organlar arasındaki iletişimde oynadığı rol gittikçe belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. Histaminin bazı etkilerinin klasik antihistaminiklerle antagonize edilememesi noktasından hareket ederek H. ve Shild 1966'da histamin için en az iki reseptör olduğunu söylemişlerdir. Klasik antihistaminikler tarafından bloke edilen reseptörler H1 diğerleri ise H2 reseptörleri olarak adlandırılmıştır.

Daha sonraları histaminin de kendi sentezinin ve açığının çıkmasını histaminerjik sinir uçlarında negatif feedback mekanizması ile inhibe ettiği saptanmış ve burada aracı olan reseptörleri ise Shevard 1984 yılında H3 reseptörleri olarak adlandırmıştır.

Bunun nedenlerinden biri olarak histaminin etkisinin H1 antagonistlerinin tümü ve H2 antagonistlerinin çoğunluğu ile inhibe edile-

memesini göstermiştir. Burada sözü geçen reseptörlerde histaminin etkisini şu şekilde özetleyebiliriz.

Histaminin agonist etkileri H1 düz kasların kasılması, uterus, bronş, ince bağırsak gibi, kapiler geçirgenliğinin artması. H2 belli başlı iki organda noktalanmış, midede mide asit salgısının artması, kalpte ise pozitif krenotrop etki, pozitif inotrop etki ve koroner arterlerin genişlemesi şeklindedir.

H3 reseptörleri ise, her ne kadar bu konu çok yeni olmasına rağmen, 1. Histidinden hareketle oluşabilecek histamin sentezinin inhibisyonu sonucunda açığa çıkabilecek etkiler ve depolarize edilmiş beyin korteksinden histaminin açığa çıkmasının önlenmesi sonucu ortaya çıkan etkiler olarak özetlenebilir.

H1 antagonistlerinin alerjik reaksiyonların tedavisinde, H2 antagonistlerinin de mide salgısının azaltılması için ülser tedavisinde kullanılmakta olduğu hepimizin bildiği bir konudur.

Çok yeni bir konu olan H3 reseptörlerine etkili ilaçların ise şu tedavi alanlarında kullanılabileceği düşünülmektedir. Bunlar, uyku-

nun düzenlenmesi, hipofiz ve hipotalamus salgılanmalarının düzenlenmesi, beynin kanla beslenmesinin düzenlenmesi ve antikonvulsan ve antidepressan etkilerin düzenlenmesi alanlarında olabileceği literatürde bildirilmektedir.

Bunun yanı sıra Baumann adlı araştırmacı 1984 yılında katekolaminlerin tedavisine cevap vermeyen ileri kalp yetmezliklerinin tedavisinde H2 agonistleri ile miyokardiyal sistemin H2 reseptörlerinin uyarılmasından yararlanarak bu konuda önemli bir gelişmeye neden olmuştur. Pozitif inotrop etkili ilaçların kullanımını bu konuyu oluşturmaktadır.

Buna örnek verecek olursak, impromidin molekülü sadece H2 agonist etki saptanmıştır, oysa ki burada bir simetidin artığı mevcut, ortada guanidin grubu ve homohistamin grubunun bileşiği bir moleküldür. Bu molekülde H2 agonist etki kuvvetli olarak saptanmıştır.

Araştırmacı yine Buschauer ise, H2 reseptör agonisti impromidini simetidin artığı yerine H1 antagonist feniramin artığını bağlayarak aynı etkide H2 agonisti, bunun yanı sıra H1 antagonist etkiyi birlikte içeren moleküller hazırlamışlardır.

Yapılan farmakolojik incelemeler sonucunda bu türevin ileri derecede pozitif inotrop etki gösterdikleri, böylece kalp adelesinin kasılma gücünü ve kroner kan dolaşımını hızlandırdıkları ortaya çıkmıştır. Bu bulgular klinik deneylerle de kanıtlanmış durumda olup, yakında ilaç olarak Batı Almanya'da kullanıma gelmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Kinazolinon üzerindeki araştırmalarımızın devamı olarak feniramin yapısına benzer artık yerine 1-Aminoalkil-2-Aril, 2-3 Dihidro 4-1H Kinazolin yapısında bileşikler hazırlanmıştır.

Bu artıkların H1 antagonist etkilerinin bulunabileceği şu varsayımdan hareketle düşünülmüştür. Yapı her ne kadar kinazolinon olmasına rağmen 2-3 konumları arasında çifte bağın doyması sedatif hipnotik etkiyi ortadan kaldırmaktadır ve 1 aminoalkil grubu ise anti-histaminik etkiyi ortaya çıkaracaktır. Bu amaçla hazırlanan H1 antagonistte etkili olabilecek maddeyi aynı Buschauer'in maddelelerine benzeterek homohistaminle guanidin yapısı aracılığıyla kombine ettik.

Bu türevlerden umulduğu gibi gerçekten de H2 antagonist etkileri yanında, standart madde olarak difenhidramine yakın H1 antagonistik etkisi saptanmıştır. Burada bizim esas çalışmamıza konu olan kinazolin-amin bileşikleridir. Bu bileşiklerde saptanan etkiyi araştırmak bizim için son derece anlamlı olmuştur. Çünkü, nihai ürünlerde saptanan etkinin gerçekten yapı taşlarından ne oranda oluştuğunu araştırmak bizim amacımız olmuştur. Bu yapı taşı oluşturulan kinazolinol amin bileşiğinin H1 antagonist etkileri izole organ banjosunda 1 in vitro olarak kobay ilcumunda arkadaşlar tarafından incelenmiştir. Gözlenen sonuçlara göre iki konumda fenil artığı taşıyan türevlerde aktivite daha fazla olmakta, yan zincir uzadıkça da aktivite düşmektedir.

Ön denemeler sonucunda elde ettiğimiz sonuçları kısaca verirsem; fenil artığı taşıyan türevin sulu çözeltisinin 10^{-4} molü 10^{-6} mol histaminin etkisini tamamiyle inhibe etmektedir, 2 ve 4 pridil artığı taşıyan türevlerde ise bu kez yarım çarpı 10^{-3} mol madde, 10^{-6} mol histaminin etkisini bloke etmektedir. Mukayese maddesi olarak kullandığımız difenhidraminin 10^{-4} molü de histaminin 10^{-6} molünün etkisini inhibe etmiştir.

Bu bileşiklerin klasik H1 antagonistlerinin yan etkisi olarak antikolinergik ve sedatif yan etkilerinin ne derecede, hangi miktarda olduğunu da araştırdık.

Ön çalışmalara göre maddelerin yukarıda sözü edilen konsantrasyonda antikolinergik etki göstermediği, sedasyon etkisinin de halen kullanılan ilaçların çoğunun altında olduğu saptanmıştır. Bu konudaki çalışmalarımız halen devam etmektedir.

Ayrıca, çalışmalarımız bu bileşiklerin diğer yan etkilerinin araştırılması yönünde de sürmektedir.

Klasik H1-antagonisti yapılarından farklı olarak kimyasal yapılara açık amin grubu taşıyan bu bileşikleri, amin bileşiklerini değişik kimyasal yapılara imkan verdiği için ilginç bir yapı taşı olarak düşünmekteyiz.

Diğer taraftan, H1 ve H2 antagonist etkileri bir arada taşıyan bileşiklerin kullanım olasılığı da H1 ve H2 antagonisti aynı yapıda içeren bileşik, narkoz öncesi medikasyonda rizikolu hastalarda, röntgen kontras maddeleri ve kan verilmesinden dolayı meydana gelebilecek semptomların önlenmesi için olarak sayılabilir.

Kısaca, her iki etkiyi birlikte taşıyan ilaçların kullanımını ile her iki antagonist cevabın yeterince ortaya çıkmasının sağlanması da son günlerde yeni bir araştırma alanını oluşturmaktadır.

Biz de bu noktadan hareketle H1- antagonist etkiyi oluşturan komponent olarak yine kinazolinon amin bileşiğini değişik H2- antagonistleriyle birleştirdik.

Burada H1 antagonisti olarak bizim amin bileşiğimiz ve H2 komponenti olarak da çeşitli ranitidin artı simetidine benzer artık ve ayrıca histemin grupları alınmıştır.

Farmakolojik sonuçlar oldukça tatmin edici olmakla birlikte, bu grup ilaçlar için, bu çalışmanın bitiminden önce yapı taşlarını oluşturan kinazolinon amin bileşiğinin deney sonuçlarının tam olarak alınması, sonuçların değerlendirilmesi açısından çok yararlı olacaktır. Çünkü, her iki komponentin birleştirildiğinde iki etkinin birbirine etkisini inhibe etmesi veya artırması söz konusu olmaktadır.

BAZI KATERNER KINAZOLINON TÜREVLERİNİN ANTİKONVULSAN VE DİĞER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Ahmet EKİNCİ, Servet BÜYÜKTİMKİN, Nadir BÜYÜKTİMKİN (*)

* İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

** Bildirisi gelmediğinden bant çözümünden yazılmıştır.

Konumuz bazı katerner kinazolinon türevlerinin antikonvulsan ve diğer etkilerinin araştırılması. Bundan önce anlattığım çalışmanın büyük bir bölümü yurt dışında ortak bir çalışma sonucuydu. Halbuki şimdi anlatacağım konu, Türkiye şartlarında yapabileceğimiz çalışmaları baştan beri yürüttüğümüz çalışmaları anlamlı bir şekle getirebilmeyi düşündüğümüz şekilde sonuçlandırdığımızı inanıyorum. Şimdi insanlık tarihinin en eski hastalıklarından biri olan epilepsinin varlığı, M.Ö. 2000 yıllarında Babiller tarafından da bilinmekteydi, bunu farmasötik kimya kitabında okudum. Dünya nüfusunun yaklaşık %1'inin halen bu hastalıktan mustarip olduğu öne sürülmektedir.

Epilepsinin genel tanımı ise şöyle yapılabilir; konvülsiyonlar ve otonom hiperaktiviteyle birlikte kriz halinde gelen bilinç kaybı ya da bilinç bozukluğu olaylarının tümüdür. En tanınmış şekilleri, grandmal, petitmal ve psiko-matör epilepsidir. Epilepsinin menşei ve santaral sinir sisteminin uyarılmasının nedeni halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak, bir bulgu olarak konvülsiyon sırasında inhibitör olan aminobutirikasit seviyesinin düştüğü saptanmıştır. Buna rağmen epilepsinin günümüzde gerçek tedavisi tam olarak uygun olmamaktadır. Bugünkü ilaç tedavisinin esası hastaların kriz geçirmelerini önlemek ve bu şekilde normal yaşam sürdürmelerini sağlamaktır.

Bunun için, sürekli olarak yüksek dozda ilaç tedavisi gerekmektedir. Bu devamlı ilaç tedariki

ise, kullanılan bileşiklerin ağız yoluyla verilebilmelerini, iyi resorbe olmaları sedatif ve hipnotik etkilerinin düşük olmasına, iyi tahammül edilebilmelerine, tolerans ve alışkanlık yapmamalarını gerektirir. Tek bir bileşiğin bütün bu özellikleri içerebilmesi zor olduğundan, çeşitli ilaç sınıfları ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır.

Epilepsi tedavisinde çok sayıda ilacın varlığına rağmen, yan etkilerinin çokluğu, halen bu alanda istenen ilaca yaklaşamadığını göstermektedir.

Antikonvulsan ilaçların etki mekanizması da henüz tam olarak açıklanmamıştır. Bununla birlikte narkotik ve hipnotiklerde olduğu gibi hücre duvarı proteinlerinin ters yay yapısındaki spesifik olmayan değişkenliklerden geçirgenlik ve madde alışverişine etki teorisi veya transmittan maddeye etkiden bahseden bazı teoriler mevcuttur.

Kinazolinon ilaç türevi ilaç maddelerinin metakualonun hipnotik özelliğinin yanısıra belirgin sedatif ve antikonvulsan etki içerdiği, bunun yanı sıra ise uyarıcı özelliği nedeniyle kramplar ve hiperrefleksi meydana getirdiği, bu nedenle de kullanımı çok sınırlandırdığı bilinmektedir.

Kinazolinonlar üzerinde yaptığımız çalışmalarda hazırlanan değişik 4-3 H kinazolinon türevlerinde oldukça iyi antikonvulsan etki saptamamıza rağmen sedatif ve hipnotik etkiler

daha belirgin olarak gözlenmiştir. Bu maddeleri yaparken hareket noktamız, 2-metil, 3-aminokinazolinon bileşiği olmuştur. Bu bileşik, literatürde antikonvulsan etkisi çok kuvvetli olarak verilmekte, ancak son derece toksik olduğu için hiçbir şekilde kullanılmayacağı belirtiliyordu. Ben bu literatürü gördükten sonra acaba bunun toksiteyi azaltarak daha iyi etkiye ulaşılabileceği yollarında ve düşünceden hareketle, bu tür bileşiklerle birleştirilerek toksitesi düşük bileşikler elde edilmesi için çalışılmıştır. Konvulsan etki açısından o kadar da iyi değildir. Antikonvulsan etkisi çok iyi değildir. Çünkü hipnotik etkilerde o derecede kuvvetli olarak ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmamızda ise istenmeyen bu etkilerden kaçınmak ve antikonvulsan etkiyi daha belirgin hale getirmek için bünyesinde lipofiliyi azaltmak istedik, çünkü grup özellikle çok daha etkin olan grup ilaç, son derece lipofil bir grup, lipofiliyi azaltmak için katerner bir yapı sokmayı amaçladık. Bunun için de 2-metil-3 (sübstitüde pirindinyum)asetilamino-4 (3H)-kinazolinon hazırlanmıştır ve farmakolojik etkileri incelenmiştir.

Hayvanlarda tam bir epilepsi olayı bilinmediği için biyolojik testler genelde kimyasal ve fiziksel uyarı kullanılarak yapılmaktadır. Bu çalışmada kimyasal konvülsan yapısı maddeler, pentetrazol 90 mg/kg olarak alınmıştır.

Hazırlanan bileşiklerin fındık farelerinde intraperitoneal yolla 25 mg/kg dozda iki saat sonra yapılan pentetrazol konvülsanlarına karşı, koruyucu etki gösterdikleri saptanmıştır. Madde 2'de %70 koruma, öbürlerinde daha az olmak üzere.

Ayrıca, deneyden sonra 24 saat içinde bir ölüm olayı veya toksik belirti görülmemiştir. Akut toksitite deneylerinde ise 800 mg/kg'lık seviyeye ulaşılmasına rağmen, toksik belirti veya ölüm gözlenmemiştir.

Lokomotör aktivitenin saptanması için aktivite kafesinden yararlanmış, beşli gruplar halindeki fındık farelerinin ilaç verilmesinden itibaren 4 saat süre içindeki aktiviteleri şahit olarak kullanılan arap zamkı çözelti enjekte

edilen hayvanlara karşı ölçülmüştür. Burada yine 1.2 ve 3 numaralı maddelerin lokomotör aktivitede azalmaya neden oldukları gözlenmiş, bununlar beraber belirgin sedatif hipnotik ve kateleptik etkiler saptanmamıştır.

Hazırlanan bileşiklerde paralel etki olarak analjezik aktivitenin de bulunabileceği düşünüldüğü için yine fındık fareleri kullanılarak Hot-Plate ve asetik asit (Koster) testleri yapılmış. Bu deneylerin sonucunda 100 mg/kg'lık dozda belirgin bir analjezik etki gösterdikleri saptanmıştır yine 1, 2 ve 3 maddeler. Bu analjezik etki, konsantrasyonun düşmesiyle biraz azalmakta ve tamamen kalkmaktadır.

Ayrıca phantobarbitalinin uyku süresini uzatmadığı da yapılan deneylerde gözlenmiştir. Maddelerde anlamlı derecede antiepileptik etki görülmesi, etki mekanizmasının bazı klasik ilaçlarda olduğu gibi yalnızca lipofiliye bağlı olmadığına, aynı zamanda kimyasal yapıdaki mevcut katerner gruplar nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından da öne sürüldüğü gibi asetilkolin sentezinin inhibe edilerek periferik yolla da meydana gelen etkiye dayanabileceğini düşündürmektedir.

Yapı ile lipofili arasındaki ilişkinin saptanması için herkesin kullandığı yaygın bir yöntem kullandık. Elde edilen değerlerden; etki ile lipofili arasında gerçek bir ilişki olduğu gözlenmiştir.

Daha hesaplamalara geçmeden plak üzerinde en lipofil ve en az lipofil, en etkisiz madde çok belirgin olarak farklılık göstermektedir. Buna göre en yüksek lipofiliye sahip maddeler olan metil ve etil sübstitüye türevlerinin koruyucu etkilerinin de en fazla oldukları saptanmıştır.

Deneylerde metakualan ve antipirin şahit madde olarak alınmıştır. Bütün bu çalışmalar ne kadar olumlu yönde ilerleme gösteriyorsa da, henüz yapılması düşünülen farmakolojik deneyler sonuçlanmamıştır. Örneğin antikolinergik, antihistaminik, arter basıncı ölçümü gibi.

BAZI SÜBSTİTÜE TİYOÜRE TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİ-BAKTERİYEL ETKİLERİ

Sevim ROLLAS (*), Servet BÜYÜKTİMKİN (**),
Adile ÇEVİKBAŞ (*)

* M.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Bilim Dalı

** I.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı.

Bu çalışmada, 5-(p-aminofenil)-3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon'un dioksanlı ortamda alkil/aril sübstitüe isotiyosiyanatlarla katımı ile sübstitüe tiyoüre türevleri hazırlanmış ve yapıları elemanter analiz yanında spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldıktan sonra antibakteriyel etkileri araştırılmıştır.

Bilindiği gibi günümüzde, hastalıkların çeşitliliği nedeniyle sürekli yeni ve daha az yan etkili ilaçların bulunması için çaba sarfedilmektedir. Özellikle mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı direnç kazanmaları yeni kemoterapötiklerin araştırılmasını gerektirmektedir.

Bu yaklaşımdan hareketle antibakteriyel aktivite göstermesi olası sekiz yeni tiyoüre türevi bileşiğin sentezi yapıldı. Sentezin ilk aşamasında etil p-aminobenzoat bir saat 110°C'de hidrazinle tepkimeye sokularak p-aminobenzoik asit hidrazidi hazırlandı. p-aminobenzoik asit hidrazidinin alkali ortamda karbonsülfürle siklizasyonu ile 5-(p-aminofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol'ün potasyum tuzu oluştu; çözeltinin hidroklorik asitle nötralizasyonu sonucunda ise 5-(p-aminofenil)-3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyon açık sarı kristaller halinde ortamdaki billurlandı. Bir kez daha etanolden billurlandırılarak saflaştırıldı. %71'lik

bir verimle kazanılan 5-(p-aminofenil)-3H-1,3,4-oksadiazolin-2-tiyonun metil-, etil-, allil-, sikloheksil-, p-klorofenil-, p-tolil-, fenil ve fenetilisotiyosiyanatlarla katımı sonucunda sübstitütiyoüre türevi bileşikler elde edildi (bkz. Şema 1).

Reaksiyon dioksanlı ortamda bileşikler dört saat su banyosunda ısıtmak suretiyle yürütüldü ve bu süre sonunda dioksan evapore edildi, kalan artık uygun bir çözücüden (metanol, metanol-su ve etanol) billurlandırılarak saflaştırıldı. Bunlardan fenil, p-klorofenil ve p-tolil türevi bileşikler billurlandırılmadan önce amonyak atmosferinde kloroform- metanol (9:1) çözücü sistemi ile kromatotrondan geçirildi.

Şekil

Mikrobiyolojik çalışmalar:

Bileşiklerin in vitro antibakteriyel etki değerlerinin saptanmasında tüp dilüsyon yöntemi uygulandı. Mueller-Hinton besiyeri distile suda hazırlanıp pH'si 7.4'e ayarlandıktan sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda steril edildi. Daha sonra tüplere bölünüp sterilite kontrolü yapıldı.

Antibakteriyel aktiviteleri incelenecek bileşiklerin asetonadaki çözeltilerinden her bakteri için hazırlanmış serinin ilk tüpüne ml'de 200 µg madde içerecek şekilde ilave edildi; çift katlı dilüsyon yöntemi ile ml'de 200,100, 50, 25, 12.5, 6.2, 3.1, 1.5, 0.7, 0.3 µg madde içeren 10 dilüsyon hazırlandı. Son iki tüp besiyeri ve kontrol tüpleri olarak ayrıldı.

Tüpte sıvı dilüsyon yönteminde şu mikroorganizmalardan yararlanıldı.

1. Staphylococcus aureus ATCC 6538
2. Micrococcus luteus ATCC 8739
3. Enterococcus hirae ATCC 8043-6
4. Proteus mirabilis ATCC 14153
5. Escherichia coli ATCC 10536
6. Klebsiella pneumoniae ATCC 4352
7. Bacillus subtilis ATCC 6633
8. Bacillus cereus ATCC 11778

Yukarıda sözü edilen bakteriler Nutrient Broth (Beef Extract 3 g, pepton 10 g, sodyum klorür 5 g, distile su 1000 ml) besiyerlerine bir öze dolusu ekilerek 37°C'de 18 saat inkübe edildi. Sürenin sonunda 1/100 oranında sulandırıldı.

Yukarıdaki şekilde hazırlanmış olan bakteri süspansiyonlarından besiyeri kontrol tüpleri hariç bütün tüplere 0.5 ml ilave edildi. (Çetin, E.T., Pratik Mikrobiyoloji, İstanbul 1965, s.198) iyice karıştırıldı, tüplerin ağız asetonun uçmaması için parafin kağıdı ile kapatıldı 18 saat inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon süresi sonunda mikroorganizmanın üremesi sonucu bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık göstermeyen en düşük konsantrasyondaki dilüsyon "Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)" olarak belirlendi.

Üremenin inhibe olduğu tüplerden Mueller-Hinton agar tüpleri besiyerine ekim yapıldı. Tüm eğri agar tüpleri 37°C'lik etüvde 24 saat inkübasyona bırakıldı, üremenin görülmediği en son sulandırma "Minumum Bakterisid Konsantrasyonu (MBK)" olarak kabul edildi.

Kontrol çözücü aseton ve sentez başlangıç maddesi (A) ile de aynı işlemler yapıldı, bütün deneyler ikişer defa tekrarlandı (bkz. Tablo 1).

Tablo 1.

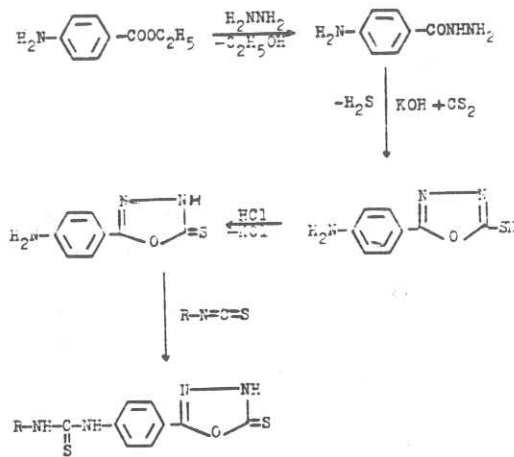
Mikrobiyolojik etki sonuçları incelendiğinde; sentezlenen bileşiklerden metil, p-klorofenil ve p-tolil grubu içeren I, V ve VI nolu maddelerin mikroorganizmalara karşı etkili olmadıkları, II, III, IV, VII ve VIII maddelerinin St.aureus ATCC 6538 ve M. luteus ATCC 8739'a karşı etkili oldukları, VIII maddesinin ayrıca dört mikroorganizmaya daha aktif bulunduğu görüldü (bkz.Tablo 1).

Tablo 1. Antibakteriyel Etki Değerleri (µg/ml)

Sıra	Bil. No	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	A
St. aureus ATCC 6538		-	50	100	25	-	-	100	50	-
M. luteus ATCC 8739		-	50	50 ^x	50 ^x	-	-	50	3.1	-
Streptococcus hirae ATCC 3044-6		-	-	-	-	-	-	-	-	-
P. mirabilis ATCC 14153		-	-	-	-	-	-	-	-	-
E. coli ATCC 10116		-	-	-	-	-	-	-	50	-
Kl. pneumoniae ^{xx} ATCC 4362		-	-	-	-	-	-	-	50 ^x	-
B. subtilis ^{cx} ATCC 1613		-	-	-	-	-	-	25	50	-
B. cereus ^{xx} ATCC 11774		-	-	-	50	-	-	50	50	-

ERC (µg/ml)

^{xx}Kontrol çözeltilerinde birinci tüpe 100 µg/ml eklendi



R: -CH₃ (I); -C₂H₅ (II); -CH₂-CH=CH₂ (III); -C₆H₁₁

(IV); -C₆H₄-Cl (-o) (V); -C₆H₄-CH₃ (-p) (VI);

-C₆H₅ (VII); -CH₂-CH₂-C₆H₅ (VIII):

Şema 1

ÜÇ DEĞİŞİK TİPTE SALİSİLAT MÜSTAHZARLARINDAN BİYOYARARLANIM

Ecz. Bilge KULAÇ, Ecz. Levent KABASAKAL,
Prof. Dr. Gül AYANOĞLU (*)

* Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

tinin biyoyararlanımlarını gene Aspirin'le (A) karşılaştırmalı olarak inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM:

Deneyler 21-44 yaş arası her iki cinsten 7 sağlıklı denekte yapıldı. İlaçlar deneklere rasgele çapraz inceleme metoduna göre ve iki müstahzar alımı arasında en az bir hafta süre olacak şekilde verilmiştir. Denekler ilaç alımından en az bir hafta önce her türlü ilaç kullanımını bırakmışlar, birkaç gün önceden başlayarak alkol de kullanmamışlardır.

İlaçlar deneklere sabah aç karnına, saat 9.00-9.30 arasında tek bir tablet olarak ve 200 ml su ile verilmiş, bunu takiben en az iki saat hiçbir şey yemelerine ve içmelerine izin verilmemiştir. Ancak, özellikle ilk idrar örneklerinin alınmalarını takiben, idrar atımını kolaylaştırmak üzere, her seferinde deneklere 200 ml. su içirilmiştir.

Absorplanan total salisilat miktarı, örnek almanın kolaylığı açısından, idrarla atılan kümülatif miktardan hesaplanmıştır(5). İlaç verilmesinden hemen önce kör olarak kullanılacak idrar örneği ve ilaç verilmesinden sonra da belli aralarla, 24 saat süre ile idrar toplanmıştır. Toplanan idrarların hacim ve pH'ları ölçüldükten sonra 10'ar ml örnek analiz için ayrılmış ve analiz gününe kadar -12°C'de saklanmıştır. Örnekler salisilürik ve salisilglukuronik asitleri salisilata dönüştürmek üzere derişik HCl ile 100°C'de 16 saat hidrolize tabi tutulmuş ve LKB spektrofotometresinde 530 mμ dalga boyunda yapılmıştır.

Salisilatlar, özellikle asetil salisilik asit (ASA) analjezik ve antiinflamatuvar amaçlarla yaygın olarak kullanılan ilaçlar olmakla beraber oral yoldan verildiklerinde lokal tahrişe bağlı mide-barsak rahatsızlıklarına, hatta kanamalara yol açabildikleri bilinmektedir (1). İlacın mide mukozası ile temasını, böylece lokal tahrişi azaltmak için enterik kaplı tabletleri hazırlanmaktadır. Bir diğer yaklaşım ise, normal tablete göre daha hızlı çözünen, böylece tabletin mide mukozasına yapışma olasılığını azaltan tamponlanmış tabletler halinde kullanılmasıdır. Tablete ilave edilen az miktarda alkali ilacın çözünme hızını, dolayısı ile absorpsiyon hızını artırarak lokal temas süresini azaltmakta, bunun sonucu lokal tahriş de azalmaktadır. (1-3)

Daha önce yaptığımız bir çalışmada (4) Türkiye'de pazarlanmakta olan tamponlanmış tabletle bir enterik kaplı tableten biyoyararlanımı standart Aspirin tableti ile karşılaştırmalı olarak incelemiştik. Adı geçen çalışmada enterik kaplı tabletin absorpsiyonu, özelliği gereği, yavaş bulunmuş, biyoyararlanımının da Aspirine göre düşük olduğu gözlenmişti. İğinc olarak, daha hızlı çözünmesi, dolayısı ile daha hızlı absorplanması beklenen tamponlanmış tabletin de aspirinden daha yavaş absorplandığı, biyoyararlanımının da anlamlı derecede daha düşük ve enterik kaplı tableten yararlanıma yakın olduğu gözlenmişti. Geçmişteki bu olumsuz gözlemlerimizi hatırlayarak ülkemizde yeni pazarlanmış olan diğer bir tamponlanmış tabletin (TT) ve bir enterik kaplı (EK) salisilat table-

İdrarla atılan salisilat miktarı dozun yüzdesi olarak ifade edilmiştir. İstatistik hesaplar için varyans analizi metodu kullanılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA:

İncelenen müstahzarlardan TT'in hazırlanış amacına uygun davrandığı görülmektedir. Tablo ve Şekil incelendiğinde 1.saat idrar örneklerinde TT'e ait düzeylerin A'e göre az da olsa daha yüksek olduğu görülmektedir, yani daha hızlı absorplanmıştır. Mamafih aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel olarak TT'den sonra idrarla atılan 24 saatlik total salisilat miktarı A'den sonra atılana göre fazla farklılık göstermemektedir, yüzde ararlanımları da birbirine çok yakındır. (A %96 ± 5.8, TT %92.7 ± 6.9). Öte yandan, özellikle ilk 8 saate ait örneklerdeki salisilat miktarlarının standart sapmalarının TT için A'e göre daha ufak olduğu görülmektedir, yani TT'den absorpsiyon hızının bireyler arasında daha az değişkenlik gösterdiği, absorpsiyonun genelde daha düzenli olduğu ve fizyolojik faktörlerden daha az etkilendiği söylenebilir.

Enterik kaplı tabletlerin ise diğer iki müstahzara göre çok daha yavaş ve geç absorplandığı görülmektedir; ilacın alınmasından ancak iki saat sonra idrarda salisilata rastlanmaktadır. Bu tabletin özelliğinden kaynaklanan ve beklenen bir durumdur; diğer şekiller midede dağıldığı, çözüldüğü, hatta absorplanmaya başladığı halde ET ancak ince barsaklarda dağılmaya ve çözülmeye başlayacak ve haliyle absorpsiyonu da gecikecektir. Nitekim ancak 4.saatten sonra idrarda belirgin miktara ulaşmaktadır ve 12.saate kadar idrarla atılan total salisilat miktarı A ve TT'den sonra atılan total miktarlardan anlamlı derecede daha düşüktür. Bu da ilacın kan düzeylerinin yavaş absorpsiyon nedeniyle uzun süre düşük kaldığının göstergesidir. Mamafih, 24.saatte elde edilen kümülatif miktar bu müstahzar şeklinden de biyoyararlanımın iyi olduğunu (%89.8) göstermektedir, diğer tablet şekillerinden anlamlı derecede farklı değildir. Yani, absorplanan total miktar bakımından iyi bir preparattır, ancak enterik kaplamanın özelliklerinden dolayı absorpsiyon hızı bireyler arasında A ve TT'e göre daha fazla değişkenlik

göstermektedir, zira standart sapmalar daha büyüktür.

Sonuç olarak her üç müstahzardan da biyoyararlanımın iyi olduğunu, ET'in yavaş absorplanması hariç aralarında anlamlı bir fark olmadığını söyleyebiliriz. Romatizmal hastalıkların tedavisinde olduğu gibi kronik hallerin tedavisinde yavaş absorpsiyon sorun oluşturmayabilir. Zira bir önceki dozla sağlanan kan düzeyleri sonraki dozun yavaş absorplanmasından ötürü oluşacak etki gecikmesini telafi edecektir. Ancak, baş ağrısı gibi hemen etki beklenen durumlarda enterik kaplı tabletlerin kullanılması uygun değildir, zira etki geç görülecektir.

KAYNAKLAR:

1. Leonards J.R., Levy g., Clin. Pharmacol. Ther. 10:571-575, 1969.
2. Leonards J.R., Levy G., J.Pharm. Sci. 58:1227-1279, 1969.
3. Leonards J.R., Levy g., Arch. Intern.Med. 129:457-460, 1972.
4. Uma S., Ayanoğlu G., FABAD Farm. Bil. Der. 6:36-42, 1981.
5. Levy G., Jacobi A., J.Clin. Pharmacol. 15:525-529, 1975.
6. Levy G., Procknal J., J.Pharm. Sci. 57: 1330-1335, 1968.

Saat	A	B	C
1	7.4±4.9	8.07±2.23	0.275±0.142
2	20.0±7.99	20.70±3.5	0.982±0.834
4	41.59±8.6	40.55±5.83	5.84±2.44
6	59.89±6.83	59.4±7.3	17.00±8.52
8	73.69±9.12	71.24±7.57	28.70±14.08
12	89.09±6.46	85.10±7.13	52.71±17.65
24	96.09±5.77	92.73±6.86	89.76±7.53

A : Ruhsat Tarih ve No.: 22.10.1958, 46/51, Seri No.02715

B : Ruhsat Tarih ve No.: 22.3.1985, 135/66, Seri No. 116

C : Ruhsat Tari ve No.: 4.II.1971, 108/78, Seri No. 072

Tablo 1. A (Aspirin), B (tamponlanmış tablet) ve C (enterik kaplı tablet) müstahzarlarının oral yoldan verilmelerini takiben belli sürelerde idrarla atılan kümülatif salisilat miktarı.