

## Dipyron'un kanda aranması

Sebâhattin Kalaycı (\*)

Dr. Faik Alp (\*\*)

### GİRİŞ

Dipyron Veteriner ve Beşeri tababette geniş şekilde kullanılan bir maddedir. Bilhassa son yıllarda tedavi maksadının dışında, özel tesirinden dolayı, at yarışlarında, yarış atlarına tatbik edilmektedir. Memleketimizde olduğu gibi, Amerika İngiltere, Fransa, gibi yerlerde kullanıldığına dair neşriyat yapılmaktadır.

Merkezi sinir sistemini tesirleri sonu analjezik, antipyretik düz kaslar üzerine tesirleri ile antispazmotik, teskin etme hassası ile sedativ bir ilâçtır. Heyacan giderici ve düz kasların kramplarını çözücü tesire sahip olduğundan koşudan önce atları, koşuya hazır bir hâle getirir. Dolaşım ve teneffüs sistemine fena bir tesiri olmadığından bu gaye için tehlikesizce kullanılabilir.

Çalışmamız, ilacın ,yarış atlarının koşu kabiliyeti üzerine tesiri dolayısıyla ,bu konu ile ilişkileri bulunan kişilere yardımcı olmak gayesiyle ele alınmıştır.

Dipyronun kanda aranması, enjeksiyondan itibaren, kanda ne süre bulunduğu bilinmesi zaruri hale gelmiştir.

### LİTERATÜR BİLGİ

Dipyron hakkında daha ziyade tedavi safhasında çalışmalar yapılmıştır.

(\*\*) Doping Lâb. Şefi.

(\*) Doping Lâb. Uzmanı.

ALP - KALAYCI (1) dipyronu ata adale içi vererek, kağıt kromatografi metodu uygulamak suretiyle, idrardan tesbit etmişlerdir. Ayrıca bu ilacın aynı gruptan olan antipyrin ve aminopyrinden, Rf değerleri, UV analiz araçlarıyla verdikleri reaksiyonlara göre, ayrılmasını ortaya koymuşlardır.

TEMİZER (6. dipyron ile nembutali uygun kesafette karıştırarak ,küçük hayvan operasyonlarında genel anestezi doğuran bir madde olarak başarı ile kullanmıştır.

LUNDQUIST (2) assendes kağıt kromatografi metodu uygulamak suretiyle, dipyronla aynı gruptan olan antipyrinin tanınması hususunda çalışmıştır. Kullandığı kağıt kromatogramlar değişik olup sadece saf maddenin araştırılmasını yapmıştır.

PETERSON (3) saf bazı maddeler için kağıt kromatografi metodunu ve direkt ekstraksiyon metodunu uygulamıştır. Değişik Ph. daki maddeler için ayrı inkişaf solüsyonları kullanmıştır.

STEWART -STOLMAN (5) muhelif Ph. özelliği gösteren maddelerin Rf değerlerini göstermiş ve araçlarla verdikleri reaksiyon neticelerini ortaya koymuştur.

IVOR SMITH (4) kağıt kromatografi metodunun genel hükümlerinden bahsetmiştir.

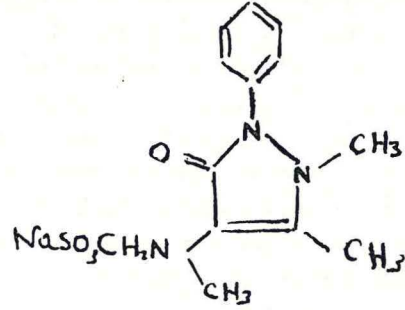
### **MATERYAT VE METOD**

Dipyron, antipyrin derivatları grubuna dahil, melubrin ve pyridona yakın phenyl -dimethyl prazolon - methylamino - 6 - methane sodium sulfanate terkipli bir ilaçtır.

Beyaz küçük kristaller halinde bulunan dipyron 1,5 kısım suda ve methanolde erir. Ethanolde zor erir. Suda eritilmiş solüsyonu nötr reaksiyon verir, zamanla sarımsı bir renk alır. Bu hususiyet ilacın fizyolojik tesirinin azaldığını ifade etmez. Tababette suda eritilmiş % 50 lik solüsyonu bulunur.

### SİNONİMLERİ

Novalgin  
Methapyrone  
Novemina  
Sulpyrin



phenyl-dimethylprazolone-methylamino-6-methane  
sodium sulfite

#### A) İlacın Ata Şıngası :

Dıpyronun tababette kullanılan % 50 lik solüsyonundan 20 ml. sıhhatli bir atın kası içerisine şıngı edıldı.

#### B) Kan Numunesının Alınması .

İlacın adele içerisine şıngasını müteakıp ilk 5 nci dakıkadan kanda ilk görünme anına kadar 8 - 10 - 12 - ve 15 nci dakıkalarda, kanda görüldükten sonra her saat başı, kan muntazam bir şekilde alındı.

Dıpyron kanda, ilk görünme anına göre azalmağa başladığı zaman da 15 er dakıkalık ara ile kan numunesi alındı. İlaç kanda kayboluncaya kadar, kan alma işlemine devam edildi.

#### C) Kan Numunesinden Serum Temini :

Kan numuneleri iyi serum vermesi için 37 derecede çalışan etüve kondu, çizıldı, etüvden çıkarıldıktan bir müddet sonra, oda derecesinde bırakıldı. Bulanık olan serum numuneleri santrofüj edildi. Böylece ekstraksiyon esnasında zuhuru muhtemel emülsiyonlar giderilmiş oldu.

#### D) Serum Numunelerinin Eriticilerle Ekstraksiyonu :

Serum numunelerinin Ph. sı 8 e ayar edildi. PETERSON (3) un tarif ettiği direkt ekstraksiyon metodu, laboratuvar şartlarına göre modifiye edilerek tatbik edildi. Bu metotta, numunelerin eriticilerle yıkanması eriticinin suyunun alınması ve uçurulması

tek bir aletle yapılmaktadır. Biz bu aleti kısımlara ayırmak suretiyle metodu tatbik ettik. Şö-yleki 100 Ml. lik büret içerisinde konulan kan serumu, ayar edilmiş bir separatörden muntazam damlalar halinde akan eritici (Kloroform + Methanol 8 : 2) ile yıkandı. Toplanan eriticinin suyu susuz sodium sülfala giderildikten sonra süzül-  
dü ve 60 derecelik su hamamı üzerinde ve hava tabancası yardımı ile 2 Ml. miktarında kalınacağa kadar kurutuldu .Bu eritici kalıntısı, mikrobüret, koni şeklinde santrofü tüpü, su bonoyosu ve hava tabancasından ibaret olan Mikro Uçurma Aletinde kuruluğa kadar uçuruldu.

#### **E) Kağıt Kromatografisi :**

- a) İşleme tabi tutulmamış Whatman I kağıdı,
- b) İnkişaf solüsyonu (N - Butanol, Asit Asetik Glasiyal, Dist. Su 12 : 3 : 5)
- c) Nötr camdan yapılmış tank.

Koni şeklindeki santrafuj tüpünün dibindeki eritici kalıntısı 0.1 Ml. miktarındaki metanolde eritilerek mikropipet yardımıyla kromatogramlara noktalandı, kurutuldu, yukarda gösterilen inkişaf solüsyonu içerisinde daldırıldı. 12 saat kadar tankın içerisinde bırakıldı.

Ayrıca dipyroneun uygun solüsyonları hazırlanarak kromatogramlara noktalandı, inkişaf solüsyonu içerisinde 12 saat bırakıldı. Böylece saf dipyrone maddesiyle idrardan elde edilmiş dipyroneun Rf değerleri. ultraviole analiz, ayraçlara karşı verdikleri reaksiyonlar bakımından, karşılaştırmak imkan dahiline girmiştir.

Her iki kromatogramlar Rf. değerleri, ultraviole analiz sonuçları, ayraçlara karşı vermiş oldukları reaksiyonlar Tablo: I de bütün ayrıntıları ile gösterilmiştir.

Deneme beş defa tekrar edilmek suretiyle neticeye varılmıştır.

#### **Münakaşa ve Karar**

Dipyrone maddesinin at kanındaki durumu, yaptığımız çalışma ile aydınlatılmıştır.

ALP - KALAYCI (1), aynı maddenin idrardaki durumunu inceleyerek, dipyroneun idrardan değişmeden atıldığını ve bu yolla aranmasının mümkün olabileceğini ortaya koymuşlardır. Çalışmamız ile

dipyron maddesinin kandada aranabileceği anlaşılmıştır. Ancak yukarıdaki araştırmacılar, idrardan çıkış ve kayboluş müddetlerini araştırmamışlardır.

Mesaimizde elde edilen sonuçlara göre, dipyron maddesinin injekte edilmesini müteakip ilk 8 - 10. dakikalarda kanda gözükmeğe başlamakta ve 13 - 14. saatler arasında kandan kaybolmak tadır. Bu durum ile dipyron maddesinin bu saatler içinde aranması halinde kanda tesbitinin mümkün olabileceği anlaşılmıştır. Ve tedavi gayesile kullanılması halinde tesir ilk 8 - 10. dakikalarda başlayacaktır.

TEMİZER (6), Köpekler üzerinde, yaptığı çalışmada damar içi, adale içi olarak maddenin verilmesi halinde tesirin 10 - 15. dakikada belirdiğini bildirmiştir. Bu netice bulduklarımızı teyit etmektedir.

Kanda kağıt kromatografisi metodunun uygulanmasında olumlu sonuç alınmıştır.

LİNDQUIET (2), kağıt kromatografist metoduyla dipyrondan başka diğer prozolon grubu ilaçları incelemiştir. Yaptığımız çalışma ile aynı gruptan olan dipiron içinde kağıt kromatografisinin başarı ile uygulanabileceği ortaya konmuştur.

PETERSONE (3), tarafından tavsiye edilen direk ekstraksiyon metodu mesaimizde dipyron içinde başarı ile kullanılmış olup, bilhassa kan gibi bir ortam için daha elverişli olabileceği anlaşılmıştır.

## Ö Z E T

Dipyron maddesinin sudaki % 50 lik solüsyonundan 20 Ml. miktarında ata adale içi olarak şırınga edilmiştir. Şırıngadan 8 - 10 dakika sonra ilaç kan serumunda tesbit edilmiştir. 13 ve 14 üncü saatlerde ilaca kan serumunda rastlanmamıştır.

## SUMMARY

A horse was injected with 50 per cent injectable solution of dipyrone in intramuscularly. Dipyrone was detected in the horse blood after injection 8 - 10 minutes, disappeared in the blood at 13 - 14 the hours of injection.

T A B L O : I

Kan Alma müddetleri	Rf. UV	TESBİT AYRAÇLARI						
		PPI	BCG	FC	PFC	PNA	LT	AGN
5 inci daki	0.65 —	—	—	—	—	—	—	—
8 inci dakika	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
10 uncu dakika	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
12 inci dakika	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
1 inci saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
4 üncü saat	» Ads.	+	+ c	+	+	+	+	+
8 inci saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
10 uncu saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
12 inci saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
12,15 inci saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
12,30 uncu saat	» Ads.	+	+	+	+	+	+	+
13 üncü saat	» Ads.	?	?	?	?	?	?	?
14 üncü saat	— —	—	—	—	—	—	—	—

- (+) Müsbet reaksiyon  
 (—) Menfi reaksiyon  
 (Ads.) U.V analizdeki adsorban leke  
 (?) Şüpheli reaksiyon  
 (Uv) Ultraviöle Analiz

## TESBİT AYRAÇLARI

- PP1 (1) Potassium Plâtin İodide :  
Plâtin Klorür % 5 10 ml.  
Potassium İodide % 5 10 ml.
- BCG (2) Bromocresol Green :  
Bromocresol green 0.04 gr.  
Ethanol 100 ml.
- FC (3) Demir (3) Klorür :  
Demir (3) klorür distile  
Sudaki % 5 solüsyon
- PEC (4) Potassium ferri Cyanür :  
Potassium ferri klorürün  
Distile sudaki % 5 solüsyonu
- PFFC (5) Potassium Ferri Cyanür - Demir (3) Klorür :  
Potassium Ferri Cyanür ve Demir (3) klorürün distile  
sudaki % 5 solüsyonlarıdır. Evvelâ potassium Ferri  
Cyanür paper Chromatogram üzerine serpilir ve kuru-  
tutulur. Sonra demir (3) klorür serpilerek renk tesbit  
edilir.
- PNA (6) Diazo Test :  
a) — 0,250 Gr. P. Nitroaniline 25 ml. N. HCL eritilir,  
ve 50 ml. ye Ethanol ile tamamlanır. 0,5 Gr. Sodium  
Nitrit ilave edilir.  
b) N. Alkolic Potassium mahlülü :  
Evelâ (a) solüsyonu paper chromatogramlar üzerine  
serpilir ve kurutulur. Sonra (b) solüsyonu paper chro-  
matogramlar üzerine serpmek renk tesbit edilir.
- LT (7) Ludy - Tenger :  
3 gr. Potassium İodide ve 500 Mgr. Bismuth Subcar-  
bonate 1,5 ml. Konsantre Hidrokolorik asit içerisinde  
eritilir ve distile su ile 50 ml. ye tamamlanır.
- AGN (8) Gümüş Nitrat : N. gümüş hitret solüsyonu.  
II - Paper Chromatografi İnkışaf mahlülü :  
N. Butonal 6 Kısım  
Asit Asetik glasiyal 1,5 Kısım  
Eau dist 2,5 Kısım

## LİTERATÜR

- 1 — ALP - KALAYCI (1963) paper Chromatography ile dipyroneun at idrarından tesbiti, antipyrine ve aminopyrinden tefriki, Etlik Veteriner Bakterioloji Ens. Dergisi Sayı: 2 pp 3-12
- 2 — LUNDQUIST (1962) Method of Forensic Science Vol: I, pp 313,172
- 3 — PETERSON (1964) Methods for collection and urine for dedection of drugs, 148-07 Hillside Avenue Newyork, U.S.A.
- 4 — SMITH (1960) Chromato graphic and electro phoretic Technigues William Heinemann, Medical books, London, Vol: Pp 18,24,27.
- 5 — STEWART-STOLMAN (1960) Toxicology Vol. I. Academic press London, pp. 547,570
- 6 — TEMİZER (1963) Carniror şirurjisinde Anestezi general ve Novalgine + Nembutal Kombinasyonu üzerinde araştırmalar, Ankara Üniversitesi Matbaası p. 83.