

## **Antiasit Maddelerin Antikolinergik İlaçların Aktiviteleri Üzerine Etkileri**

**Effect of Antacids on the Activity of the Anticholinergic Agents**

GÜlfekin SUNAM \*, Kasım C. GÜVEN \*\*, Atilla HINCAL \*\*

Sindirim sistemine ait muhtelif rahatsızlıkların ve bu arada bilhassa sık rastlanan gastrit, ülser gibi mide hastalıklarının tedavisinde gerek antikolinergik ilaçlar ve gerekse adsorban maddeler önemli bir yer işgal etmektedirler. Pratikte her iki grup ilaç ayrı ayrı veya her ikisi de aynı farmasötik preparasyon içinde hastaya verilmektedir. Bu durumda adsorban maddenin, bir arada bulunmakla, antikolinergik ilâcın aktivitesinde bir değişikliğe sebep olması ihtimali düşünülebilir. Gerçekten, adsorban maddenin antikolinergik ilâcı adsorbe etmek suretiyle ilâcın aktivitesini düşürmesi bahis konusu olabileceği gibi, antikolinergik ilâcın kimyevi bünyesinde husule gelebilecek değişikliklerin sebep olacağı tesir azalması da, üzerinde durulacak diğer bir husustur.

Nitekim bu konularda literatürde muhtelif çalışmalara rastlanmaktadır. Bolus alba ve magnesia ile atropinin tahribe ve adsorbsiyona uğradığı bildirilmiştir<sup>(1)</sup>. Diğer bir çalışmada da belladon ekstresi veya belladon yaprağı tozunun kaolen, manyezi kalsine ile karışımlarında, husule gelen adsorbsiyon neticesi, preparattan bütün atropinin çekilemediği müşahede edilmiştir<sup>(2)</sup>. Bizmut subnitrat ve magnesia usta ile hazırlanmış atropin tabletlerinde aktivite kaybının % 93.5 e kadar yükseldiği tespit edilmiştir<sup>(3)</sup>. Keza alüminyum oksit hidrate ve alüminyum hidroksit jelinin de antikolinergik ilaçları adsorbe ettiği bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Diğer bir çalışmada alüminyum hid-

\* Farmakoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

\*\* Galenik Farmasi Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Üniversite, İstanbul.

roksit magmasının atropin, homatropin ve belladon alkaloitlerinin sülfat tuzu karışımında adsorbsiyona sebep olduğu, metilhomatropin bromürde ise böyle bir tesir göstermediği, dihidroksialüminyum aminoasetatın aynı antikolinergik alkaloitler üzerinde zayıf adsorbsiyon gösterdiği, alüminyum fosfatın belladon alkaloitlerinin sülfat tuzları karışımları hariç, diğerlerinde belirli bir adsorbsiyona sebep olmadığı, alüminyum hidroksit jelin ise adsorbsiyon yaptığı tespit edilmiştir<sup>(5)</sup>. Kuru alüminyum hidroksit jel ve hidroksialüminyum aminoasetatın aynı tabletteki atropinin aktivitesini azalttığı<sup>(6)</sup>, alüminyum silikat veya aktif kömürü havi atropin tabletlerinin oral tatbiklerinde mide ve barsakta serbest hale geçmediği ve tesirsiz oldukları bildirilmiştir<sup>(7)</sup>. Sulu vasatta antikolinergik ilâcın katı adsorban tarafından tutulmasını müteakip üstteki sulu kısmın alınıp antikolinergik ilâcın tayin edilmesi esasına dayanılarak yapılan çalışmalarda atropinin limit adsorbsiyon kapasitesinin magnezyum karbonatta 955, dihidroksialüminyum aminoasetatta 312, magnezyum trisilikatta 308, kalsiyum karbonatta 105, alüminyum hidroksitte 92, dihidroksialüminyum sodyum karbonatta 91, metilhomatropin bromürün ise magnezyum karbonatta 57, dihidroksialüminyum aminoasetatta 42, magnezyum trisilikatta 111, kalsiyum karbonatta 84 olduğu bulunmuştur<sup>(8)</sup>. Bazı kil tipi değişik maddelerin adsorbsiyon yaptığı bunlar arasında kaolenin en düşük tesire sahip olduğu bildirilmiştir<sup>(9,10)</sup>.

Netice itibariyle bütün bu çalışmalar esas olarak tek bir hususun tespitine yönelmektedir, o da antikolinergik ilâçların stabilitesi-ne tesir edebilecek şartların ve faktörlerin ortaya çıkarılabilmesidir. Bu stabiliteyi adsorban maddeler karşısında inceliyecek olursak, antikolinergik ilâcın farmakolojik aktivitesi iki yolla azalabilir:

1 — Antikolinergik ilâcın adsorban madde tarafından adsorbsiyonu suretiyle;

2 — Antikolinergik ilâcın bünyesindeki kimyevî değişiklik yoluyla.

Bünyedeki kimyevi değişiklik yoluyla antikolinergik aktivite azalmasında, bir arada bulunan adsorban maddeden, başka farmasötik preparasyonun hazırlanmasına esas teşkil eden teknik özellikler (ısı, pH vs.) de rol oynayabilir; yani çok cepheli bir husustur ve ayrıca zaman faktörünün de önemi vardır. Bu husus ayrı bir çalışmada ele alınmıştır<sup>(11)</sup>.

Buna mukabil, adsorbsiyon olup olmadığının tespiti basit olarak farmakolojik yolla, sulu vasattaki antikolinergik ilâcın aktivitesini, adsorban madde ile muamele etmeden evvel ve ettikten sonra tayin etmek suretiyle araştırılabilir.

Biz bu çalışmamızda, problemin yalnız bu son cephesini tetkik konusu ettik.

#### MATERYEL ve METOD

Antikolinergik ilâçlar izole kobay ileumunda asetilkolinin husule getirdiği kontraksiyonu antagone ederler. Bu antagonist tesirin derecesi antikolinergik ilâcın dozuna bağlıdır. Bu duruma göre antikolinergik ilâcın tesiri altında bulunan izole barsakta antikolinergik ilâcın konsantrasyonu azaldıkça, belli bir dozdaki asetilkolinin barsakta husule getireceği kontraksiyonun şiddeti artacaktır. Bu görüş tarzından hareket edildiği takdirde, bir an için adsorban maddenin birlikte bulunduğu antikolinergik ilâcın aktivitesini azalttığını kabul edecek olursak, muayyen bir dozda antikolinergik ilâç etkisi altında bulunan barsakta belli dozdaki asetilkolinin husule getireceği kontraksiyon, adsorban maddeyi vasata ilâve ettikten sonra aynı dozda asetilkolinin husule getireceği kontraksiyondan daha zayıf olacaktır. Buna mukabil adsorban maddenin birlikte bulunması antikolinergik ilâcın aktivitesini azaltmıyorsa, bu takdirde aynı dozdaki asetilkolin, barsak ister saf antikolinergik ilâç etkisi altında olsun, ister antikolinergik-adsorban ilâç karışımının etkisinde olsun, daima aynı şiddette bir kontraksiyon husule getirecektir.

Bu düşüncemizi, izole kobay ileumunda, evvelâ barsak yalnız muayyen konsantrasyonda bir antikolinergik ilâç etkisi altında iken muhtelif dozlarda asetilkoline verdiği kontraktıl cevapları kaydet-tirmek, daha sonra, bu defa adsorban madde ile muamele edilmiş aynı konsantrasyondaki antikolinergik ilâç etkisi altındaki barsağın muhtelif dozlarda asetilkoline verdiği kontraktıl cevapları tespit etmek suretiyle iki safhalı olarak tecrübî sahaya intikal ettirdik ve neticede her iki şart altında aynı dozdaki asetilkoline alınan cevapları amplitüd bakımından mukayese ettik.

Çalışmalar izole organ banyosunda ve izole kobay ileumu üzerinde yapıldı. İzole kobay ileumu aşağıda bir litre için terkibi gösterilen Tyrode solüsyonu içinde muhafaza edildi.

NaCl	KCl	CaCl <sub>2</sub>	MgCl <sub>2</sub>	NaCHO <sub>3</sub>	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Glükoz
% 20	% 20	% 10	% 10	% 10	% 5	
8 g	1 ml	1 ml	1 ml	10 ml	1 ml	1 g

Test solüsyonu olarak evvelâ aşağıda gösterilen konsantrasyonlarda antikolinergik ilâcı ihtiva eden Tyrode solüsyonları kullanıldı.

Atropin sülfat : Tyrode solüsyonunda  $10^{-8}$  konsantrasyonunda

Homatropin hidrobromür: Tyrode solüsyonunda  $5 \cdot 10^{-8}$  konsantrasyonunda

Metilhomatropin bromür : Tyrode solüsyonunda  $5 \cdot 10^{-8}$  konsantrasyonunda

Müteakiben, yukarda belirtilen konsantrasyonlarda antikolinergik ilâc ihtiva eden Tyrode solüsyonunun bir miktarı içine 2/1000 konsantrasyonunda olacak şekilde, aşağıda belirtilen adsorban maddelerden biri ilâve edildi. 30 dakika bekletildi; filtre kâğıdından süzmek suretiyle adsorban madde bertaraf edildi ve sonra süzüntü ikinci test solüsyonu olarak kullanıldı.

Kullanılan adsorban maddeler şunlardır :

- 1 — Kaolen
- 2 — Bizmut karbonat
- 3 — Sodyum alüminyum silikat
- 4 — Dihidroksialüminyum sodyum karbonat (DASK)
- 5 — Alüminyum hidroksit kolloidal

Tecribe esnasında önce izole barsak parçasının bulunduğu cam tüpe birinci test solüsyonundan, yani adsorban ile muamele edilmiş antikolinergik ilâcı ihtiva eden Tyrode solüsyonundan sevk edildi ve böylece antikolinergik ilâcın etkisi altında olan barsak parçasında muhtelif dozlarda asetilkolinin husule getirdiği kontraksiyonlar kaydedildi. Müteakiben barsak parçasının bulunduğu cam tüpe ikinci test solüsyonu, yani birinci test solüsyonunu adsorban madde ile muamele ettikten sonra elde edilen solüsyon sevk edilerek, tekrar muhtelif dozlarda aetilkolinin barsak parçasında husule getirdiği kontraksiyonlar kaydedildi.

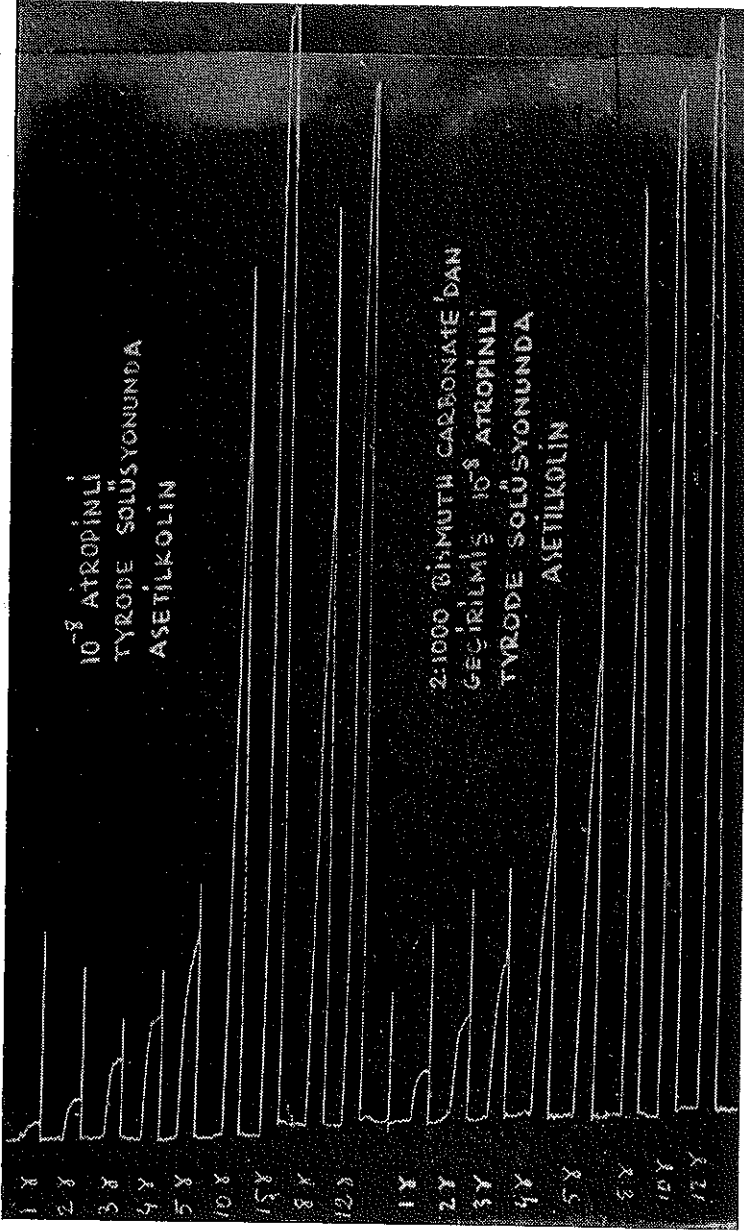
Tecrübelerin seyrine göre, antikolinerjik ilâcın aktivitesi, adsorban madde ile muameleden sonra azalacak olursa, belli bir dozdaki asetilkolinin ikinci test solüsyonunun etkisi altında kobay ile umunda husule getireceği kontraksiyon, birinci test solüsyonunun etkisi altında husule gelecek kontraksiyondan daha kuvvetli olacaktır. Yani amplitüd bakımından aynı dozdaki asetilkoline karşı ikinci safhada elde edilen cevap, birinci safhada elde edilen cevaptan daha yüksek bulunacaktır.

## SONUÇ

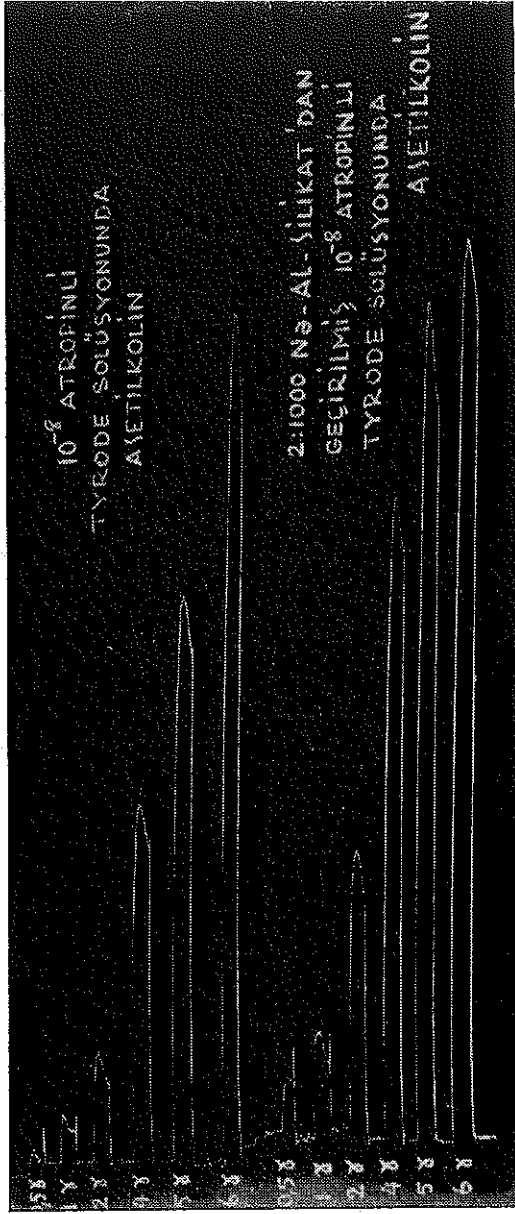
Çalışmamıza dahil ettiğimiz adsorban maddelerin antikolinerjik ilâçların aktivitelerinde husule getirdiği değişikliklere ait traseler Şekil 1 ilâ 5 de, elde edilen sonuçlar da toplu olarak cetvel 1 de gösterilmiştir. Bütün bu traselerin tetkiki göstermektedir ki adsorban maddeler ile muamele edildikten sonra kullandığımız antikolinerjik ilâçların aktivitelerinde az veya çok, fakat signifikan bir tarzda azalma olmuştur. Bu hususda yegâne istisna adsorbanlardan kaolen ve bizmut karbonatın homatropinin aktivitesinde bir azalma husule getirmemiş olmasıdır. Müşahede ettiğimiz aktivite kaybının kalitatif olarak tespiti bu çalışmamızda yeterli olarak görülmüştür. Kantitatif tespitler başka metotlarla doğrudan doğruya miktar tayini esasına göre yapılabileceğinden, çalışma konusu dışında bırakılmıştır.

Cetvel 1. Adsorban maddelerin antikolinerjik ilâçların aktivitelerinde meydana getirdiği değişiklik

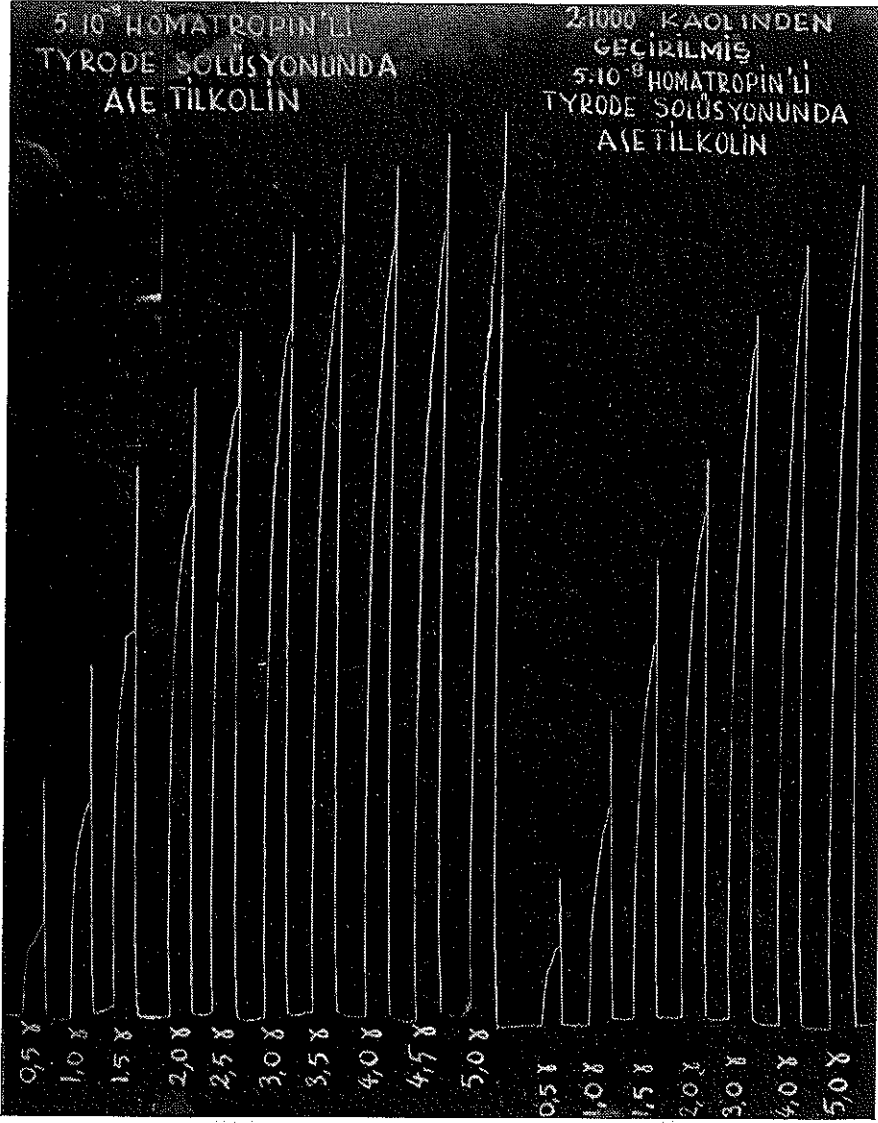
	Atropin	Homatropin	Metilhomatropin
Kaolen	azalma	değişme yok	azalma
Bismut Karbonat	azalma	değişme yok	azalma
Na-Al Silikat	azalma	azalma	azalma
D. A. S. K.	azalma	azalma	azalma
Aluminyum Hidroksit	azalma	azalma	azalma



Şekil 1. Bizmut karbonat ile muameleden sonra Atropin'in antikolinergic aktivitesinde husule gelen azalma.

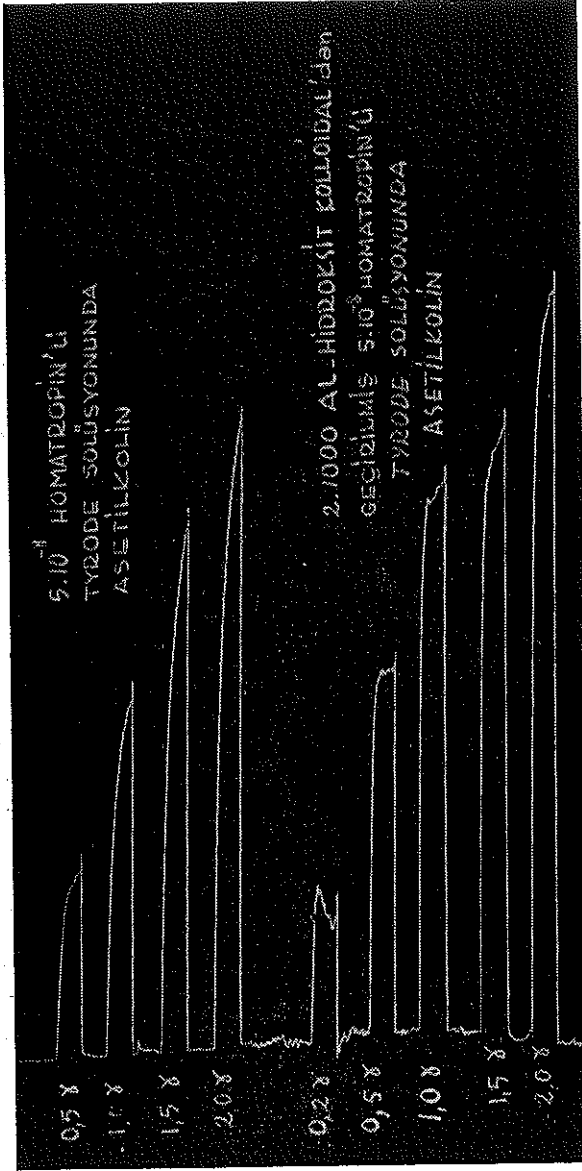


Şekil 2. Sodyum-alüminyum silikat ile muameleden sonra atropin'in antikolinerjik aktivitesinde husule gelen azalma.

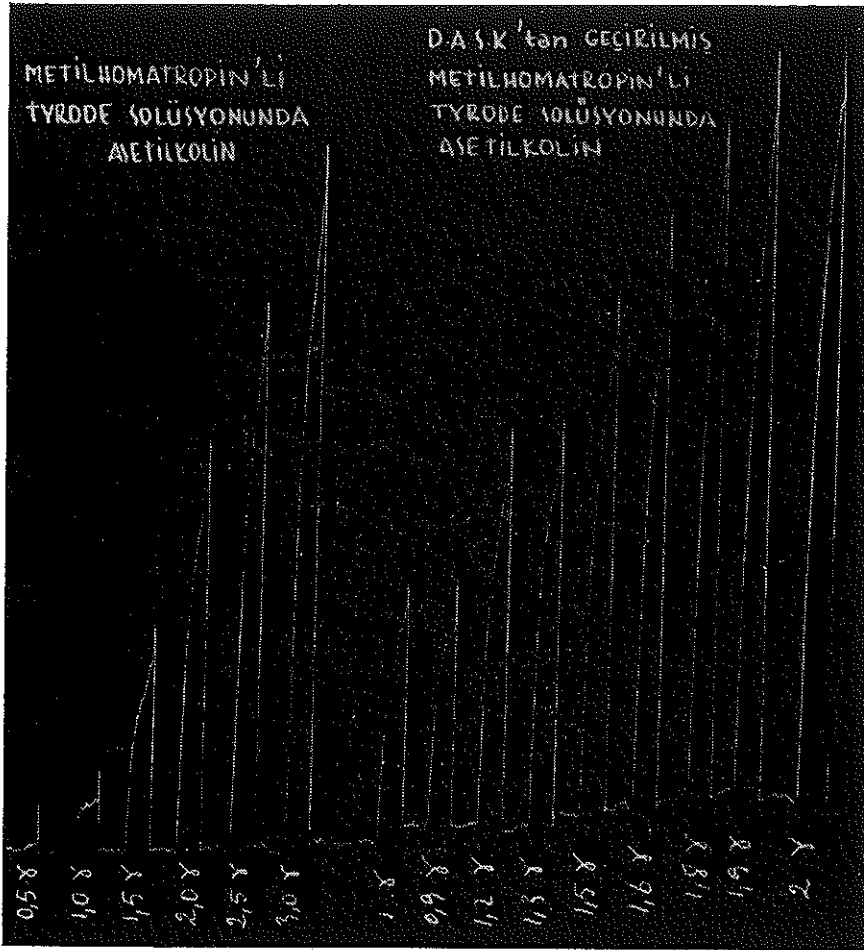


Şekil 3. Kaolen'in homatropin'in antikolinerjik aktivitesinde değişiklik husule getirmemesi.





Şekil 4. Alüminyum hidroksid ile muameleden sonra homatropin'in antikolinjerjik aktivitesinde husule gelen azalma.



Şekil 5. Dihidroksialüminyum sodyum karbonat ile muameleden sonra Metilhomatropin'in antikolinergik aktivitesinde husule gelen azalma.

## TARTIŞMA

Elde ettiğimiz neticelere göre, kısa bir süre bir arada bulunmakla dahi adsorban maddelerin antikolinergik ilaçların aktivitelerinin az veya çok azalmasına sebep olduğu bir vakıadır. Antikolinergik ilâcın aktivitesinin azalması adsorban maddenin sebep olacağı adsorbsiyon neticesi husule gelebileceği gibi, hidroliz vs. olaylarla ilâcın bünyesinde vâki olacak kimyevî değişikliklerden de ileri gelebilir. Ancak elde edilen neticenin terapötik bakımdan pratik bir önemi olabilir ki, bu da, antikolinergik ilâcı adsorban madde ile birlikte tek bir preparasyon halinde veya ayrı ayrı preparasyonlar halinde, fakat aynı anda hastaya vermenin, hastada ilâçtan beklenen tesirin tam olarak elde edilememesine ve dolayısıyla ilâcın tedavi kıymetinin düşmesine yol açabileceği hususudur. Bu durumda fizyolojik şartlar da, yani mide vasatı özellikleri de nazarı itibara alınarak elde edilecek aynı yöndeki neticeler, gerek farmasötik bakımdan tedavide kullanılan preparasyonlarda her iki ilâcın bir arada bulunacağı preparatların hazırlanmaması ve gerekse tedavi bakımından mide rahatsızlıklarında çok defa birlikte verilen bu iki ilâcın ayrı ayrı preparasyonlar halinde dahi olsa aynı anda verilmeyip muayyen zaman aralıkları ile verilmesi gibi önemli kararlara varılmasına yol açacaktır.

Kaolen ve bizmut karbonatın homatropinin aktivitesinde bir azalmaya sebep olmaması ise, bu antikolinergik ilâcın, kısa süre içinde kaolen ve bizmut karbonat tarafından adsorbe edilmediği gibi, bünyesinde de kimyevî bir değişiklik husule gelmediğini göstermektedir. Dolayısıyla pratikte hastaya ayrı preparasyonlar halinde, fakat aynı anda verilebilmek avantajına sahiptir. Ancak bu ilâçlar tek bir farmasötik preparasyon halinde hazırlanacak olursa, zaman faktörünün homatropinin aktivitesinin azalmasında oynayabileceği rol ayrıca tetkik konusu edilmesi icap eden bir noktadır.

Bu hususların dışında, adsorban ve antikolinergik ilaçları bir arada ihtiva eden preparasyonlarda zamanla husule gelebilecek aktivite kaybı, bu aktivite kaybına sebep olabilecek preparasyona ilâve edilen bağlayıcı maddeler vs. gibi ilâç hazırlamak tekniği ile ilgili özellikler ve buna benzer başka faktörler de, konu ile ilgili olarak gözönünde bulundurulması lâzım gelen hususlardır.

## Ö Z E T

Bu çalışmada adsorban maddelerin antikolinergik ilaçların aktiviteleri üzerine etkisi araştırıldı. Bu maksatla, izole kobay ileumunda asetilkolinin husule getirdiği kontraksiyonların amplitüdünde antikolinergik ilâcın adsorban madde ile muamele edilmeden evvel ve edildikten sonra meydana getirdiği değişiklikler mukayeseli olarak tespit edildi. Antikolinergik ilâç olarak atropin, homatropin ve metilhomatropin bromür, adsorban madde olarak da kaolen, bizmut subkarbonat, sodyum-alüminyum silikat, dihidroksialüminyum-sodyum karbonat ve alüminyum hidroksit kolloidal kullanıldı.

Netice olarak kaolen ve bizmut karbonatın yalnız homatropinin antikolinergik aktivitesinde bir değişikliğe sebep olmadığı, bunun haricinde, kullanılan adsorban maddelerin antikolinergik ilâçların aktivitelerini azalttığı müşahede edildi.

Antikolinergik aktivite kaybının adsorbsiyon veya kimyasal bünye değişikliğinden ileri gelebileceği belirtilerek, tedavide adsorban ve antikolinergik ilâçları birlikte kullanmanın, antikolinergik ilâcın terapötik değerini düşürebileceği kanaatine varıldı.

## SUMMARY

The effect of the gastric antacids on the activity of the anticholinergic agents was investigated. For this purpose, the contractile responses to acetylcholine of the isolated guinea pig's ileum were recorded, first under the influence of an anticholinergic agent alone and later after treatment with an antacid. The results were compared in view of the changes in the anticholinergic activity. Atropine, homatropine and methylhomatropine bromide were used as anticholinergic agents and kaolin, bismuth carbonate, sodium-aluminium silicate, dihydroxy aluminium sodium carbonate and aluminium hydroxide gel as antacids.

The results showed that all antacids used in the experiments reduced the activity of the anticholinergic drugs with the exception of kaolin and bismuth carbonate, which did not influence the activity of homatropine. The reduced anticholinergic activity suggested either

adsorption of the anticholinergic drug by antacid or change in the chemical structure by hydrolysis.

These findings lead us to believe in the therapeutical disadvantage which would result when giving antacid and anticholinergic drugs as a mixture in the same pharmaceutical preparation or as different preparations but simultaneously.

#### LİTERATÜR

1. Schloss, G., *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.*, **188**, 669 (1938). Ref. C. A. **33**, 5500 9 (1939).
2. Dey, H., Haar, H., *ibid.*, **203**, 188 (1944). Ref. C. A. **39**, 3879 9 (1945).
3. Heubner, W., Haas, E., *ibid.*, **204**, 375 (1947).
4. Scifter, J., Glassman, J. M., Begany, A. J., Gore, E. M., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **165**, 96 (1952). Ref. C. A. **46**, 7654 b (1952).
5. Grote, I. W., Woods, M., *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **42**, 319 (1953).
6. Kubo, F., Miyazaki, Y., Miyamoto, S., *Yakuzaiyaku*, **16**, 40 (1956). Ref. C. A. **51**, 8365 i (1957).
7. Ogakurayama, H., Aramori, I., Murata, T., Sato, N., Shibamoto, S., *Yakkyoku*, **7**, 1089 (1956). Ref. C. A. **51**, 7652 g (1957).
8. Blaug, S. M., Gross, M. R., *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, **54**, 289 (1965).
9. Evcim, N., Barr, M., *ibid.*, **44**, 570 (1955).
10. Barr, M., Arnista, E. S., *ibid.*, **46**, 486 (1957).
11. Güven, K. C., Hıncal, A., *Eczacılık Bülteni* **X**, 105-159 (1967).

(Redaksiyona verildiği tarih: 15 Ağustos 1967)