

TAVŞANLARDA SODYUM BİKARBONAT AMONYUM KLORÜR VE C VİTAMİNİNİN SERUM SALİSİLİK ASİD DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Hülya Güven*, Dr. Işık Tuğlular**

Anahtar kelimeler : Sodyum bikarbonat, amonyum klorür, C vitamini, serum salisilik asid düzeyi.

Key words : Natrium bicarbonate, ammonium chloride, vitamin C, the serum levels of salicylic acid.

Bilindiği gibi ağız yolu ile alınan aspirinin analjezik etkisi, alındıktan 20 dakika gibi kısa bir süre sonra başlar. Sebebi serum düzeyinin minimum etkin konsantrasyonun üstüne bu süre içinde çıkmasıdır^{1,2}. Doruk düzeyine ise ancak birbuçuk iki saat sonra ulaşır¹. Ağız yolundan alınan aspirinin emilimi mideden olmakla birlikte ince barsakta da devam eder. Sodyum salisilat ise aspirinden hızlı emildiği için eşit doğdaki aspirine göre kanda daha yüksek bir düzey oluşturur. Salisilatların emilimi, aslında; verilen tabletlerin dezintegrasyon ve dissolusyon oranı, mide pH sı, midenin boşalım zamanı gibi birçok faktör tarafından etkilenebilmektedir^{2,3}. Salisilatların ionizasyon sabitesi (PK_a değeri) 3 olduğundan asiditesi yüksek olan midede ionize olmamış şekilde bulunur. Mide asidinin her hangi bir ilacın ionize olmamış şeklini, presipite ederek emilmesini önleyebilme özelliği varsa da aspirinin ya da salisilatın midenin bu fiziksel durumundan çok etkilenmediği bilinmektedir. Genel olarak aspirin ya da salisilat bir solüsyon içinde örneğin efervesan tamponlu salisilat ya da sodyum salisilat gibi kolayca solubl olan şekilde verildiğinde, standart aspirine göre daha kolay emilmektedir^{2,3,4,5}.

İdrarda oluşabilecek pH değişimleri de salisilatların atılımını yani salisilat klirensini belirgin şekilde etkilemektedir^{2,3}. Alkali durumda salisilat

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Samsun.

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi İzmir.

klirensi dik bir şekilde yükselir. Antasidlerle birlikte uygulanması bir taraftan salisilatların mideden boşalmasını hızlandırırken diğer taraftan barsaklarda ilacın solubilitesini artırarak barsaklardan emilimini artırır. Ayrıca antasidler, idrar pH'sını da etkileyerek salisilatların böbreklerden atılımını hızlandırıp, serum salisilat düzeyini düşürebilmektedirler^{6,7}. Bu nedenle antasidlerin kesilmesi ile salisilat düzeyinde ani bir artış görülebilmektedir⁸.

Asidik maddeler ise idrar pH'sını düşürerek renal tubuler reabsorbsiyonu artırır ve serum salisilik asid düzeyini yükseltirler^{9,10}. Yine C vitamini de asid olması nedeni ile aynı etkiyi gösterdiği iddia edilmesine karşın^{10,11} literatürde bu bilgiyi doğrulamayan veriler de yer almaktadır^{12,13,14}. Bu nedenlerden dolayı araştırmamızda, aspirin ve sodyum salisilatın değişik verilmiş yollarında, serum düzeyleri ile alkalileştirici ve asidleştirici maddeler ve C vitamini ile serum salisilat düzeyinin ne şekilde etkilendiği gözlemlendi.

Gereç ve Yöntem

Araştırmada ağırlıkları 1.5-2 kg arasında değişen 57 erkek tavşan kullanıldı. Denemelere başlamadan önce tavşanlar bir hafta süre ile aynı laboratuvar koşullarında tutularak deneyden bir gece öncesi aç bırakıldı ve ilaç uygulamalarına hergün saat 9.00 da başlandı. Etkileşmesi araştırılan ilaçlardan C vitamini ve sodyum bikarbonat emilimleri ve vücutta dağılımları çabuk olduğu için salisilatlardan 15 dakika önce verildi¹⁵. Amonyum klorür ise, salisilatların uygulanmasından önce üç gün içinde total doz 1 Gm/kg ve 1.5 Gm/kg olmak üzere ikiye bölünerek uygulandı¹⁶. Salisilatlar verildikten sonra ilk saat, 15 dakikada bir, daha sonraki beş saat süresince ise, yarım saatte bir olmak üzere altı saat süre ile salisilik asidin kan düzeyi ölçüldü. Ölçümler tavşanların kulak veninden alınan kan örneklerinden Trinder yöntemine göre yapıldı¹⁷.

Uygulanan ilaçlar ve ilaç kombinasyonları, dozları ve verilmiş yolları aşağıdaki şekilde uygulandı :

A₁ : 100 mg/kg asetil salisilik asid 'po'

A₂ : 100 mg/kg asetil salisilik asid 'po' + 100 mg/kg C vitamini 'sc'

A₃ : 100 mg/kg asetil salisilik asid 'po' + 1 Gm/kg sodyum bikarbonat 'po'

A₄ : 120 mg/kg sodyum salisilat 'po'

A₅ : 120 mg/kg sodyum salisilat 'iv'

A₆ : 120 mg/kg sodyum salisilat 'po' + 1 Gm/kg sodyum bikarbonat 'po'

A₇ : 120 mg/kg sodyum salisilat 'po' + 100 mg/kg C vitamini 'SC'

A₈ : 100 mg/kg asetil salisilik asid 'po' + 1000 mg/kg amonyum klorür 'po'

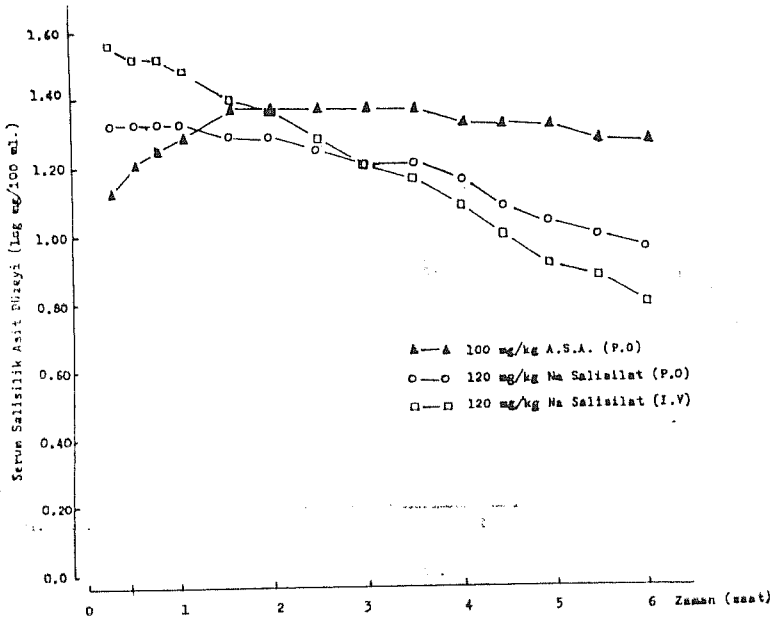
A₉ : 100 mg/kg asetil salisilik asid 'po' + 1500 mg/kg amonyum klorür 'po'

Deney sırasında elde edilen sayısal değerler istatistiksel olarak "t" testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Ön deneylerle sodyum salisilatı po 50 - 100 - 120 ve 150 mg/kg olmak üzere çeşitli dozlarda deneyerek araştırmada, bu dozlar arasında uygun olarak saptadığımız 120 mg/kg ılık dozu uyguladık

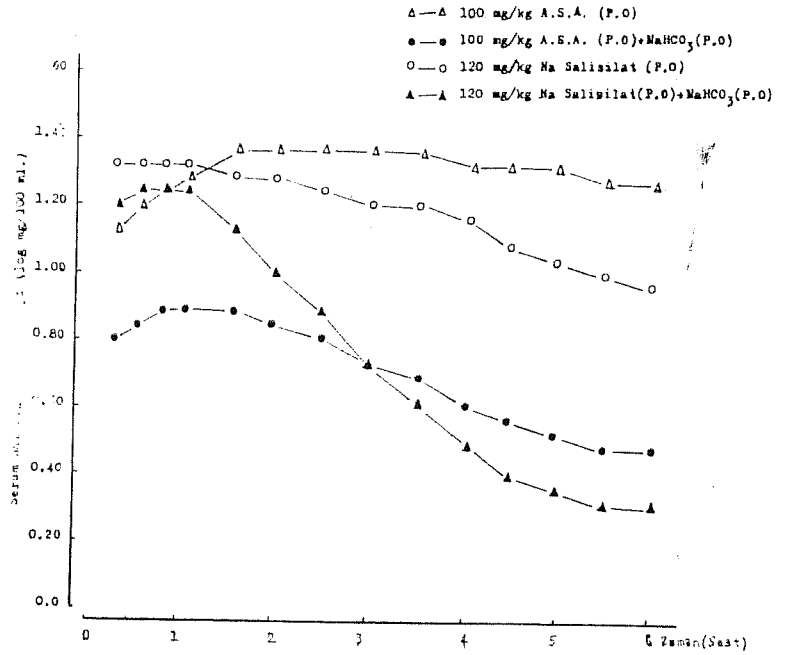
po 120 mg/kg sodyum salisilat verilen tavşanların 6 saatlik serum salisilik asid düzeyi, po 100 mg/kg asetil salisilik asid verilen tavşanların serum düzeyi ile karşılaştırıldığı zaman, sodyum salisilatın ilk bir saatteki kan düzeyinin aspirine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (Şekil 1).



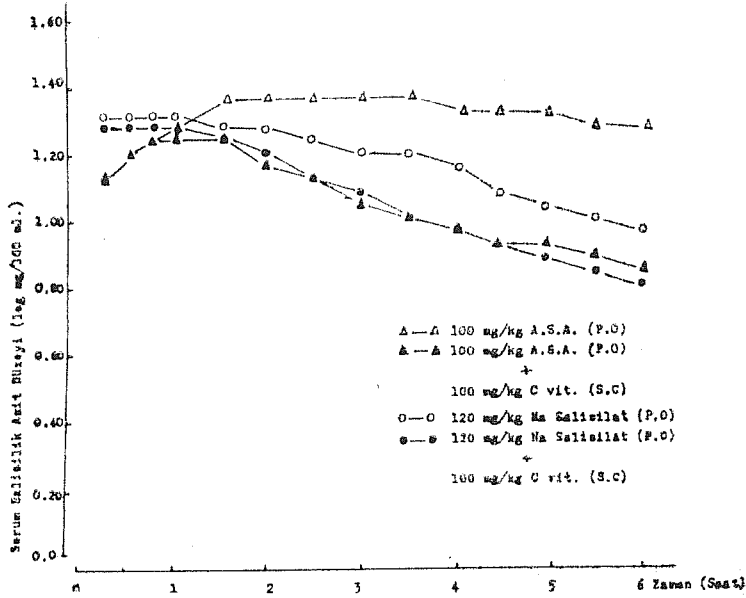
Şekil 1

Bu durum salisilatın aspirinden daha fazla emildiğini gösterir. Ancak aspirin maksimum kan düzeyine birbuçuk saatte ulaştığı halde, sonraki saatlerde serum konsantrasyonu birbirine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$). Sodyum salisilatın serum düzeyi ise verildikten bir saat sonra başlamak üzere bir düşüş gösterdi ($p < 0.01$). Bu da sodyum salisilatın emiliminin ve eliminasyonunun aspirinde daha hızlı olduğunu gösterir (Şekil 1).

Sodyum bikarbonat ağızdan verildikten 15 dakika sonra po sodyum salisilat ve aspirin uygulandığında serum salisilat düzeyinin istatistik olarak anlamlı bir şekilde düştüğü görüldü, ($p < 0.01$, Şekil 2). Yine aynı şekilde po sodyum bikarbonat verildikten 15 dakika sonra iv yol ile uygulanan sodyum salisilatın serum düzeyinin sonraki saatler içinde hızlı bir şekilde düştüğü gözlenmiştir ($p < 0.01$, Şekil 3).



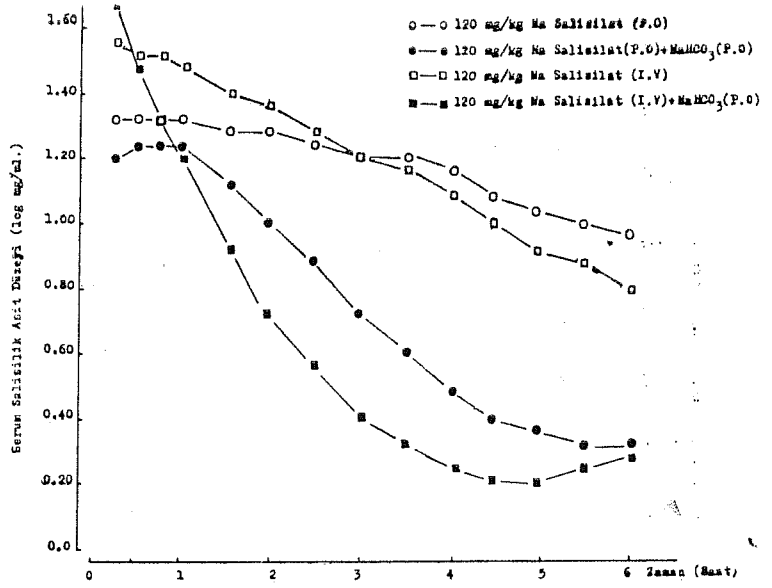
Şekil 2



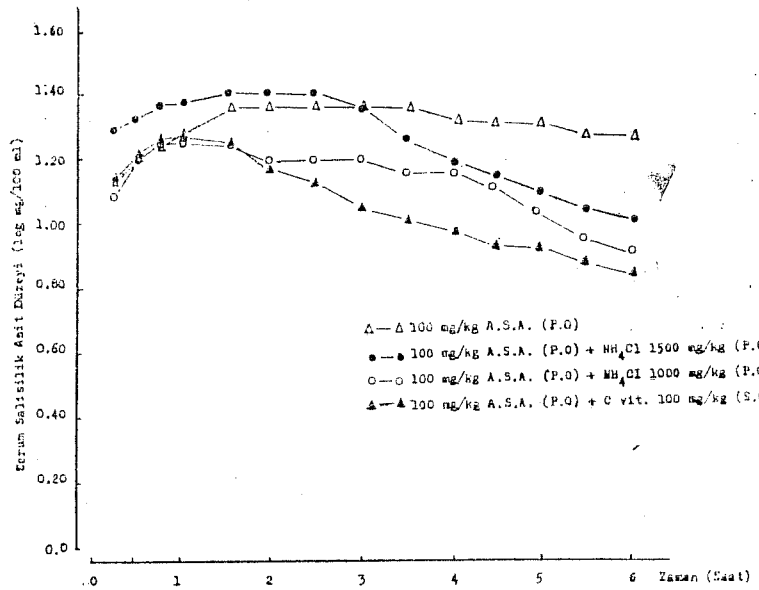
Şekil 3

Subkütan 100 mg/kg C vitamini ile birlikte uygulanan aspirin ve sodyum salisilatın serum düzeyleri, salisilatların uygulanmasından bir saat sonra ilk bir saatlik konsantrasyona göre istatistik olarak anlamlı bir düşme gösterdi ($p < 0.01$). İlk bir saatte onbeş dakika ara ile ölçülen konsantrasyonlarda ise birbirine göre bir farklılık görülmedi ($p > 0.05$), (Şekil 4). C vitamininin uygun dozunu saptamak için yapılan ön çalışmalarda değişik dozlar denenerek 5, 10, 25, 50, 75 mg/kg lık dozlardaki C vitamininin salisilik asid düzeyini etkilemediği görüldü ve araştırma, etkili olan 100 mg/kg lık doz ile yapıldı.

Şekil 5'de amonyum klorür ile asidoz oluşturulan tavşanlarda salisilatın düzeyi görülmektedir. 1000 mg/kg olarak uygulanan amonyum klorürün ancak bir saat sonra salisilatın serum düzeyini düşürdüğü görüldü. Amonyum klorürün 1500 mg/kg lık dozu uygulandığında ise, salisilatın serum düzeyinin ilk üç saatte artmasına karşılık sonradan hızlı bir düşmeye neden oldu. ($p < 0.01$). Araştırmamızda elde ettiğimiz bulgular toplu olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 4



Şekil 5

Tartışma

Bilindiği gibi aspirinin mide mukozası üzerine iritan etkisi vardır². Sodyum salisilatın aspirinden daha iritan olduğu da bilinmektedir². Bu nedenle aspirinin bu etkisini önlemek için az miktarda magnezyum karbonat, sodyum bikarbonat içeren tamponlu tabletleri tavsiye edilmektedir². Hatta pratik uygulamada bazı hekimlerin aspirinin bir miktar karbonatla birlikte alınmasını önerdiği de görülmektedir. Ancak antasidler fazla miktarda alınırse aspirinin emilimini inhibe etmekte ve idrar pH'sının kalevileşmesine bağlı olarak atılımı da artırarak serum konsantrasyonunu düşürmektedirler^{6,7}. Bulgularımızda da sodyum bikarbonatın, salisilatların serum düzeyini düşürdüğü görülmektedir (Şekil 2, 3).

Kalevi maddelerin salisilatların kan düzeyini düşürdükleri hakkında yeterince bilgi olduğu halde asid maddeler için doyurucu bilgi yoktur. Ancak asidik maddelerin idrar pH'sını düşürerek serum salisilat düzeyini yükselttikleri ve bu nedenle C vitaminin de asidleştirici bir ajan olarak kullanılabilceği bildirilmiştir^{2,9,10,11}. Fakat aksini belirten, hatta terapötik dozlarda kullanılan C vitaminin idrar pH'sını değiştirmedeği hakkında literatür bilgileri de bulunmaktadır¹³. Ayrıca alınacak C vitaminin miktarının, tubuler geri emilimi artıracak kadar yüksek dozda olması gerektiği, ancak etkinin açıklığa kavuşması için daha detaylı araştırmaların yapılması gerektiği de bildirilmiştir^{9,13}.

Araştırmamızda da C vitamininin dozu 100 mg/kg dan daha düşük miktarlarda uygulandığında salisilatın serum düzeyinde normale göre bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca asidleştirici maddelerin uygulanması sırasında kan pH'sının değişmemesi gereklidir. Çünkü literatürde sıçan kan pH'sında oluşan 7.4'den 7.2'ye doğru küçük bir düşmenin, salisilatın non iyonize kısmını iki misline çıkardığı saptanmıştır¹⁹. Bilindiği üzere iyonize olmamış ilaç, iyonize olmuş ilaçlardan daha kolay bir şekilde hücre

membranlarından diffüze olmaktadır. Halbuki salisilatın pKa değeri 3 olduğundan pH 7.4 iken ilacın çoğu iyonize şekildedir. pH düştükçe ilacın noniyonize kısmı artmakta ve dokulara daha çok ilaç diffüze olarak kan düzeyinin düşmesine sebep olmaktadır². Aynı şekilde amonyum klorür vererek oluşturduğumuz asidoz sonunda salisilatın kan düzeyinin düştüğü görüldü. Yine C vitaminini 100 mg/kg olarak salisilatla birlikte uyguladığımızda arteriel kan pH'sı 7.1 olarak saptandı. Bu nedenle C vitamini uyguladığımız tavşanlarda serum salisilik asid düzeyinin düşmesinin nedeni, salisilatın dokulara geçişinin artmasına bağlıyabiliriz.

Sonuç olarak sodyum bikarbonatın ve amonyum klorürün ve C vitamininin kullandığımız dozlarda serum salisilik asid düzeyini düşürdüğü gözlenmiştir. Bu nedenle özellikle C vitamininin serum salisilik asid düzeyini yükseltebilmesi için kullanılamıyacağı kanısına varıldı.

Özet

Tavşanlar üzerinde yapılan bu çalışmada asidleştirici ve alkalileştirici ajanların serum salisilik asid düzeyine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla sodyum bikarbonat, amonyum klorür ve C vitamini ile birlikte sodyum salisilat ve asetil salisilik asid değişik yollarla verilerek 6 saat süre ile serum salisilik asid düzeyi takip edildi.

Sonuç olarak alkalileştirici ve asidleştirici ajanların, Salisilatların kan düzeyini düşürdükleri saptandı.

Summary

In this study the effects of alkalizing and acidifying agents on serum levels of salicylates have been investigated. For this purpose, an alkalizing agent (natrium bicarbonate), and acidifying agents (sodium salicylate, acetyl salicylic acid) have been followed up for a period of 6 hours.

As a result, we have arrived at a conclusion that alkalizing and acidifying agents decrease the serum levels of salicylates.

Kaynaklar

1. Flover RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesicantipyretics and antiinflammatory agents; drugs employed in the treatment of gout. In Goodman LS and Gilman AB (Ed) The Pharmacological Basis of Therapeutics (7 th Ed) New York. Mac Millan Publishing Co. pp 674, 1985.
2. Kayaalp O. Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (3. baskı) Ankara. Cilt 2. S. 1692. 1985.

3. Plotz PH. Aspirin and salicylate In: Kelley WN, Harris ED, Rudy J (Ed), London. Saunders Co, pp 723, 1981.
4. Leonards JR. Presence of acetylsalicylic acid plasma following oral ingestion of aspirin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110:304, 1962.
5. Martin BK, The formulation of aspirin. Adv. Pharm. Sci. 3:107, 1971.
6. Goth A. Non Narcotic analgesics and antiinflammatory drugs. In: Goth A, Medical Pharmacology (8 th Ed) U.S.A. C V Mosby Co, pp 382, 1976.
7. Martin EW. Hazards of medication (1st Ed), Philadelphia. JB Lippincott Co, pp 510, 1971.
8. Robinson DS. Principles of Pharmacodynamics In: Kelly WN, Harris ED, Rudy J (Ed), London. Saunders Co, pp 723, 1981.
9. Curry SH. Drug intercatations. In: Drug Disposition and Pharmacokinetics (2 nd Ed) London. Blackwell Scien Pub. pp 194, 1977.
10. Levy G and Leonards JR. Urine pH and salicylate therapy. J. Am. med. Ass. 81:217, 1971.
11. Levy G, Tsuchiye T. Salicylate accumulation kinetics in man. New Engl. J. Med. 287:430, 1972.
12. Hauston JB, Levy G. Modification of drug biotransformation by vitamin C in man. Nature, 255:78, 1965.
13. McLeod DC, Nahata MC. Inefficacy of ascorbic acid as a urinary acidifier. N. Engl. J. Med. 296:1413, 1977.
14. Murphy FJ, Zelman S and Mau W. Ascorbic acid as a urinary acidifying agent: Its adjunctive role in chronic urinary infections. J. Urol. 94:300, 1965.
15. Reynolds JEF (ed). Martindale. The Extra Pharmacopoeia, London: The Pharmaceutical Press, pp 1653, 1982.
16. Safirstein R, Glassman VP, Discala VA. Effects of an NH_4Cl induced metabolic acidosis on salt and water reabsorption in dog kidney. Am. J. Physiol. 225:805, 1973.
17. Varley H. Practical clinical biochemistry (4 th Ed), New York, William Heineman - Medical Books LTD, pp 742, 1967.
18. Hansten PD. Salicylate drug interactions. In: Hanstein PD. Drug Interactions (2 th Ed) Philadelphia. Lea and Febiger Co, pp 185, 1967.
19. Paulus HE, Furet DE. Aspirin and non steroidal anti-inflammatory drugs. In: Mc Carty DJ (Ed). A Textbook of rheumatology, Philadelphia, Lee and Febiger Co, pp 331, 1971.