

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

284064

**İLAÇ ZEHİRLENMELERİNDE AKTİF KARBON'UN YARARLILIĞI
ÜZERİNE, İLAÇLAR ARASI ETKİLEŞMELERİN VE DİĞER
FAKTÖRLERİN YAPMIŞ OLDUĞU ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

ANALİTİK TOKSİKOLOJİ VE BROMATOLOJİ PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Ecz. AŞKIN İŞİMER

ANKARA - 1982

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**İLAÇ ZEHİRLENMELERİNDE AKTİF KARBON'UN YARARLILIĞI
ÜZERİNE, İLAÇLAR ARASI ETKİLEŞMELERİN VE DİĞER
FAKTÖRLERİN YAPMIŞ OLDUĞU ETKİLERİN ARAŞTIRILMASI**

ANALİTİK TOKSİKOLOJİ VE BROMATOLOJİ PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Ecz. AŞKIN İŞİMER

Rehber Öğretim Üyesi : Prof. Dr. SUNA DURU

ANKARA - 1982

Yanımda doktora yapmama olanak tanıyan, doktora süresince ilgi ve yakınlığını esirgemyen, yaptığım çalışmalarda beni yönlendiren, kıymetli hocam Sayın Prof.Dr. Suna DURU'ya şükran duygularımı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Bilgilerinden her zaman yararlandığım Sayın hocam Doç. Dr. Filiz HINCAL'a, komutanım ve hocam Sayın Uz. Dr. Ecz. Alb. Necati DİKMEN'e ayrıca teşekkür ederim.

Yapmış olduğum uygulamalara gönüllü olarak katılan değerli arkadaşlarıma ve çalışmalarımda bana yardımcı olan tüm dostlarıma bir kez daha teşekkür ediyorum.

II.2.4.1. Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı İçinde Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi.....	37
II.2.4.2. Sodyum Salisilatın Değişik Adsorbanlar Tarafından Adsorplanma Oranı.....	39
II.2.5. Değişik Adsorbanların Tavşan Kan Salisilat Düzeylerine Etkisi..	40
II.2.5.1. Tavşan Kanına İlave Edilen Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi.....	40
II.2.5.2. Değişik Adsorbanların Tavşanlarda Kan Salisilat Düzeylerine Etkisi.....	44
II.2.6. In Vitro Koşullarda Aktif Karbonun Adsorban Özelliği Üzerine Yoğurdun ve Sütün Etkisi.....	46
II.2.7. In Vitro Koşullarda Aktif Karbonun Adsorban Özelliği Üzerine Yoğurt ve Sütün Etkileri.....	47
II.2.7.1. İdrar İçerisine İlave Edilen Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi.....	47
II.2.7.1.1. Hidroliz Yapılmayan Yöntem İle Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi.....	48
II.2.7.1.2. Hidroliz Yapılan Yöntem İle Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi.....	50
II.2.7.1.3. In Vivo Koşullarda Yoğurt ve Sütün Aktif Karbonun Adsorban Özelliği Üzerine Etkileri.....	52
II.2.8. Yapay Mide Sıvısında Sodyum Salisilatın Yanında Bulunan Diğer İlaçların Salisilatın Aktif Karbon Tarafından Adsorplanma Düzeylerindeki Etkileşmeleri.....	53
II.2.8.1. Ön Çalışma.....	53
II.2.8.2. In Vitro Koşullarda Klarfeniramin ve Izoniazidin Sodyum Salisilat İle Adsorpsiyon Düzeylerindeki Etkileşmeleri.....	54
III. BULGULAR.....	55
III.1. Değişik Adsorbanların Adsorpsiyon Güçlerinin Saptanması İçin Yapılan Ön Deneylerden Elde Edilen Bulgular.....	55
III.2. Deneylerde Kullanılan Adsorban Maddelerin Partikül Büyüklüklerine Ait Bulgular.....	55
III.3. Sodyum Salisilatın Değişik Adsorbanlar Tarafından Adsorplanma Oranlarına Ait Bulgular.....	56
III.4. In Vivo Koşullarda Değişik Adsorbanların Tavşanlarda Kan Salisilat Düzeylerine Etkileri İle İlgili Bulgular.....	59
III.5. In Vitro Koşullarda Aktif Karbonun Adsorpsiyon Gücü Üzerinde Süt ve Yoğurdun Etkileri.....	62
III.6. In Vivo Koşullarda Aktif Karbonun Adsorpsiyon Gücü Üzerine Etkileri ve Bunlar İle İlgili Bulgular.....	63
III.7. Yapay Mide Sıvısı İçinde Sodyum Salisilat Yanında Bulunan Diğer İlaçların, Adsorpsiyon Düzeylerine Etkileşmelerine Ait Bulgular.	73
IV. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	78
ÖZET-Türkçe.....	91
ÖZET-Yabancı Dilde.....	93
EKLER.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	111

GİRİŞ ve AMAÇ

Eskiden beri bilinen ve herşeyin fazlası zarardır diye tanımlanan bir kavram vardır. Bu kavramın doğruluğu tartışılabilir. Yalnız bilinen bir gerçek vardır ki, o da gerek tedavi amacıyla, gerek intihar amacıyla alınan bir ilacın normal tedavi dozunun fazlasının canlı için zararlı olacağıdır.

Akut ilaç zehirlenmesi olarak tanımlanan bu durum, ilacın yetişkinlerde genellikle intihar amacıyla, çocuklarda ise kazaen alınması sonucu oluşmaktadır. Bu tip zehirlenmelerin tedavisinde birçok yaklaşım vardır. Bu yaklaşımlardan biri de adsorban olarak kullanılan Aktif Karbondur.

Aktif karbon, günümüzden 15-20 yıl önce çeşitli ilaç ve kimyasal maddeler ile oluşan zehirlenmelerde yaygın bir kullanım alanı bulmuş, fakat sonradan unutulmuştur. Son yıllarda yapılan in vitro deneyler ile insan, tavşan, sıçan ve diğer hayvanlar üzerinde yapılan in vivo deneyler, bu maddenin analjezik ve antipiretikleri, sedatif ve hipnotikleri, trisiklik antidepresanları, kalp glikozitleri gibi birçok ilacı, bazı organik solventleri ve kimyasal maddeleri güçlü bir şekilde adsorbe ettiğini ve bu maddelerin sistemik absorpsiyonlarını azalttığını göstermiştir⁽¹⁾. Bir deyişle yeniden keşfedilmiştir.

Bu çalışma, organizma için toksik bir etkisi olmadığı söylenebi-
len⁽¹⁾ aktif karbonun adsorban özelliğini etkileyebilecek çeşitli et-
kenlerin, etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Bilindiği gibi yurdumuzda süt ve özellikle yoğurt, zehirlenme ol-
gularında sıklıkla kullanılan maddelerdir. Yaptığımız in vitro ve in vi-
vo araştırmalarda, bu maddelerin aktif karbonun yararlılığı üzerine olan
etkilerini ve alımını kolaylaştırıp, kolaylaştırmadığını araştırdık.

Yine mangal kömürü ve yanmış ekmeğin adsorpsiyon güçleri ile,
ortamda birden fazla ilaç bulunduğu zaman, bu ilaçların adsorpsiyon dü-
zeylerinde meydana getirebileceği etkileşmeler, çalışmamızın diğer bir
yönünü oluşturmuştur.

Amaca yönelik olarak yapılan bu çalışmaların ve sonuçlarının, in-
san sağlığı ve özellikle akut zehirlenmelerde hayat kurtarma yönünden
yararlı olabileceği düşünülmüştür.

I. GENEL B İ L G İ L E R

I.1. Akut İ laç Zehirlenmeleri:

Kazai veya istemli olarak oluşan ilaç zehirlenmeleri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Akut ilaç zehirlenmeleri, bu maddelerin normal tedavi dozlarının çok üzerinde, bir defada ve genellikle ağız yoluyla alınması sonucu oluşmaktadır.

Kazai zehirlenmeler genellikle küçük çocukların bilinçsiz olarak ilaç almaları sonucu meydana gelmektedir. Bilerek hayatına son vermek amacıyla, kendisini zehirlenme olayları tüm toplumlarda ve bir toplumun her düzeydeki fertleri arasında görülebilmektedir. Bu olaylarda kişisel ve toplumsal pek çok etken rol oynamaktadır.

Yapılan araştırma ve istatistiksel veriler bu olguların her gün arttığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde zehirlenme sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber 1976 yılında zehir kontrol merkezlerinde yaklaşık 150.000 vaka kaydedilmiştir. Bu sayının gerçekte 10 katı daha fazla olabileceği mümkün görülmektedir. 1976 yılında yapılan bu araştırmada kaydedilen 4.000 ölüm olgusunun 2839 unu, ilaçlardan kaynaklanan zehirlenmeler oluşturmaktadır⁽²⁾.

Zehirlenmelerin büyük bir çoğunluğu , analjezikler, sedatif ve hipnotikler ile meydana gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki zehirlenme olgularının yılda yaklaşık 365.000 olduğu Hayden ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir⁽¹⁾.

1969 yılında Omaka ve Nebraska kentlerinde yapılan istatistiksel araştırmalarda çocuklarda görölen akut zehirlenmelerin öncelikle boyalarla ve aspirin ile meydana geldiği saptanmıştır⁽³⁾. Yine aynı ölkede yılda ortalama 500 bin ilâ 2 milyon çocuğun zehirlendiği ve bunlardan yaklaşık 500 ünün öldüğü bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastalıkları Kliniğinde, 1969-1973 yılları arasında başvuran 3217 vakanın % 15 ini zehirlenmeler oluşturmaktadır. Bu zehirlenmelerin % 15'i optalidon ve aspirin % 12'si barbitürat ve trankilizan ilaçlarla meydana gelmiştir⁽⁵⁾.

1979 yılında yine Hacettepe Üniversitesi Çocuk Acil Polikliniğinde yapılan bir çalışmada toplam 692 başvuru değerlendirilmiş, bu vakaların % 44 ünü zehirlenmeler oluşturmuştur. Zehirlenmelerin % 17 sinde aspirin % 18 inde optalidon, % 26 sında S.S.S. depresanları ve trankilizanların kullanıldığı saptanmıştır⁽⁶⁾.

Göhlhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Çocuk Kliniği Acil Servisine 1969-1972 yılları arasında başvuran 186 zehirlenme olgusunun %7.2 sini aspirin, % 8.4 ünü barbitürat, %9.2 sini de trankilizanlar ile meydana gelen zehirlenmeler oluşturmaktadır⁽⁷⁾.

1969-1980 yılları arasında GATA Acil Servis ve Kliniklerine başvuran ilaç zehirlenme vakaları değerlendirilmiş, vaka sayısı 245 olarak saptanmıştır. Bu olgulardan alınan ve GATA Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsünde analizi yapılan 175 adet biyolojik örneğin büyük bir çoğunluğunda barbitüratlar, sonra analjezik ve antipiretik ilaçlar saptanmıştır. Göröldüğü gibi ölkemizde akut ilaç zehirlenmelerinin çoğu sedatif ve hipnotikler, sonra analjezikler ve genellikle salisilatlar ile meydana gelmektedir.

I.1.1. Akut ilaç Zehirlenmelerinin Önlenmesi ve Tedavisi:

Ülkemizdeki akut ilaç zehirlenmelerine, ilaçların çoğunun reçetesiz olarak satılmalarının büyük katkısı olduğu şüphesizdir. Sağlık Bakanlığının bazı ilaçların reçete ile satılmaları hakkında aldığı son önlemler yerinde ve olumlu bir karar olarak nitelendirilebilir.

Büyüklerin evdeki ilaçları ve kimyasal maddeleri ortalıkta bırakmamaları, kilitli bir yerde saklamaları, çocuklarda görülen akut ilaç zehirlenmelerini büyük ölçüde azaltacaktır⁽⁸⁾.

Akut zehirlenmelerdeki tedavi ilkeleri aşağıdaki şekilde belirlenebilir⁽⁹⁾.

1. Absorpsiyonun engellenmesi.
2. Sistemik antidotla tedavi.
3. Absorbe edilmiş ilacın eliminasyonunun hızlandırılması.
4. Semptomatik veya destekleyici tedavinin uygulanması.

Absorpsiyonun engellenmesi, yaptığımız araştırmanın temelini oluşturmaktadır. Çeşitli nedenlerle oluşan akut ilaç zehirlenmelerinin klinik tedavisinin başlangıcında ilk yaklaşım, midenin boşaltılmasıdır⁽¹⁰⁾.

Mide içeriğinin boşaltılması iki yöntemle yapılmaktadır;

a- Kusturma, b- Gastrik lavaaj

a- Kusturma: Farenksin mekanik bir şekilde uyarılması veya emetiklerin kullanılmasıyla sağlanmaktadır⁽¹¹⁾.

Mekanik olarak, örneğin, parmağın farenkse bastırılması, bulantı, öğürme ve kusmaya neden olmaktadır. İlk bakışta bu uygulamanın en uygun bir yöntem olduğu düşünülebilir. Çünkü, herhangi bir ilaç veya başka bir madde verme gereksinimi olmayıp evlerde kolayca uygulanabilir. Bununla beraber yapılan araştırmalarda, dışarı çıkarılan mide içeriğinin miktarı ve

hastaların bu uygulamayı kabullenme oranları düşük bulunmuştur^(10,12,13)

Kusturmada diğer bir yaklaşım ağızdan ve parenteral yolla verilen ilaç ve kimyasal maddelerdir.

Ağızdan kusturucu ajan olarak bakır sülfat, çinko sülfat, antimon ve potasyum tartarat, tuzlu su ve hardal tozu gibi maddeler kullanılmışsa da, bu maddelerin etkinliğinin az olması⁽¹³⁾, bazı toksik⁽¹¹⁾, hatta ölümlere⁽¹⁴⁾ sonuçlanan olgulara neden olması kullanımlarını sınırlı kılmıştır.

En etkin kusturma araçlarından biri de ipeka şurubunun içirilmesi-⁽⁹⁾ dir. İpeka şurubu sefhalin ve emetin gibi birçok alkaloidleri içerir. Bu iki alkaloid, midede oluşturduğu tahriş⁽¹⁵⁾ ve absorplanan sınırlı miktarlarının medullanın postrema bölgesi içindeki kemoreseptör trigger zon'u uyarması sonucu kusmaya neden olur⁽¹⁶⁾.

Şurubun alınmasını takip eden ilk 20 dakika içinde genellikle kusma meydana gelmektedir⁽¹⁷⁾. Alımının kolay olması ve evde uygulanabilmesi bir avantaj olarak gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Toksik maddenin alınımı 4 saati geçmiş ise ipeka şurubunun kullanımı genellikle önerilmez. Fakat trisiklik antidepresanlar gibi yavaş absorbe olan ilaçlar veya peristaltik hareketleri yavaşlatan opiatların alınımında daha geç olarak da kullanılabilir⁽¹⁵⁾.

İpeka şurubunun bu etkinliği yanında, bazı olumsuz yönleri belirtilmiştir. Ürneğin aşırı dozda verildiğinde, ciddi toksik etkilere, hatta ölümlere neden olabilmektedir⁽¹⁹⁾.

Her ne kadar klorpromazin gibi antiemetik ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde etkisiz olduğu bildirilmişse de yapılan bir araştırmada ipeka şurubunun etkisinin bu ilaçlarla değiştirilmediği görülmüştür⁽²⁰⁾.

Etkisi çok çabuk gelişen zehirler alındığında ya da hasta ipeka şu-

rubu verilmesine karşı güçlük çıkardığı takdirde, cilt altına 0.1 mg/kg dozunda diğer bir kusturucu ajan, apomorfin hidroklorür zerki yapılır⁽⁹⁾.

Yapılan çalışmalarda apomorfinin kusturucu etkisinin, ipeka şurubuna oranla çok daha kısa bir süre içinde olduğu saptanmıştır⁽²¹⁾.

Apomorfinin bu üstünlüğüne rağmen narkotik analjezikler ve uyku ilaçları gibi S.S.S. ni deprese eden ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde kullanılmaları sakıncalıdır. Kendisinin depresan etkisinin zehirlenme etkenininkine ilave edilip depresyonun artma tehlikesi vardır⁽⁹⁾. Yine fenotiazinler gibi antiemetik ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde etkisiz olup, depresyonlara ve kalpde ritim bozukluklarına neden olmaktadır⁽²²⁾.

Apomorfin verildiğinde bazen arkası kesilmeyen kusmalar olabilir. Bunu ortadan kaldırmak için nalorfan veya naloksan gibi bir narkotik analjezik antagonisti zerketmek gerekir. Zehirlenmelerde özel durumlar hariç tutulursa kusturucu olarak ipeka şurubu apomorfin zerkine tercih edilir⁽⁹⁾. Daha etkin yöntemler bulununcaya kadar evlerde ilk yardım aracı olarak ipeka şurubunun bulundurulması uygundur⁽²¹⁾.

Hasta bilinçsizce, konvülsiyon veya konvülsiyon tehdidi varsa, krozif zehirler alınmışsa, gazyağı benzin gibi solunum yollarına kolayca kaçabilen sıvı hidrokarbonlar içirilmişse kusturma önerilmez⁽⁹⁾.

d. Gastrik lavaj: Bu yöntemin bazı sakıncalı yönleri vardır. Örneğin travmatik bir uygulamadır. Akut salisilat alınmasını takip eden tedavide mide içeriği kusturmaya oranla daha az dışarı çıkarılabilmıştır⁽²⁴⁾. Yine yıkama esnasında, mide içeriği verilen suyun basıncı altında pilordan duedenuma itilebilir⁽⁹⁾. Yapılan bir araştırmada 20 ml ipeka şurubu yaklaşık 19 dakika içinde kusma meydana getirmiştir⁽²⁵⁾. Gastrik lavaj uygulamasında bu süre uzayabilir.

Yüksek doz ilaç zehirlenmesinde su ile oral dilüsyonun bir ilk yardım tedavisi olacağı düşünülmüştür. İlacın fazla miktarda dilüsyonunun,

absorpsiyonunu geciktireceği fikrine inanılmıştır. Yapılan bir araştırmada oral dilüsyonun aksine, barbitüratlar ve kinin gibi bazı ilaçların absorpsiyonunu hızlandırdığını, aspirinin absorpsiyonunda da belirgin bir etki meydana getirmediği saptanmıştır⁽²⁶⁾.

Diğer bir araştırmacı da su veya süt ile oral dilüsyonun ilaçların absorpsiyonunu etkilemeyeceğini, bu uygulamanın ancak korozif maddelerle oluşan zehirlenmelerde etkili olabileceğini ileri sürmüştür⁽²⁷⁾.

Akut ilaç zehirlenmesinin tedavisindeki daha iyi bir yaklaşım, yeniden keşfedilen aktif karbonun kullanımudur.

I.2. Aktif Karbon

I.2.1. Terimler:

Literatür ve başvuru kitaplarının kullandıkları terimler farklılık göstermektedir.

Kullanılan terimler başlıca şunlardır;

"Aktive edilmiş kömür"(Activated Charcoal), "Aktive edilmiş karbon"(Activated Carbon), "Aktif Karbon"(Active Carbon). Örneğin Türk Farmakopesi⁽²⁸⁾ "Medisinal kömür" terimini kullanmaktadır. Biz çalışmalarımızda dile uygunluğu nedeniyle "Aktif Karbon" terimini kullandık.

I.2.2. Aktif Karbonun Üretimi:

Birçok araştırmacı tıbbi amaçlarla kullandıkları aktif karbonun üretimi hakkında yeterli bilgiye sahip değildir.

Aktif karbon, odun, hindistan cevizi, şeker, pirinç nişastası, kağıt veya çeşitli bitkisel kaynaklı organik materyalin karbonlaştırılması, sonra değişik gazlarla aktive edilmesi sonucu elde edilir⁽³⁰⁾.

İlk aşamada kaynak materyali havasız bir ortamda 600-900°C arasında ısıtılır. Bazen sınırlı oranlarda hava verilerek hafifçe yanması sağlanır.

Bu uygulamada nadiren konsantre çinko klorür solüsyonu karışıma ilave edilerek, fırında 600-700°C de önce kurutulur sonra karbonlaştırılır. Çinko tuzları üründen dilüe asitler ve suyla yıkanarak uzaklaştırılır.

İkinci aşama bu karbonlaşmış materyalin aktivasyonudur. Aktivasyon 600-900°C de materyal içinden su buharı ile hava ve nadiren CO₂ gazı geçirilerek sağlanır. Aktivasyon süresinin uzunluğu ürünün adsorpsiyon yeteneğini arttırır.

I.2.3. Aktif Karbonun Özellikleri:

Farmakopeler, aktif karbonu, fizik olarak siyah, ince, kokusuz tatsız, içerisinde sülfat, klorür, ağır metaller gibi belirli sınırlar haricinde madde içermeyen ve yakmakla kalan artık %4 den fazla değildir (28,29) diye tanımlamaktadırlar .

I.2.4. Aktif Karbonlar Arasındaki Fark:

Elde edilen ürünün kaynağına ve üretim şekline göre çeşitli aktif karbonlar arasında adsorpsiyon yönünden farklılıklar olduğu saptanmıştır. Yapay mide ve barsak sıvıları içinde dört ayrı marka aktif karbonun, üç asidik ve 3 bazik özellik gösteren 6 ilaç üzerindeki adsorpsiyon güçleri arasında farklılıklar olduğu görülmüştür. Kullanılan aktif karbonlar arasında en etkili olarak Norit DAB VI. olduğu saptanmıştır. Diğer aktif karbonlardan Norit-A %5, Merck %10 ve BDH marka aktif karbon %50 den daha az etki göstermiştir (30) .

Striknin , pentobarbital, aspirin ve kloranfeniramin ile yapılan in vitro ve in vivo deneyler sonucunda, Darco G-60 marka aktif karbon, diğer 3 aktif karbona oranla daha düşük adsorpsiyon yüzdesi göstermiştir (31) .

Piyasaya henüz sürülmemiş ve Amoco Corporation (Naperville Illinois)

Şirketi tarafından üretilen Amoco PX-21 marka aktif karbonun, Norit-A ya oranla daha güçlü adsorpsiyon özelliği gösterdiği saptanmıştır (32).

Vakumla kapatılmış 10 g'lık paketler halinde İngiltere'de piyasaya sürülmüş olan medicoal adlı aktif karbonun, in vitro koşullarda amitriptilin ve nortriptilinin'de adsorpsiyonunda dört kez daha güçlü olduğu görülmüştür (33).

I.2.5. Toz ve Tablet Halindeki Aktif Karbonun Karşılaştırılması:

Toz ve tablet şekline sokulmuş aktif karbonlar arasında adsorpsiyon yönünden farklılıklar bulunmuştur. 0.5 g toz ve 0.33 g aktif karbon içeren 3 tablet (1 g) 0.1N HCl ortamında 125 mg fenilpropanolamin ile ayrı ayrı teste tabi tutulduğunda, tablet şeklinin yarı yarıya daha az adsorpsiyon gösterdiği saptanmıştır. In vivo yapılan deneylerde de toz halindeki aktif karbon % 73 adsorpsiyon sağlarken, tablette bu oran % 48 olarak bulunmuştur (34).

I.2.6. Aktif Karbonun Kullanım Dozu:

Yapılan araştırmalarda uygulanan yöntem ve vakanın özelliğine göre farklı bulgular elde edilmiş ve farklı kullanım dozları önerilmiştir. Sıçanlar üzerinde, sodyum pentobarbital, klorokin fosfat ve izoniazid ile yapılan deneylerde hayvanlara verilen dozun 1,2,4 ve 8 katı aktif karbon uygulandığında en yararlı dozun 8:1 oranı olduğu belirtilmiştir (35).

Yapılan çalışmalar küçük dozlarda kullanılan aktif karbonun etkisiz olduğunu göstermiştir. Konu ile ilgili olarak insanlar üzerinde aspirin ile yapılan araştırmada 1.9:1 oranında kullanılan aktif karbonun aspirinin absorpsiyonu üzerinde küçük bir etki gösterdiği görülmüştür (36). Benzer bir sonuç da, glutetimid ile köpekler üzerinde yapılan bir araştırmada

gösterilmiştir. 1.7:1 oranında verilen aktif karbonun, glutetimid'in adsorpsiyonunda etkisiz olduğu bildirilmiştir⁽³⁷⁾. Bu çalışmalar sonunda aktif karbon uygulamasında 10:1 oranının en emniyetli ve etkin bir doz olacağı belirtilmiştir.

Mide barsak sistemi içinde yiyecek bulunması aktif karbonun adsorpsiyon gücünü azaltmaktadır. Aç karnına 1 g aspirin ve arkasından 10 g aktif karbon verilen şahısların idrarında % 62.6 oranında aspirin geri elde edilirken bu oran tok karnına ilaç ve aktif karbon alanlarda %75.9 olarak bulunmuştur⁽³⁸⁾. Bu çalışmalarda, besin maddelerinin ilaç ile aktif karbonun temasını azalttığı ve yine besinlerin parçalanma ürünlerinin aktif karbon üzerinde adsorplanmak için ilaç ile yarışmaya girdiği ileri sürülmüştür.

Her ne kadar alınan ilacın dozuna göre 10:1 oranında aktif karbon kullanılması uygun görülmüşse de, zehirlenmede alınan ilaç miktarı bilinmediğinden hastaya ne kadar aktif karbon verilmesinin yararlı olacağı konusu tartışılmıştır. Bu nedenle birçok araştırmacı değişik önerilerde bulunmuşlardır. Dordoni ve arkadaşları⁽³⁹⁾ 50 g aktif karbon önerirken, Levy ve Gwilt⁽⁴⁰⁾ 30-50 g, Levy ve Houston⁽⁴¹⁾ sonradan 50-100 g, Hayden ve Comstock⁽¹⁾ da bu dozun 100 g dan az olmaması fikrini savunmuşlardır. Corby ve Decker⁽⁴²⁾. Aktif karbonun zararsız bir madde olmasına rağmen verilebilecek en yüksek dozun, şahısların kabullenebileceği doz olacağını ve pratik olarak verilebilen dozun maksimum doz olacağını ileri sürmüştür.

Tekrarlanan dozlarda aktif karbon verilmesinin, başlangıç dozunda elde edilen sonuçlarla tekrarlanan dozlar arasında, adsorpsiyonun azalması yönünden, belirgin bir azalma meydana getirmediği görülmüştür. Glutetimid

ve barbital ile köpekler üzerinde yapılan araştırmalarda, belirli zaman aralıkları ile tekrarlanan aktif karbon dozlarının başlangıçtaki tek doz aktif karbon verilmesi ile elde edilen sonuçlardan daha fazla etkili olmadığı gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Bununla beraber enterohepatik dolaşıma giren, örneğın trisiklik antidepresan ilaçlarda, bu uygulamanın yararlı olduğu görölmüştür⁽⁴³⁾.

I.2.7. Aktif Karbonu Geç Kullanmanın Etkisi:

Bir ilaç veya zehirin alınması ile aktif karbonun kullanılması arasında zaman ile ilişkili iki önemli faktör vardır. Bunlar gecikme süresi ve ilacın absorpsiyon hızıdır. İlacın absorpsiyon hızı, sindirim sistemi içindeki besin maddelerinin miktarı ile ilişkili olduğu kadar, ilaç veya zehirin sindirim sistemi sıvılarındaki çözünürlüğü, ilaç ve zehirin mide boşalma hızına ve motilitesine etkisi, ayrıca ilacın veya zehirin dozaj şekli ile bağıntılıdır. Genelde aktif karbon mümkün olan en kısa zamanda alınmalıdır. Birçok araştırmacı bu süreyi 30 dakika olarak kabul etmekte, bundan sonra aktif karbonun etkisinin azalacağını belirtmektedir. Levy ve Tsuchiya⁽³⁸⁾, yukarıdaki görüşlere göre yaptıkları çalışmalarda, uzun etkili veya geç salınan dozaj formunda aspirin alan kimselere, 2-3 saat sonra bile verilen aktif karbonun etkili olduğunu, buna karşın, solüsyon içinde aspirin alanlara, 1-2 saat sonra aktif karbon verildiğinde adsorpsiyon etkisinde önemli azalmalar olduğunu belirtmişlerdir.

Sıçanlar üzerinde sodyum salisilat ile yapılan başka bir çalışmada, 30 dakika sonra verilen aktif karbonun oldukça etkili, 60. dakikada az olmamakla beraber etkili, 120. dakikadan sonra verilen aktif karbonun ise etkisiz olduğu görölmüştür⁽³⁰⁾.

(44)
Fiser ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları araştırmada, 30 dakika sonra verilen aktif karbonun, sekobarbital, fenobarbital ve glutetimidin kan düzeylerini sırasıyla % 53, % 56 ve % 74 oranında düşürdüğünü saptamışlardır. Aynı araştırmada bir saat sonra verilen aktif karbonun kan sekobarbital düzeylerinde çok ufak bir etki gösterdiğini, bunun nedenini de sekobarbitalin çok çabuk absorbe olmasına bağlamışlardır.

(39)
Dordoni ve arkadaşları aktif karbon ve kolistiramin rezininin hemen verilmesi halinde asetaminofenin biyoyararlılığını sırasıyla % 63 ve % 62, bu iki adsorbanın, ilacın alınımından bir saat sonra verilmesi halinde sadece % 23 ve % 16 oranlarında azalttığını saptamışlardır. Benzer sonuçlar Levy ve Houston (41), Chin ve arkadaşları (37) tarafından da bulunmuştur.

Gerçekte değişik ilaçlar aktif karbonun geç verilmesinden, değişik oranlarda etkilenmektedirler. Örneğin oral yolla 0.5 g difenilhidantoin ve 1 g aspirin alınımından hemen sonra verilen 50 g aktif karbon, kontrol değerlerine göre bu üç ilacın sistemik absorpsiyonunu sırasıyla % 98, % 98 ve % 70 oranında azaltmaktadır. Aktif karbon bir saat sonra alındığında bu azalma difoksün için % 40, difenilhidantoin için % 80, aspirin için % 10 olarak saptanmıştır.

Görüldüğü gibi aktif karbonun geç alınması difenilhidantoin adsorpsiyonunda çok küçük bir etki oluştururken, aspirinin adsorpsiyonunda oldukça büyük bir etki göstermiştir. Bu durum, difenilhidantoinin vücut tarafından yavaş, aspirinin ise oldukça hızlı bir şekilde absorplanmasına bağlanmıştır (45).

Enterohepatik dolaşıma giren glutetimid, bazı kardiak glikozidler ve trisiklik antidepresanlarla oluşan zehirlenmeler, aktif karbonun geç

veya tekrarlanan dozlarda verilmesi ile etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Örneğin intravenöz yolla verilen ve bir kardiyak glikozid olan metil prosillaridinin serum düzeyleri günde 3 defa aktif karbon verildiğinde devamlı ve etkili bir düşüş göstermiştir⁽⁴⁶⁾.

Cromeve arkadaşları⁽⁴³⁾ ve bir yıl sonra Dawling ve arkadaşları⁽³³⁾, nortriptilin üzerinde yaptıkları araştırmalarda 30 dakika, 2 ve 4 saat sonra verilen 10 g aktif karbonun ilacın biyoyararlılığını sırasıyla % 74, % 38 ve % 13 azalttığını bildirmişlerdir.

I.2.8. İlaç-Aktif Karbon Kompleksinin Stabilitesi:

Her ne kadar aktif karbonun ilacın adsorplanması ile oluşturduğu kompleks, büyük bir stabilite göstermekteyse de, Chin ve arkadaşları⁽³⁷⁾ yaptıkları çalışmada, bu kompleksten ilacın bir miktar salıverildiğini belirtmişlerdir. Yine Tsuchiya ve Levy⁽⁴⁷⁾ % 99 adsorpsiyon sağlanmış aspirin-aktif karbon kompleksini deneklere verdiklerinde, bunların idrarlarında % 61 e varan oranlarda aspirin saptamışlardır. Benzer bir çalışmada, dezipramin ve imipraminin aktif karbon tarafından adsorplanmış kompleksleri sıçanlara verildiğinde hayvanların çeşitli dokularında bu ilaçlar önemli miktarlarda saptanmıştır. Bu durum kompleksden ilacın dezorpsiyona uğradığı fikrini ortaya koymaktadır⁽⁴⁸⁾.

I.2.9. Aktif Karbonun Toksisitesi:

Aktif karbonun ağızdan alınmasında, deri ile temasında ve inhalasyonunda zararsız olduğu bildirilmektedir.

4 Ay süre ile hergün 20-25 g aktif karbon verilen üremili hastalarda bu madde herhangi bir yan etki göstermemiştir. Bazı hastalarda görülen iştah kaybı, kusma ve bulantı bir toksik etki olarak değerlendirilmemiştir⁽⁴⁹⁾.

Günde 35 g ve iki ay süre ile aktif karbon alan altı yetişkin hastada benzer bir uygulama yapılmış ve bütün hastalar bu tedaviyi herhangi bir zorluk çıkarmadan kabul etmişler, ayrıca bu hastalarda iştahsızlık, bulantı gibi herhangi bir belirti gözlenmemiştir⁽⁵⁰⁾.

Aktif karbon üretiminde çalışan işçilerin radiografik tetkiklerinde % 9.6 oranında pnömokoniozis görülmüşse de, popülasyonda bu oranın çok düşük olduğu, solunum yollarında görülen diğer bulguların da önemsiz olduğu belirtilmiştir⁽⁵¹⁾.

I.2.10. Aktif Karbonun Yararlılığı Üzerine Alınımını Kolaylaştırmak Amacıyla Hazırlanmış, Değişik Formülasyonların Etkisi:

Özellikle çocuklardaki zehirlenme olgularında, etkili miktarlarda aktif karbon verilmesindeki zorluklar bilinmektedir^(52,53). Ancak bu görüşe Calvert ve arkadaşları⁽⁵⁴⁾ karşı çıkmışlar ve 50 çocuk üzerinde yaptıkları araştırmada % 86 sının, aktif karbon karışımının tamama yakınıni içtiklerini bildirmişlerdir.

Aktif karbonun alınımını kolaylaştırmak amacıyla bir çok araştırma yapılmıştır. Manes ve Mann⁽⁵⁵⁾ sodyum karboksimetil selüloz, sodyum aljinat, jelatin ve bentonit karışımlarını denemişler, bunlardan bentonit ve sodyum karboksimetil selülozun aktif karbonun alınımını kolaylaştırdığını, ayrıca 0.1N HCl içinde aspirin ve sodyum benzoat ile yapılan in vitro çalışmalarda bu iki maddenin aktif karbonun adsorpsiyon gücünde çok küçük bir azalma meydana getirdiklerini bildirmişlerdir.

In vivo koşullarda yapılan bir araştırmada da sodyum karboksimetil sellüloz ve bentonitin, aspirinin aktif karbon tarafından adsorlanma oranına etkili olmadığı saptanmıştır⁽⁵⁶⁾.

Mathur ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾ bu görüşün aksine in vivo koşullarda karboksimetil selülozun, aktif karbonun adsorpsiyonunda anlamlı azalmalara neden olduğunu bildirmektedirler.

Manes⁽⁵⁸⁾ yukarıda söz edilen üç çalışmayı⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ karşılaştırmış, Mathur ve arkadaşlarının iki kat daha fazla konsantrasyonda karboksimetil selüloz ile çalıştıklarını ve karboksimetil selülozun sudaki çözünürlüğünün sodyum karboksimetil selüloza oranla daha az olmasının aradaki bu farkı doğurduğunu ileri sürmüştür.

Mathur ve arkadaşları⁽⁵⁹⁾, Manes tarafından⁽⁵⁸⁾ ileri sürülen bu görüşü çürütmek amacıyla, karboksimetil selülozun % 1.5 luk konsantrasyonu ile çalışmışlar ve daha önce kendilerinin uyguladığı % 3.5 luk konsantrasyonda elde ettikleri değerler ile bu konsantrasyonda elde ettikleri değerler arasında bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Aktif karbonun alınımında çeşitli tatlandırıcı ajanlarda kullanılmıştır. Bunların karışımında verdiği tad birçok araştırmacı tarafından kontrol edilmiştir.

Cooney⁽⁶⁰⁾ daha evvel uygulanan 1 g aktif karbon, 3 g marmelat ve 25 ml su karışımının verdiği tadı araştırmış ve karışımında herhangi bir lezzet değişikliği bulamamıştır. Yine Mathur ve arkadaşlarının⁽⁵⁷⁾ hazırladığı aktif karbon ve çikolata şurubunun verdiği tad denendiğinde kısa bir süre içinde çikolata tadının kaybolduğu görülmüştür. Cooney bu araştırmasında portakal ve nane esanslarının verdiği lezzeti de incelemiş ve bir ile iki dakika içinde karışımında koku ve tad kalmadığını saptamıştır. Aynı araştırmacı sodyum sakkarinin verdiği tadın, karışımında kaldığını ve in vitro koşullarda deneme ilacı olarak kullanılan sodyum salisilatın aktif karbon tarafından adsorplanma oranlarında belirgin bir azalma meydana getirmediğini saptamıştır.

Cooney ve Kane⁽⁶¹⁾ tatlandırıcı olarak şekeri, aktif karbonla bire bir oranında karıştırarak kullanmışlar ve bu karışımın iyi bir tad verdiğini saptamışlardır.

2:1 aktif karbon/salisilat oranına göre yapılan bu çalışmada şekerin sodyum salisilatın adsorpsiyonunu, % 87 den % 84 e düşürdüğünü belirtmişlerdir. Araştırmacılar şekeri uygun bir tatlandırıcı olarak kabul etmektedirler.

Yapılan başka bir araştırmada oldukça tatlı bir madde olan sorbitol tatlandırıcı ajan olarak kullanılmıştır. Deneklere 975 mg aspirin, % 70 lik sorbitol solüsyonu ve sorbitol solüsyonu ile aktif karbon beraber verilmiş, 48 saat içinde idrardaki salisilat düzeyleri hesaplanmıştır. Gözlemler sonucu sorbitolün tüm deneklerde diyareye neden olduğu görülmüştür. Yapılan değerlendirmede, yalnız sorbitol alanlarda kontrol grubuna göre idrarda geri elde edilen salisilat düzeylerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu durum, diyareye bağlı olarak ilacın bir kısmının absorbe olmadan dışarı atıldığı şeklinde ifade edilmiştir. Aynı araştırmada, sorbitolün aktif karbonun adsorpsiyon oranını düşürdüğünü, fakat aspirinden çok daha yavaş absorbe olan ilaçlarla meydana gelen zehirlenmelerde, oluşan diyareye bağlı olarak bu uygulamanın yerinde olacağı fikri ileri sürülmüştür⁽⁶²⁾.

Aktif karbon miktarına göre içerisine (0.1, 1 ve 1 kısım) sodyum sakkarin, sorbitol ve şeker ilave edilmiş, üç ayrı tatlandırılmış karışımın verdiği tad onaltı denek üzerinde denenmiş, denekler arasında bu tatlandırıcılardan hangisinin daha iyi olduğu konusunda istatistiksel bir sonuç elde edilememiştir. Yalnız tüm denekler, bu üç ayrı tatlandırılmış formülasyonun, tad ve alım kolaylığı bakımından aktif karbonun yalnız kullanılma şekline göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir⁽⁶³⁾. Bu değerlendir-

me istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur.

I.2.11. Universal Antidot:

Universal antidot, Lampe⁽⁶⁴⁾ tarafından belirtildiği gibi, Dr. Jay Arena tarafından halka, yıllar önce tanıtılmış bir kombinasyondur. Bu kombinasyon iki kısım aktif karbon, 1 kısım magnezyum oksit ve 1 kısım tannik asidden oluşmaktadır. Geniş bir etki alanına sahip olacağı belirtilen bu karışımda, aktif karbonun birçok organik zehiri adsorplayacağı, magnezyum oksidin asitleri nötralize edeceği ve tannik asidin alkaloitleri çökerterek onların absorplanmalarını engelleyeceği ileri sürülmüştür.

Son yirmi yıl içinde yapılan araştırmalarda, universal antidotun yararlılığının aktif karbonun yalnız başına kullanılması ile elde edilen yararlılıktan daha az olduğu saptandığı gibi, bu maddenin aynı zamanda zararlı bir madde olduğu da kesinlikle ifade edilmiştir.

Yapılan araştırmalarda tannik asidin aktif karbon tarafından, belirli oranlarda adsorplandığını ve bu durumda aktif karbonun adsorpsiyon gücünün azalacağı belirtilmiştir⁽⁶⁵⁾.

Picchioni ve arkadaşları⁽⁶⁶⁾ in vitro ve sıçanlar üzerinde yaptıkları in vivo araştırmalarda, striknin, malatoin ve pentobarbitalin aktif karbon tarafından universal antidota oranla daha etkin bir şekilde adsorplandığını saptamışlardır. Tannik asit, alkaloitlerin çoğunu çöktürmelerine rağmen onların adsorpsiyonlarını engelleyememektedir.

Universal antidot içindeki tannik asid üzerinde yapılan araştırmalarda bu maddenin karaciğer harabiyetine ve hatta ölümlere neden olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁷⁾.

Universal antidot içindeki magnezyum oksit aktif karbon tarafından

adsorplanmamaktadır. Ancak bu madde genellikle sodyum hidroksit gibi bazlarla meydana gelen zehirlenmelerde etkisizdir. Bilindiği gibi asitlerle meydana gelen zehirlenmelerde en etkin tedavi şekli asidin, su veya süt ile dilüe edilmesidir⁽⁶⁵⁾.

I.2.12. Diğer Adsorbanlar:

Birçok araştırmacı, aktif karbondan başka diğer maddelerin adsorpsiyon özelliklerini değerlendirdiler. Örneğin Sorby ve Plein⁽⁶⁸⁾ su içindeki 15 farklı fenotiazinin kaolin, talk ve Norit-A marka aktif karbon tarafından adsorplanma oranlarını araştırdı. Yapılan değerlendirmede aktif karbonun kaoline göre 42 kez, talka göre 18 kez daha fazla adsorpsiyon gösterdiğini saptadılar.

Yapılan diğer bir araştırma da, bu ilaç grubunun talk ve kaolin üzerine adsorplanmalarında pH'nın önemli rolü olduğu, buna karşın aktif karbonun pH değişmelerinden çok az etkilendiği gösterilmiştir⁽⁶⁹⁾. Sorby⁽⁷⁰⁾ aynı zamanda bir çeşit kil olan atapulgit ile aktif karbonun in vivo koşullarda promazini adsorplama oranlarını araştırmış ve atapulgitin promazinin biyoyararlılığında çok küçük bir düşme meydana getirirken, aktif karbon kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma meydana getirmiştir. Aynı çalışmada bu maddenin tadının ve alımının aktif karbona göre daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Smith ve arkadaşları⁽⁷¹⁾ yine bir kil türü olan Alaskan montmorillanite ile yaptıkları çalışmada, bu maddenin adsorpsiyon gücünü araştırmışlardır. Yapay mide sıvısı içinde bu madde, aktif karbona oranla sodyum salisilatı 3 kez, sodyum pentobarbitali 13 kez daha az adsorplanmaktadır. Yapay barsak sıvısında sodyum salisilatın adsorplanma oranı ise 70 kez

daha az olmaktadır.

Birçok araştırmacı sentetik iyon değiştirici rezin'lerin etkinliğini incelemişlerdir. In vitro koşullarda yapılan bir çalışmada su içinde özünürülmüş 17 farklı ilacın, 9 çeşit iyon değiştirici rezin tarafından adsorplama oranları incelenmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarında katyon değiştirici rezinlerin kinidin, kinin, mekamilamin, strikinin, morfin ve klorpromazin gibi katyonik ilaçları aktif karbona oranla daha iyi adsorpladığını, buna karşın anyon değiştirici rezinler, barbitüratlar, sodyum salisilat, aspirin gibi anyonik ilaçlar üzerinde daha etkili olmaktadır. Bununla beraber glutetimid, meprobamat, karbromal gibi nötral ilaçlarda, aktif karbonun etkinliği daha fazla olmaktadır⁽⁷²⁾. Yapılan bu çalışmalar sonucunda zehirlenmenin hangi tip bir ilaç ile meydana geldiğinin bilinmediği durumlarda çeşitli kil ve iyon değiştirici rezin yerine birçok ilaç için geniş bir adsorpsiyon spekturumuna sahip olan, aktif karbonun kullanılmasının daha doğru olacağı önerilmiştir.

Khouw ve arkadaşları⁽⁷³⁾, değişebilir iyonik grupları içermeyen ve polisitiren tip bir rezin olarak tanımladıkları Amberlit XAD-2 ve Amberlit XAD-4' ün yapay mide sıvısı içinde sık olarak kullanılan 13 ilacın adsorplama oranlarını araştırmışlardır. Araştırmacılar bu rezinlerin adsorpsiyon oranlarının ve yeteneklerinin aktif karbondan daha az olduğunu bulmuşlardır.

I.2.13. Farklı İlaç ve Zehirler Üzerine Aktif Karbonun Etkileri:

Bu bölümde sık olarak kullanılan ve sık zehirlenmelere neden olan ilaçlar üzerinde yapılan in vitro ve in vivo araştırmalara değinilmiştir.

Yapılan *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda, birçok ilacın ve toksik maddelerin aktif karbon tarafından etkili bir Şekilde adsorplandığı gösterilmiştir. Asetaminofen^(39-41,74) bu ilaçlardan biridir. Yine bir çok hipnotik ve sedatif ilacın aktif karbon tarafından adsorplandığı saptanmıştır^(66,71,75).

Trisiklik antidepresanlardan nortriptilin, dezipramin ve imipraminin *in vitro* ve *in vivo* koşullarda adsorplanma oranları araştırılmış ve bu maddelerin de aktif karbon tarafından etkili bir Şekilde adsorplandığı grlmştir^(43,48,76-79).

Kazaen veya bilinçsiz bir Şekilde kardiyak glikozitlerin kullanılması sonucu oluşan ciddi akut zehirlenmelerde, tedavi amacıyla değişik adsorbanlar kullanılmış ve bu maddelerin etkili olduğu belirtilmiştir^(45,46,80-83).

Organik solventlerle meydana gelen zehirlenmeler genellikle çocuklarda grlmektedir, ve bunlar içinde gazyağı ilk sırayı almaktadır^(7,84,85). Yapılan araştırmalar aktif karbonun gazyağı ve buna benzer bir çok organik solventi adsorpladığını göstermiştir⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

In vitro ve *in vivo* koşullarda yapılan bir çok araştırmalarda, aktif karbonun, bir ağrı kesici olan propoksifen'i^(89,90), peptik ülser tedavisinde kullanılan propantelin'i⁽⁹¹⁾ ve diyareye karşı kullanılan difenoksilat hidroklorr'⁽⁹²⁾ etkin bir Şekilde adsorpladığı gösterilmiştir.

Genellikle analjezik etkisi için kullanılan fensiklidin'in köpekler ve sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarında bu maddelerin absorpsiyonlarının aktif karbon tarafından azaltıldığı saptanmıştır⁽⁹³⁾.

Yapılan araştırmalar, teofilin'in in vitro ve in vivo koşullarda aktif karbon tarafından adsorplandığını göstermektedir⁽⁹⁴⁾. Aktif karbon ayrıca tetrasiklin grubu antibiyotiklerden doksisisiklin'i⁽⁹⁵⁾, karbamazepin ve fenilbutazon'u⁽⁹⁶⁾, etil alkolü⁽⁹⁷⁾, bir antihistaminik olan feniramin'i⁽⁹⁸⁾, antikoagülanlardan sodyum heparin'i⁽⁹⁹⁾ ve cüzam tedavisinde kullanılan dapson'u⁽¹⁰⁰⁾ etkili ve anlamlı bir şekilde adsorplayabilmektedir.

Karsinogenik ve mutajenik özelliğe sahip bir metabolit olan patulin, elma marmelatı ve sularında saptanmıştır. Elma sularının aktif karbon ile çalkalanması veya aktif karbon üzerinden filtrasyonunda, patulin'in ortamdaki uzaklaştırıldığı, yapılan in vitro çalışmalarla gösterilmiştir⁽¹⁰¹⁾.

I.2.14. Aktif Karbonun Diğer Tıbbi ve Biyokimyasal Amaçlarla

Kullanımı:

Aktif karbonun birçok bakterileri, virüsleri, bakteri toksinlerini, yılan zehirini, enzimleri, hormonları, vitaminleri ve trigliserid, üre, ürik asit gibi çeşitli biyokimyasal maddeleri, in vitro ve in vivo koşullarda, adsorplama yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir^(30,50,102,103).

Aktif karbonun peklik yapıcı etkisinden de yararlanılmıştır. Hint yağıının arttırdığı barsak peristaltik hareketleri, aktif karbon tarafından inhibe edilmektedir. Yatçidis⁽⁴⁹⁾ uzun süre aktif karbon verilen hastalardaki pekliğin sorbitol veya vazelin likit verilerek giderildiği belirtilmektedir.

Aktif karbon ayrıca, atmosferdeki organik dumanların analizinde⁽¹⁰⁴⁾, göz, burun, kan hücreleri, karaciğer ve sinir sistemi üzerine toksik etki

gösteren Stiren dumanlarının adsorpsiyonunda⁽¹⁰⁵⁾, yine amonyak, hidrojen sülfid, asetaldehit gibi kötü kokuların adsorplanmasında kullanılmıştır⁽¹⁰⁶⁾.

İnsanlar için kanserojen etkili akrilonitril, aktif karbon tüpleri aracılığı ile düşük düzeylerde bile tutulabilmektedir⁽¹⁰⁷⁾.

Aktif karbonun tıbbi ve biyokimyasal amaçlarla kullanıldığı bir başka uygulama da, biyolojik sıvılardan, etken maddelerin daha konsantre hale getirilerek uzaklaştırılmasıdır. Eğer biyolojik sıvı içindeki ilaç veya etken madde çok düşük konsantrasyonda ise, bu sıvı aktif karbon içeren bir kolondan geçirilir sonra bu kolon, örneğin kloroform veya etanol gibi az hacimde organik bir solvent ile elüe edilir. Böylece ilaç daha konsantre halde elde edilir. Bu solvent daha sonra ince tabaka veya gaz kromatografisine uygulanarak ilacın cinsi ve miktarı saptanır. Özellikle intihar, ölüm veya doping uygulamalarında bu yöntem geçerli olmaktadır.

Meola ve Vanko⁽¹⁰⁸⁾ bu uygulamayla barbitüratları, amfetaminleri, kinnin, morfin, kokain, diazem ve klordiyazepoksiti idrardan çok küçük konsantrasyonlarda bile ayırabilmiştir. Hindmarsh ve Hamon⁽¹⁰⁹⁾ aynı yöntem ile bazik ilaçları idrardan izole etmiştir.

Bu uygulama, Asetilkoenzim-A⁽¹¹⁰⁾, mikrozomal sitokrom P-450⁽¹¹¹⁾ ve safradan, prostaglandin F, kompauntlarının⁽¹¹²⁾ ayrılması ve saflaştırılması ve tanımlanmasında, geçerli bir uygulama olmaktadır.

I.2.15. Aktif Karbonun Hemoperfüzyon Uygulamalarında Kullanılması:

Aşırı dozda ilaç veya kimyasal madde alıp, komaya girmiş bir hastaya destekleyici tedavi yanında başlıca üç yöntem uygulanmaktadır. Bunlar zorlu diürez, peritoneal dializ ve hemodializ. Zorlu diürez her zaman yeterli bir tedavi sayılmamaktadır. Çünkü bu uygulamadan elde edilen yarar, kalbin atım

hızı ve böbrek fonksiyonlarının durumu ile ilişkilidir. Peritoneal dializde peritonit riski bulunmaktadır. Hemodializde ise kompleks bir cihaza ve tecrübeli personele gereksinim vardır⁽¹¹³⁾.

Aktif karbon bilindiği gibi mide içinde ve henüz absorbe olmamış ilacı etkin bir şekilde adsorplamaktadır. Aktif karbonun kana karışmış toksik maddeleri adsorplayabileceği düşüncesiyle hemoperfüzyon olarak adlandırılan yeni bir uygulamaya geçilmiştir. Hasta kanının direk aktif karbon içinden geçirilmesi esasına dayanan bu uygulama, ilk olarak barbitüratlar ile zehirlenmiş iki hasta üzerinde denenmiş⁽¹¹⁴⁾ ve etkili olduğu saptanmıştır. Bu uygulamalarda önceleri direk toz aktif karbon kullanılmıştır. Hayvanlarda yapılan deneylerde ufak partiküllerin kana karıştığı ve değişik dokularda nekrozlara neden olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁵⁾. Daha sonra selüloz asetat, akrilik hidrojen gibi değişik polimer maddelerle kaplanmış aktif karbon kullanılmış ve bu uygulamanın daha iyi olduğu görülmüştür. Gittikçe önem kazanan bu uygulamada barbitüratlar⁽¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾, glutetimid ve salisilatlar^(116,117), asetaminofen⁽¹¹⁸⁾, fenilbutazon⁽¹¹⁹⁾, çeşitli insektisitler⁽¹¹⁷⁾, karbon tetraklorür⁽¹²⁰⁾, amanita muskarino⁽¹¹⁷⁾ gibi birçok ilaç ve toksin kandan etkin bir şekilde uzaklaştırılmaktadır.

Aynı uygulama karaciğer yetmezliğine bağlı olarak artan endojen kaynaklı bilirubin, safra asitleri, SGOT, SGPT alkalin fosfat ve üre⁽¹²¹⁾ gibi maddelerin de düzeyleri üzerinde etkili olmaktadır.

Ciddi bir şekilde zehirlenmiş hastaların kan kateşölin değerlerinin düşürülmesinde hemoperfüzyon uygulaması çok etkili olamamıştır.⁽¹²²⁾

I.3. Adsorpsiyon:

Bir katının ya da bir sıvının sınır yüzeyindeki konsantrasyon değişmesi olayına adsorpsiyon denir⁽¹²³⁾. Konsantrasyonun artışı durumunda buna pozitif adsorbsiyon, azalışı halinde de negatif adsorpsiyon denilir. Yüzeyde konsantrasyonu artmış olan cisme adsorplanmış madde, adsorplayan maddeye de adsorban ya da adsorplayıcı madde adı verilir. Adsorpsiyon olayı maddenin sınır yüzeyinde moleküller arasındaki kuvvetlerin denkleşmemiş olmasından ileri gelmektedir. Bu kuvvetler ve diğer etkenler adsorplanan madde moleküllerinin, adsorplayan maddelerin iç ve dış boşluklarına (pore) dolmasına neden olur. Bir adsorban tarafından adsorplanan madde daha sonra içinde bulunduğu sıvı ortama geri verilebilir (dezorpsiyon). Yalnız dezorpsiyon adsorpsiyona oranla daha az oluşan bir olaydır.

I.3.1. Adsorpsiyon İzotermi:

Sabit bir ısıda, adsorban tarafından adsorplanan madde miktarı ile adsorplanan maddenin sıvı ortam içindeki konsantrasyonu arasında bir bağıntı vardır. Buna Adsorpsiyon İzotermi adı verilir. Gazların katılar tarafından adsorpsiyonuna ait başlıca beş genel izoterm tipi gözlenmiştir. Yapılan çalışmada bu izotermilerden iki tanesi geçerli olmaktadır.

Langmuir İzotermi:

Bu izoterm şu özellikleri içerir;

a. Adsorplanmış olan madde monomolekülerdir.

b. Adsorpsiyon dengesi bir dinamik dengedir. Yani belli bir zamanda ekilibriuma erişildikten sonra adsorplanan madde ile adsorban yüzeyinden ayrılan madde arasında bir eşitlik vardır.

c. Adsorpsiyon hızı, adsorbanın kaplanmamış yüzeyi ile, dezorpsiyon ise adsorbanın monomoleküller tarafından kaplanmış yüzeyi ile orantılıdır.

d. Adsorplanmış moleküller genellikle dissosiyeye değildir.

Eğer adsorpsiyon oranı sıvı içindeki maddenin (C) konsantrasyonu ile orantılı ise ve adsorbanın kaplanmış yüzeyi (θ) olarak düşünülür ise $(1-\theta)$ adsorbanın boş alan yüzeyi, şeklinde yazılabilir. Bu durumda,

$$\text{Adsorpsiyon oranı} = kC(1-\theta) \text{ olur.} \quad (1)$$

k = bir sabitedir.

$$\text{Dezorpsiyon oranı} = k_1\theta \text{ şeklinde ifade edilir.} \quad (2)$$

k_1 = diğer bir sabitedir.

Bu iki oran eşitlenirse,

$$kC(1-\theta) = k_1\theta \text{ veya} \quad (3)$$

$$\theta = \frac{kC}{k_1 - kC} = \frac{KC}{1 - KC} \text{ şeklinde yazılabilir.} \quad (4)$$

$$K = \frac{k}{k_1} \text{ dir.}$$

Bu orantıda her birim adsorbanın adsorbe ettiği madde ağırlığı

(Q) üzerinden yazılırsa (4) eşitliği

$$Q = \frac{KCQ_m}{1 - KC} \text{ olur} \quad (5)$$

Q_m = maddenin maksimum adsorplandığı miktarı göstermektedir.

(5) No. lu eşitlik aynı zamanda,

$$\frac{1}{Q} = \frac{1}{Q_m} - \frac{1}{KC} \text{ şeklinde yazılabilir.}$$

Freundlich İzotermi:

$$Q = KC^{1/n}$$

şeklinde ifade edilir. n bir sabitedir ve genellikle 1'den büyüktür.

Bu izotermde doymuşluğa varılan maksimum adsorpsiyon miktarı açıklanmamıştır. Bu nedenle diğer izoterm bu tip çalışmalar için daha geçerli olmaktadır.

I.3.2. Adsorpsiyonu Etkileyen Faktörler:

Cooney⁽³⁰⁾ bu faktörleri şu şekilde açıklamaktadır;

a. Isı: Isı artışıyla adsorbe olmuş moleküllerin vibrasyonel enerjileri de artacağından dezorpsiyon oranı artabilir. Bu nedenle ısı arttıkça adsorpsiyon azalır.

b. Çözücü: Çözücünün yapısı önemli bir faktördür. Adsorbanlar, özellikle aktif karbon bir maddeyi sulu fazda, organik faza oranla daha çok adsorplamaktadır.

c. Yüzey Alanı: Adsorbanın iç ve dış boşluklarının toplam yüzey alanı arttıkça adsorpsiyon artmaktadır. Yüzey alanı partikül büyüklüğü ile ilişkilidir.

d. Adsorplanan Maddenin Yapısı: Çözücü sistem içinde iyonize halde olan maddeler genellikle adsorplanmazlar. Madde non polar özellikte ve moleküler halde ise adsorplanma oranı daha yüksektir.

Maddenin içerdiği sübstitüe gruplar da adsorpsiyonda rol oynamaktadır. Örneğin hidroksil grupları adsorpsiyonu azaltır. Amino grupları, hidroksil grupları kadar olmamakla beraber yine adsorpsiyonu azaltır. Nitro grupları adsorpsiyonu arttırırken, sülfonik grupları adsorpsiyonu genellikle azaltmaktadırlar.

Moleküler yapı da adsorpsiyonda önemli rol oynamaktadır. Örneğin aromatik bileşikler alifatik bileşiklerden, dallanmış bir zincire sahip moleküller düz zincire sahip olanlardan daha fazla adsorbe olmaktadır.

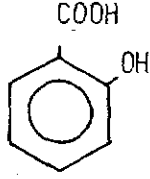
1.4. Salisilatlar:

Çalışmalarımızda model ilaç olarak seçtiğimiz salisilatlar hakkında genel bilgi verilmesi uygun görülmüştür.

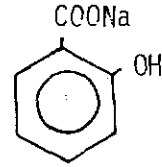
Narkotik olmayan analjezikler grubuna giren salisilatlar, bilinen en eski ilaçlardan olup, 80 yıldan beri kullanılmaktadır.

Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar özelliğe sahip olan bu ilaçlar, bu güne kadar değerlerini yitirmemişlerdir.

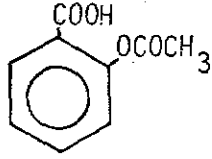
Halen kullanılmakta olan başlıca dört çeşit salisilat vardır.



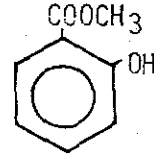
Salisilik Asit



Sodyum Salisilat



Aspirin



Metil Salisilat

1.4.1. Farmakolojik Etkileri:

Analjezik Etki: Akut ve kronik kullanılmalarında tolerans ve alışkanlık yapmaksızın periferel ve santral sinir sistemine etkiyle ağrıyı azaltır veya ortadan kaldırırlar. Santral sinir sistemindeki bu etkiyi hipotalamik bir bölgede, oluşturdukları etki sonucunda meydana getirmektedirler. Bu etkinin salisilatların santral sinir sistemindeki ağrı ile ilgili yolak ve merkezler üzerinde gösterdikleri inhibitör etkilerine bağlıdır⁽¹²⁴⁾.

Antipiretik Etki: Salisilatlar yükselmiş olan vücut ısısını düşürürler. Bu etkinin cilt damarlarında sempatik tonusun azalması sonucu meydana gelen vazodilatasyon ve terleme ile ilgili olduğu belirtilmiştir. Yine bu ilaçlar termoregülatör merkezlerde düşmüş olan duyarlılığı normal düzeye çıkarmakta, ayrıca ateş yükselmesine neden olan prostaglandinlerin sentez ve liberasyonunu inhibe etmektedirler⁽¹²⁵⁾.

Antiinflamatuvar Etki: Aspirin ve bu gruptaki ilaçların antiinflamatuvar etki mekanizmaları kesinlikle bilinmemektedir. Durumun karanlık kalmasının başlıca nedeni inflamasyonun, erken (vasküler dönem) ve geç (hüresel dönem) olarak oluşan ve düzenli bir sıraya göre gelişen çok çeşitli olaylardan meydana gelmesi ve bunlar sırasında çok sayıda mediyatör veya modüler endojen maddelerin salıverilmesidir.

Genel olarak iltihap ve ateş oluşumunda prostaglandinlerin rolü olduğu ve salisilatlarında bu maddelerin biyosentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterdiği fikri savunulmuştur^(126 ,127).

Diğer bir görüş de, aktif oksijen radikallerinin bağlanmasıdır. Prostaglandin sentezinde önemli rol oynayan bu radikallerin salisilatlar tarafından bağlanıp inaktive edildiği ileri sürülmüştür⁽¹²⁸⁾.

1.4.2. Kullanılışı:

Salisilat grubu ilaçlardan aspirin ağız yolundan bir defada 0.5-1 g dozunda alınır. Daha yüksek dozda alınması daha fazla analjezik etki göstermez⁽¹²⁵⁾. Romatik ateşli olgularda konjestif kalp yetmezliği yapacak derecede ağır bir kardit durumu yoksa sadece salisilat kullanılır ve genellikle günde 5-8 gram aspirin 4-6 ya bölünerek uygun aralarla verilir. Aspirin radyasyona bağlı diyarelerin tedavisinde de kullanılabilir. Bu indikasyon-

daki terapötik etkinliğin barsaktan prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu sanılmaktadır.

Sodyum salisilat enterik kaplı tabletler şeklinde kullanılır. Salisilik asit ve metil salisilat, solüsyon ve pomat şeklinde, genellikle haricen kullanılırlar.

I.4.3. Salisilatların Yan Etkileri:

I.4.3.1. Gastrointestinal Etkiler:

Salisilatlar mide ve barsak mukozasını tahriş ederek kusma, bulantı, epitel dökülmesi, ufak ülser ve kanamalara neden olurlar⁽¹²⁹⁾.

I.4.3.2. Kan Üzerine Etkileri:

Aspirin ufak dozlarda trombositlerin agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Heparin'in antikoagülan etkisini potansiyalize eder. Yüksek dozlarda karaciğerde protrombin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin ve fibrinojenin sentezini azaltır.

I.4.3.3. Solunum Üzerine Etkileri:

Salisilatlar terapötik dozlarda solunum merkezini hafif uyarırlar, solunum sayısını ve daha az derecede olmak üzere ventilasyon hacmini arttırmırlar.

I.4.3.4. Diğer Yan Etkileri:

Seyrek olarak bazı kimselerde astma nöbetleri, ürtiker, anjionöretik ödem gibi allerjik reaksiyonlar görülebilir. Bazen baş ağrısı ve dönmesi, uykusuzluk, kulak çınlaması, bulantı ve kusma gibi salisilizm adı verilen zehirlenme tablosu ortaya çıkabilir.

Salisilatlar ufak dozlarda ürik asit itrahını azaltır, yüksek

dozlarda ürikozürük etki gösterirler.

Salisilatlar plazma proteinine bağlı troid hormonunu yerinden atarlar ve sonuçta PBI değerlerini azaltırlar⁽¹²⁵⁾.

I.4.4. Salisilatların Absorpsiyonu, Dağılımı, Metabolizması ve

İtrahı:

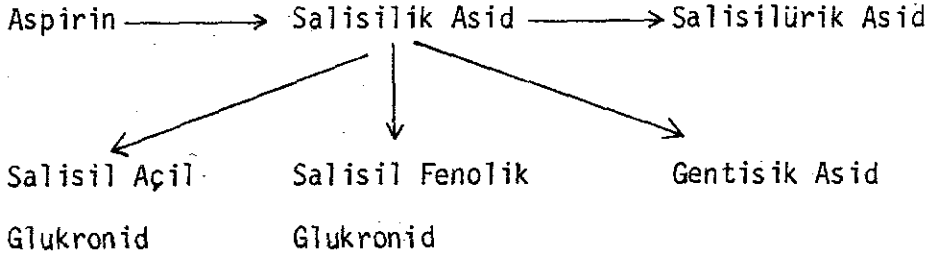
Salisilatlar mide suyunun asid ortamında daha ziyade noniyonize durumda olduğundan mideden absorbe olurlar. İlaç alınımını takib eden 30 dakika içinde kandaki düzeyi minimum etkin düzeyin üzerine çıkar ve analjezik etki başlar. Bu düzey iki saat sonra en yüksek seviyeye ulaşır, sonra azalır.

Yapılan araştırmada anhidr aspirinin normal aspirine oranla daha yavaş ve daha az absorplandığı saptanmıştır⁽¹³⁰⁾. Absorblanan aspirin karaciğer ve plazmada esterazlar tarafından salisilik aside hidrolize olur. İlacın alınışından 1-2 saat sonra plazmada ancak % 25 oranında hidroliz edilmeden kalır. 1 gram aspirin alınımından 2 saat sonra serum salisilat düzeyi 77 mg/L olarak saptanmıştır. Bu oran 6 saat sonra 51 mg/L, 10 saat sonra 26 mg/L olarak bulunmuştur⁽¹³¹⁾.

Salisilatların % 80- 90' ı başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlanırlar.

Salisilatlar bazı dokularda özellikle endoplazmik retikulum ve mitokondrialarda metabolize olur. Başlıca üç metabolik ürün vardır. Glisin konjugatı salisilürük asid, eter veya fenolik glukuronid ve ester veya açil glukronid. Ayrıca az miktarda gentisik asid oluşur.

Salisilatlar böbrek yolu ile itrah edilir. Alınan tek bir dozu takiben idrarda % 10 serbest salisilik asid ve bunun konjugatları olan % 75 salisilürük asit, % 10 salisil fenolik glukronid ve % 5 salisil açil glukronid saptanmıştır. Salisilik asid ayrıca az miktarda gentisik aside hidroliz olur⁽¹³²⁾.



Doza bağlı eliminasyon, karaciğerde salisilik asidin salisilürük asid ve fenolik glukronid konjugatlarına dönüş miktarı ile sınırlanmıştır. Yüksek dozda bu konjugasyon yolları doyacağından idrarla atılan serbest salisilik asid miktarı fazlalaşır⁽¹³³⁾.

I.4.5. Salisilat Zehirlenmesi:

Serum salisilat konsantrasyonunun 500 mg/L nin üzerine çıkması salisilat toksisitesini belirler 10-30 g sodyum salisilat veya aspirin yetişkinlerde ölümlere neden olabilmektedir⁽¹³⁴⁾.

62 ölüm olgusunda çeşitli organlarda yapılan tetkiklerde bulunan salisilat düzeyleri ortalama mg/L olarak şöyle saptanmıştır⁽¹³⁵⁾. Kanda 661, beyinde 218, karaciğerde 420, idrarda 557 mg/L .

Salisilat zehirlenmesinde tedavi için:

- Hipertermi ve dehidratasyon düzeltilir.
- Asidoza karşı 2-4 mEq/Kg i.v. sodyum bikarbonat infüzyonu yapılır.

c. Gerekirse hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz uygulanır.

Hiperventilasyonu azaltmak için morfin, barbitürat ve benzerleri verilmemelidir⁽¹²⁵⁾.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

II.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve gereçler;

Aktif Karbonlar

Amoco PX-21	(Amoco Research Corp. Chicago)
Norit-A	(Norit N.V. Amsterdam)
Merck	(E. Merck, Darmstad)
Mangal Kömürü	(Piyasadan)
Sodyum Salisilat	(E. Merck, Darmstad)
Merküri Klorid	(R.P. Societe des Usines Chim. Paris)
Ferri Nitrat. 9 H ₂ O	(Riedel, Hannover)
Aspirin Tablet	(Ordu ilaç)
izoniazid	(Ordu ilaç)
Klorfeniramin Maleat	(Ordu ilaç)
Karbon Tetra Klorür	(E. Merck. Darmstad)
Hidroklorik Asid	(E. Merck. Darmstad)
Heparin Solüsyonu	(Liquemin. Roche)
Striknin Sülfat	(E. Merck. Darmstad)
Nitrik Asid	(E. Merck. Darmstad)
Dağılma Test Cihazı	(Manesty Mach. LTD. England)
Toz Etme Cihazı	(Erweka, Germany)
Milipor Cihazı	(Ultra-Asept. Germany)
Milipor Membran	(Milipor Filter Corp. U.S.A.)

Spektrofotometre	(Varian Techtion. 635, U.S.A.)
Küvetler	(Pye Unicam, Hellma)
Manyetik Karıştırıcı	(L.P. Tip 226 U.S.A.)
Mekanik Çalkalayıcı	(Eberbach Corporation, U.S.A.)
Terazi	(Sartorius-Werke, Germany)
Etüv	(Dedeoğlu)
Cam Malzeme	(Kimax, Pyrex, Diffico)
Lanametre	(VEB Carl Zeiss Jena, Germany)
pH Metre	(Sargent-Welch Sci. Co. U.S.A.)

II.2. Yöntemler

II.2.1. Deneylerde Kullanılan Adsorban Maddelerin Hazırlanışı:

II.2.1.1. Karbonize Edilmiş Yanmış Ekmek:

İnce dilimler halinde kesilmiş ekmek dilimleri çıplak havagazı ale-
vi üzerinde, duman çıkarmayınca ve yanma belirtisi göstermeyinceye kadar
yakıldı. Karbonize hale gelen ekmek önce porselen bilyalı Erweka Ezme Si-
lindirinde, sonra cam bir havanda iyice ezildi. Toz hale getirilen yakla-
şık 100 g yanmış ekmek, içersinde süzgeç kağıdı bulunan bir huniye konul-
du, 500 ml 6 N HCl solüsyonu ile iki kez yıkandı, huni içindeki karbonize
haldeki yanmış ekmek daha sonra su ile iyice yıkandı. Yıkama işlemine pH
metre ile kontrol edilerek çıkan su asid reaksiyon vermeyinceye kadar de-
vam edildi. Süzgeç kağıdı üzerindeki yanmış ekmek 120⁰C de ve 24 saat süre
ile uygun bir etüvde kurutuldu, ağzı çok iyi kapanan lastik contalı
(Atlas marka) cam kavanozlarda saklandı.

II.2.1.2. Mangal Kömürü:

Piyasadan sağlanan meşe odunu kökenli mangal kömürü aynı şekilde önce Erweka Toz Etme Silindirinde sonra cam havanda ince toz haline getirildi. II.2.1.1 bölümünde belirtildiği gibi asid ve su ile yıkanıp, kurutuldu ve saklandı.

II.2.1.3. Aktif Karbon:

Deneyde kullanılan üç ayrı firmaya ait aktif karbon, yukarda belirtilen yöntem ile asid ve suyla yıkandı, kurutuldu ve saklandı.

II.2.2. Değişik Adsorbanların Adsorpsiyon Gücünün Saptanması İçin Yapılan Ön Deneyler:

"Medisinal Kömür" ve "Activated Charcoal" başlığı altında verilen ve aynı yöntemi kullanan en son Türk⁽²⁸⁾ ve Amerika Birleşik Devletleri Farmakopelerine⁽²⁹⁾ göre adsorpsiyon gücü saptandı. Bunun için:

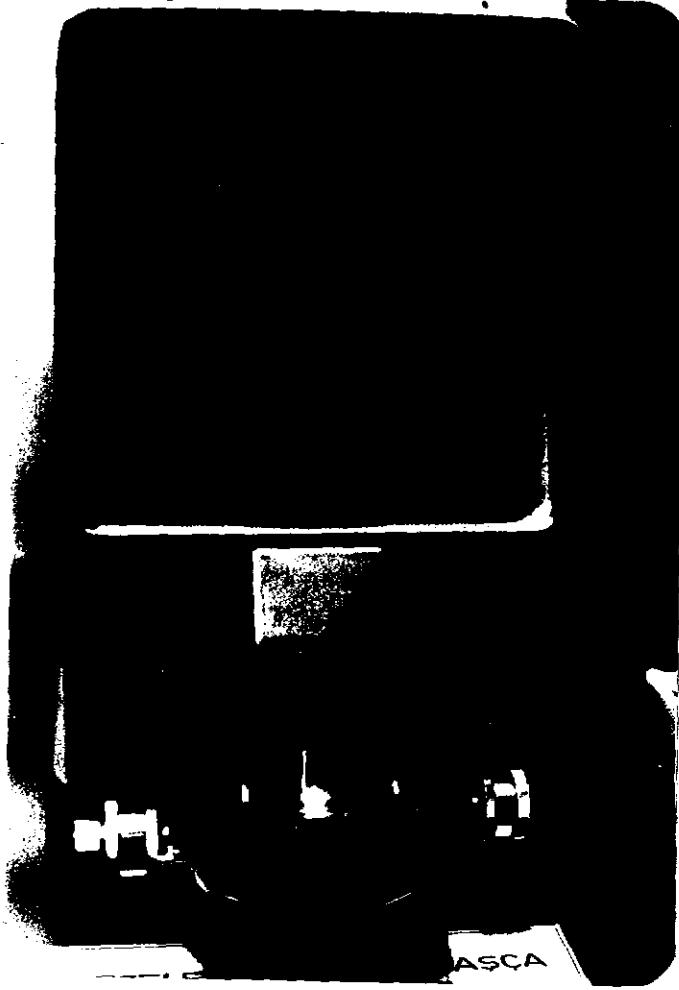
50 ml distile su içinde çözülmüş 100 mg striknin sülfat solüsyonları içine değişik adsorbanlardan birer gram ayrı ayrı ilave edildi ve 5 dakika süre ile çalkalandı. Kuru bir süzgeç kağıdından süzüntünün ilk 20 ml'si atılmak koşuluyla süzüldü. Sonraki süzüntünün 10 ml'sine 1 damla hidroklorik asid ($d=1.18$) ve 5 damla potasyum merkürü iyodür TS (Ek-1) ilave edildi. Solüsyonlarda bulanıklık meydana gelip gelmediği kontrol edildi. Farmakopelere göre herhangi bir bulanıklık meydana gelmemelidir.

II.2.3. Deneyde Kullanılan Adsorban Maddelerin Partikül Büyüklüklerinin saptanması:

II.2.3.1. Lanametre Yöntemi:

Bu yöntemde Şekil-1 de görülen aygıttan yararlanılmıştır. Lanametre

mikroskoba benzer bir aygıt olup, partiküllerin büyüklüklerini geniş bir ekran üzerinde, gözü yormadan ve rahatlıkla saymaya yaramaktadır. Partiküllerin büyüklüğü dört farklı objektif kullanılarak ölçülebilmektedir. Her objektif üzerinde görülen çizgiler 1-5 mikron büyüklüğe eşdeğerdir.



Şekil-1. Lanametre

Bu yöntemde, adsorban madde bir lam üzerine konuldu, sonra bir damla su damlatılıp lamel ile kapatıldı. Belirli bir alan içinde belirli sayıda ki partiküllerin büyüklükleri saptandı.

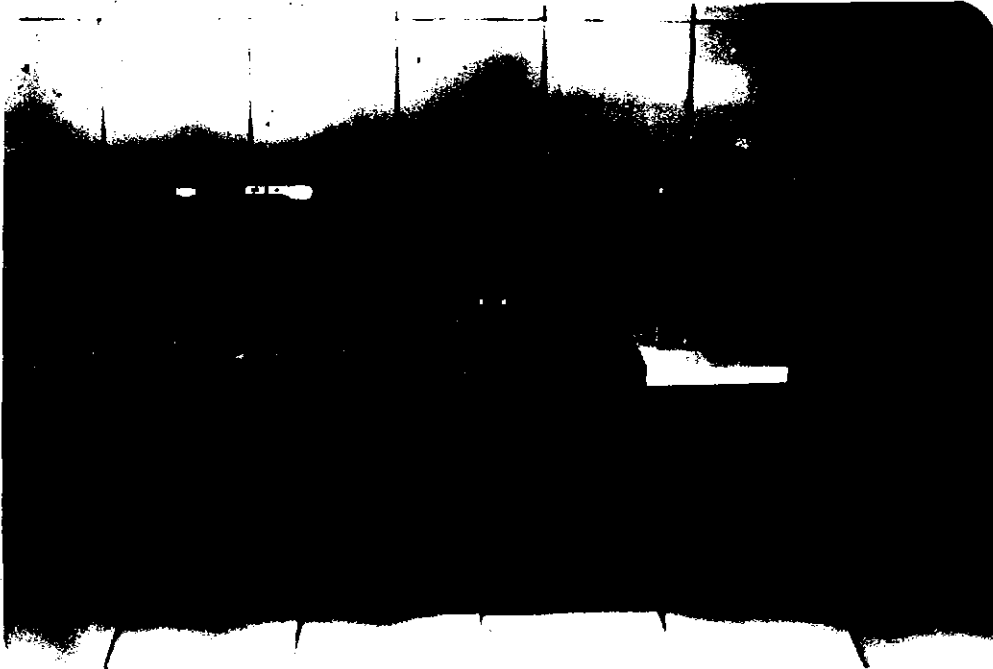
II.2.3.2. Elek Analiz Yöntemi:

Bu yöntemde, belirli büyüklükteki partikülleri geçiren Emdecott elekleri kullanıldı. 100 gram adsorban madde 10 dakika süre ile çalkalandı. Adsorban maddelerin partikül büyüklükleri bu elekler aracılığı ile saptandı.

II.2.4. In vitro Deney Koşullarında Sodyum Salisilatın Değişik Adsorbanlar Tarafından Adsorblanma Oranı:

II.2.4.1. Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı İçinde Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi:

Sodyum Salisilatın Ek-2'de gösterilen pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 1, 1.6 ve 2 mg/ml de olacak şekilde solüsyonları hazırlandı. Her solüsyon milipor aracılığı ile 0.45 mikrometre por genişliğine sahip filtrelerden süzüldü. Süzüntülerin ilk 5 ml'si atıldı, sonraki süzüntünün her 1 ml' sine Ek-3'te gösterilen 5'er ml Trinder Reaktifi ilave edildi. Meydana gelen menekşe-mor rengin şiddeti uygun bir spektrofotometrede (Şekil-2) ve 540 nm dalga boyunda, 0.2 mm slid açıklığında, 1 cm lik küvetlerde ve daha önce milipordan süzölmüş 1 ml mide sıvısı+5 ml Trinder Reaktifi körüne karşı kolorimetrik olarak saptandı.



Şekil-2. Deneyde Kullanılan Spektrofotometre.

Farklı konsantrasyonda, sodyum salisilat solüsyonlarının verdiği absorbands değerlerine göre standart eğri çizildi. Elde edilen verilere göre eğrinin doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplandı. Deneylerde her ölçüm en az üç kez tekrarlandı ve farklı konsantrasyonlardaki sodyum salisilat solüsyonları sekiz kez yeniden hazırlanıp elde edilen absorbands değerlerinin ortalaması alındı. Tablo-1'de sodyum salisilatın değişik konsantrasyonlarına karşı absorbands değerleri görülmektedir.

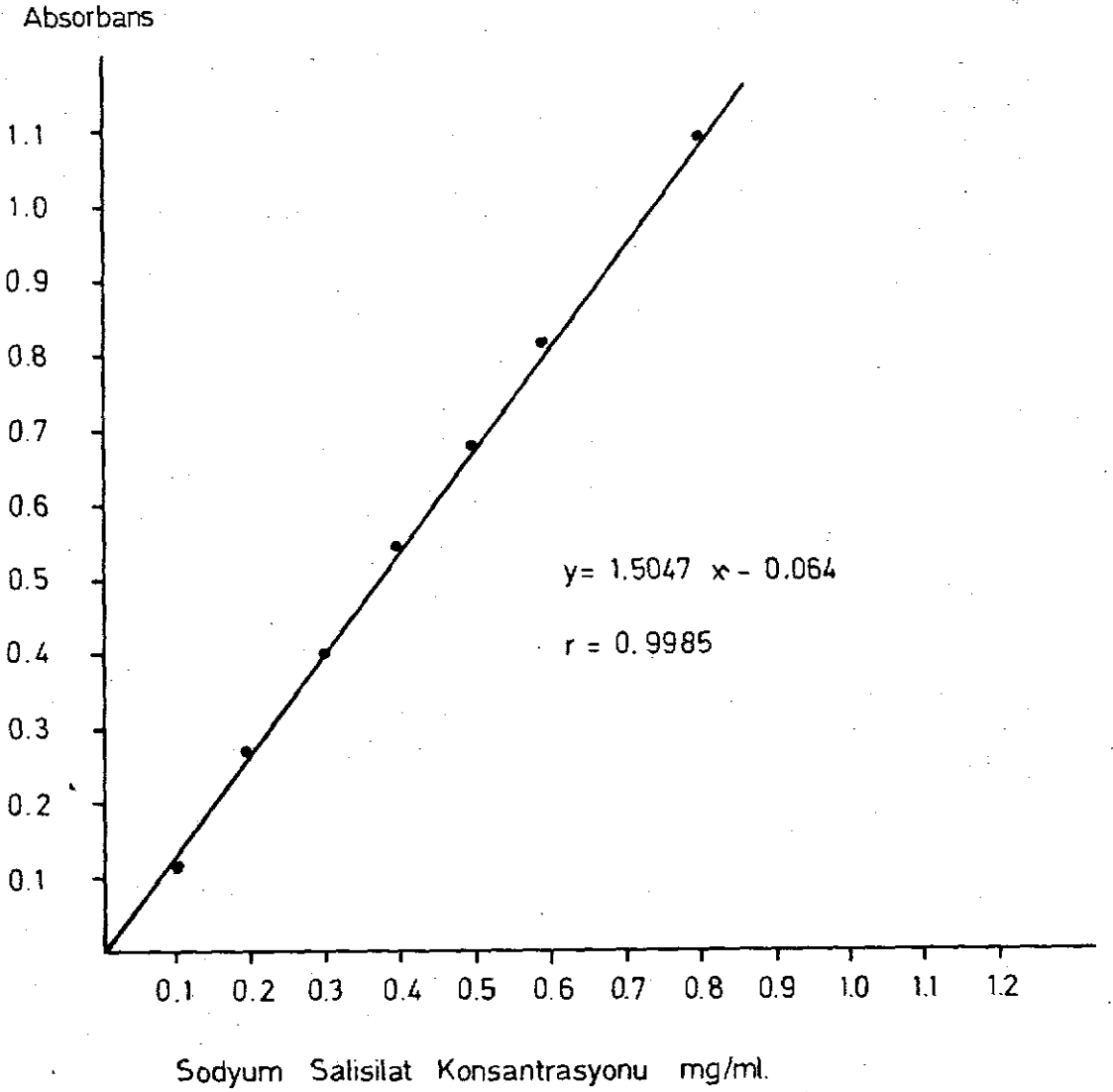
Tablo-1. Sodyum Salisilatın Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı İçinde Bilinen Konsantrasyonlarına Karşı Elde edilen Absorbans Değerleri

Sodyum Salisilat mg/ml	Absorbans n=8
0.1	0.114±0.009
0.2	0.263±0.004
0.3	0.400±0.003
0.4	0.546±0.003
0.5	0.677±0.002
0.6	0.815±0.004
0.8	1.096±0.010
1.0	1.380±0.018
1.6	2.405±0.054
2.0	6.900±0.095

(n)= Deney Sayısı

(±)= Standart Sapma

Elde edilen absorbands değerlerine göre sodyum salisilatın standart eğrisi, doğru denklemi ve korelasyon katsayısı görülmektedir Şek.3 .



Şekil-3. Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısında Sodyum Salisilatın Standart Eğrisi

II.2.4.2. Sodyum Salisilatın Değişik Adsorbanlar Tarafından Adsorplanma Oranı:

Tablet dağılma test cihazının altı kolonuna önce 100 ml pepsinsiz yapay mide sıvısı ilave edildi. Kolonlardan beşine ayrı ayrı ikişer gram adsorban maddelerden Amoco PX-21 marka aktif karbon ko-

muldu. Aktif karbonun iyice ıslanması için yaklaşık 5 dakika beklendi. Sonra her kolona sodyum salisilatın pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde 200 mg/100 ml olacak şekilde hazırlanmış solüsyonundan 100 ml ilave edildi. Cihaz oda ısısında ve dakikada 30 defa hareket edecek şekilde çalıştırıldı. Aktif karbonsuz kolon ve diğer beş kolondan 10.,20.,30., 60.,90., ve 120 nci dakikalarda 10'ar ml alındı. Solüsyonlar milipor aracılığı ile 0.45 mikrometre poroziteli filtreden süzüldü. Süzüntünün ilk 5 ml. si atıldı, sonraki süzüntülerin her 1 ml si bir tübe alındı, üzerine 5 ml Trinder Reaktifi ilave edildi ve tüp 3 kez altüst edildi. Solüsyonların 540 nm dalga boyunda absorbands değerleri okundu. Aktif karbonsuz sodyum salisilatın verdiği absorbands değeri gözönüne alınarak 200 mg/200 ml pepsinsiz yapay mide sıvısı içindeki sodyum salisilatın belirli zamanlarda 2 g Amoco PX-21 tarafından absorplanan miktarları saptandı.

Aynı uygulama 2 g aktif karbon, Merck ve Norit-A yine 2 g yanmış ekmek ve 2 g mangal kömürü için tekrarlandı.

Okumalarda absorbands değerlerinin 0.2-0.8 arasında olmasına dikkat edildi.

II.2.5. Değişik Adsorbanların Tavşan Kan Salisilat

Düzeylerine Etkisi:

II.2.5.1. Tavşan Kanına İlave Edilen Sodyum Salisilatın

Standart Eğrisinin Çizimi:

Hiçbir deneye katılmamış ve ilaç verilmemiş tavşanların kalbinden 5000 İ.U./ml heparin ile ıslatılmış enjektörlerle alınan kan örnekleri üzerine, sodyum salisilatın su içinde değişik konsantrasyonlarda hazırlanmış solüsyonlarından ilave edildi. Bu uygulamada 3.8 ml kan üzerine 0.2 ml

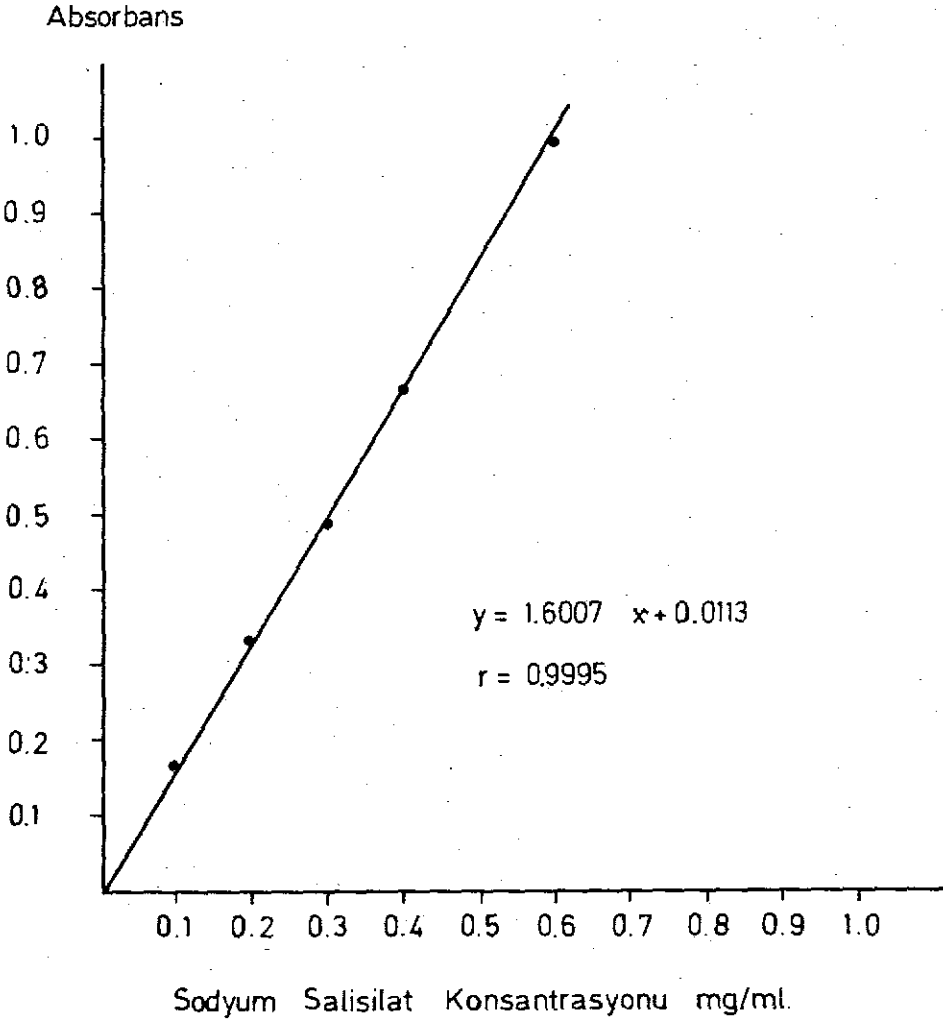
standart sodyum salisilat solüsyonları ayrı ayrı konuldu. Böylece 0.1-0.2-0.3-0.4-0.6-0.8-1.0-1.2 mg/ml olacak şekilde 4 ml'lik kan örnekleri hazırlandı. Bu örneklerden 0.2 ml alınıp 2.5 ml'lik plastik enjektörlere konuldu. Üzerine 1 ml Trinder⁽¹³⁶⁾ ilave edilip 10 sn süre ile iyice çalkalandı. Milipor aracılığı ile membran filtreden süzülde. Süzüntünün verdiği renk şiddeti 1 cm'lik ve 0.5 ml'lik mikroküvetlerde 540 nm dalga boyunda (önceden Milipordan süzölmüş 0.2 ml su + 1 ml Trinder Körüne karşı) uygun bir spektrofotometrede kolorimetrik olarak saptandı. Bulunan değerler Tablo-2' de görölmektedir.

Tablo-2. Tavşan Kanına İlave Edilen Sodyum Salisilatın Bilinen Konsantrasyonlarına Karşı Elde Edilen Absorbans Değerleri.

Kana İlave Edilen Sodyum Salisilat Miktarı mg/ml	Absorbans	
	Okunan Absorbans	Boş Kan Absorbansı
Boş Kan	0.013 ±	0.003
0.1	0.159 ±	0.018
0.2	0.324 ±	0.009
0.3	0.482 ±	0.015
0.4	0.658 ±	0.008
0.6	0.998 ±	0.005
0.8	1.320 ±	0.011
1.0	1.600 ±	0.023
1.2	1.913 ±	0.049

n=8 (Deney Sayısı), (±)= Standart Sapma

Farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilat ilave edilmiş kan örneklerinin verdiği absorbands değerlerine göre standart eğri çizildi. Eğrinin doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplandı (Şekil-4). Standart eğri çiziminde, boş kanın verdiği absorbands değeri sodyum salisilat ilave edilmiş kan örneklerinin verdiği absorbands değerinden çıkarıldı. Elde edilen absorbands değerlerine göre standart eğri çizildi.



Şekil-4. Tavşan Kanına İlave Edilmiş Sodyum Salisilatın Standart Eğrisi.

Tavşan kanına ilave edilen sodyum salisilat miktarı kan örneklerinden elde edilen miktarlarla karşılaştırılarak yüzde geri elde edilme hesaplandı. Bulunan değerden, tam kan için düzeltme faktörü saptandı (Tablo-3). Daha sonra tavşanlar üzerinde yapılan in vivo uygulamada, tam kan içindeki sodyum salisilatın saptanan miktarı bu düzeltme faktörüyle çarpılarak kesin değerlendirmeye gidildi. Deneylerde her ölçüm en az üç kez tekrarlandı ve her konsantrasyon en az sekiz kez yeniden hazırlanıp, elde edilen absorban değerlerinin ortalamaları alındı.

Tablo-3. Tavşan Kanına İlave Edilen Sodyum Salisilatın, Uygulanan Yönteme Göre Geri Elde Edilme Oranı.

Kana İlave Edilen Sodyum Salisilat Miktarı mg/ml	Saptanan Sodyum Salisilat Miktarı mg/ml	Geri Elde Edilme Oranı %
0.1	0.095	95.0
0.2	0.194	97.2
0.3	0.289	96.4
0.4	0.394	98.5
0.6	0.598	99.6
0.8	0.729	99.0
1.0	0.960	96.0
1.2	1.147	95.5
Standart Sapma \pm 1.71		97.15 \pm 1.71
Standart Hata \pm 0.60		

$$\text{Düzeltilme Faktörü} = \frac{100}{97.15} = 1.029$$

II.2.5.2. Değişik Adsorbanların Tavşanlarda Kan Salisilat Düzeylerine Etkisi:

Aynı cins, yaş ve yaklaşık aynı ağırlıkta (1.3-1.5 kg) on tavşan deney için kullanıldı. Bir gece öncesinden aç bırakılan tavşanların kalbinden deneye başlamadan önce 5000 I.U./ml heparin ile ıslatılmış 2.5 ml lik plastik enjektörler yardımıyla yaklaşık 0.8 ml boş kan alındı. Tavşanlara iki saat sonra ağızdan Neloton üreter sondası aracılığı ile, distile su içinde 100 mg/ml olacak şekilde önceden hazırlanmış sodyum salisilat solüsyonundan 100 mg/kg hesabıyla verildi (Şekil-5). İlaç verilmeden önce sondanın hayvanın akciğerine girip girmediği kontrol edildi.



Şekil-5. Tavşanlara Adsorban Maddelerin Uygulanışı ve Kan Örneklerinin Alınması

Sodyum Salisilat verildikten sonra enjektör ve sonda içinde madde kalmaması için hava verildi, bir dakika sonra aynı sonda aracılığı ile 3 ml su içinde suspansiyon haline getirilmiş 1 g değişik adsorbanlar (Amoco PX-21, Mangal Kömürü ve Yanmış Ekmek) her tavşana ayrı ayrı uygulandı. Tekrar hava ve arkasından 2 ml distile su ve yine hava verildi. Adsorban madde verilmeyen tavşanlara ise, sodyum salisilat solüsyonundan sonra sırası ile hava, 1 dakika sonra 5 ml distile su ve tekrar hava verildi. Deney süresince aç bırakılan tavşanların kalbinden aynı yöntem ile 30. ve 120. dakikalarda yaklaşık 0.8 ml kan örnekleri alındı. Her kan örneğinin 0.2 ml'sine 1 ml Trinder⁽¹³⁶⁾ reaktifi ilave edilerek önceden standart eğri çiziminde (II.2.5.1.) belirtildiği gibi tam kan içindeki salisilatın verdiği absorbans değeri okundu. Tavşandan deney öncesi alınan boş kanın verdiği absorbans, okunan absorbanstan çıkarıldı. Bulunan absorbans değeri standart eğri denklemine uygulanarak ve düzeltme faktörüyle çarpılarak kesin kan salisilat düzeyleri saptandı. Birer hafta ara ile ve dönüşümlü olarak tavşanlara verilen adsorban maddeler değiştirildi.

Böylece;

- Sodyum salisilat solüsyonu,
- Sodyum salisilat solüsyonu+Aktif Karbon (Amoco PX-21),
- Sodyum salisilat solüsyonu+Mangal Kömürü,
- Sodyum salisilat solüsyonu+Yanmış Ekmek,

verilmiş on tavşanın 30. ve 120. dakikalarda ortalama kan salisilat düzeyleri saptanmış oldu.

Alınan her kan örneği üzerinde üç ayrı ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı. Elde edilen değerler istatistiksel yönden değerlendirildi, tablo ve grafik halinde gösterildi.

II.2.6. In Vitro Koşullarda Aktif Karbonun Adsorban Özelliği

Özelliği Üzerine Yoğurdun ve Sütün Etkisi

Daha önce De Neve⁽¹³⁷⁾ tarafından uygulanan ve çeşitli marmelatlar ile nişasta ve şekerin in vitro koşullarda asetil salisilik asidin aktif karbon tarafından adsorplanma oranı üzerine etkilerini incelediği yöntem modifiye edildi. Önce pepsinsiz yapay mide sıvısı ve sodyum salisilatın bu sıvı içinde 100 mg/100 ml olacak şekilde solüsyonu hazırlandı.

Önce süt ve yoğurdun yapay mide sıvısında Trinder reaktifi ile renk verip vermediği kontrol edildi. Herhangi bir renk, yani absorban vermediği görülünce şu yöntem uygulandı:

a- Bir gram aktif karbon (Amoco PX-21), 250 ml'lik cam kapaklı bir erlen içinde 25 ml yapay mide sıvısı ile 25°C de suspansiyon haline getirildi. Aktif karbon tamamen ıslandıktan sonra, önceden hazırlanmış sodyum salisilat solüsyonundan 100 ml bu karışıma ilave edildi. Karışım dakikada 275 defa hareket eden mekanik bir çalkalayıcıda 5 dakika çalkalandı, 5 dakika beklendi ve milipor aracılığı ile membran filtreden süzül-
dü. Süzüntünün ilk 10 ml'si atıldı, sonraki süzüntünün 1 ml'sine 5 ml Trinder reaktifi ilave edildi. Karışım tüp içinde birkaç kez altüst edildikten sonra uygun bir spektrofotometrede 540 nm dalga boyunda solüsyonun verdiği absorpsiyon değeri okundu, elde edilen değer (II.2.4.1) yöntemiyle elde edilen doğru denkleminde uygulanarak adsorplanan sodyum salisilat miktarı saptandı.

b- Üzerinden kaymağı alınmış 10 gram Atatürk Orman Çiftliği yoğurdu, yapay mide sıvısıyla 25 ml'ye tamamlandı, üzerine 1 g aktif karbon ilave edildi ve erlen birkaç kez çevrilerek aktif karbonun bu karışım ile tamamen ıslanması sağlandı, sonra 100 ml sodyum salisilat solüsyonu

ilave edilerek II.2.6-a da belirtilen yöntem aynen uygulandı. Yoğurdun aktif karbonun adsorpsiyon gücünde bir değişiklik yapmadığı araştırıldı.

c- Aynı uygulama üzerinden kaymağı alınmış 10 ml Atatürk Orman Çiftliği sütü ile tekrarlandı. Sütün aktif karbonun adsorpsiyon gücünde bir değişiklik yapıp yapmadığı araştırıldı.

d- Aynı uygulama aktif karbon olmaksızın 10 gram yoğurt,

e- Aktif karbon olmaksızın 10 ml süt ile tekrarlandı.

Böylece in vitro koşullarda yoğurt ve sütün aktif karbon üzerindeki etkileri araştırılmış oldu.

Her deney en az sekiz kez tekrarlandı ve her uygulamada en az üç ölçüm yapıldı, ortalamaları alındı.

II.2.7. In Vivo Koşullarda Aktif Karbonun Adsorban

Özelliği Üzerine Yoğurt ve Sütün Etkileri:

Salisilat almış şahısların 24 saatlik idrarındaki total salisilat düzeylerini saptamak için önce, idrar içinde sodyum salisilatın standart eğrisi çizildi.

II.2.7.1. İdrar İçersine İlave Edilen Sodyum Salisilatın

Standart Eğrisinin Çizimi:

İdrar içerisindeki salisilat düzeyleri iki farklı yöntemle saptandı;

- Hidroliz yapılmayan (Trinder) yöntem ,
- Hidroliz yapılan yöntem.

II.2.7.1.1. Hidroliz Yapılmayan Yöntem ile Sodyum

Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi:

Sağlıklı ve deneyden 15 gün öncesine kadar hiç ilaç almamış ve sigara içmeyen şahısların idrarları toplandı. Bu idrarların 19 ml'sine 1 ml sodyum salisilatın su içindeki standart solüsyonlarından ilave edilerek, ml'de 0.1-0.2-0.3-0.4-0.5-0.6-0.8-1.0 mg sodyum salisilat içeren idrar örnekleri hazırlandı. Bu idrar örneklerinin 1 ml sine 5 ml Trinder reaktifi ilave edilerek oluşan rengin şiddeti 540 nm dalga boyunda saptandı. Tablo-4'de farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilat içeren idrar örneklerinin bu yöntem ile verdiği ortalama absorpsiyon değerleri, bu değerlere tekabül eden sodyum salisilat miktarı ve yüzde geri elde edilme değerleri ile düzeltme faktörü gösterilmiştir.

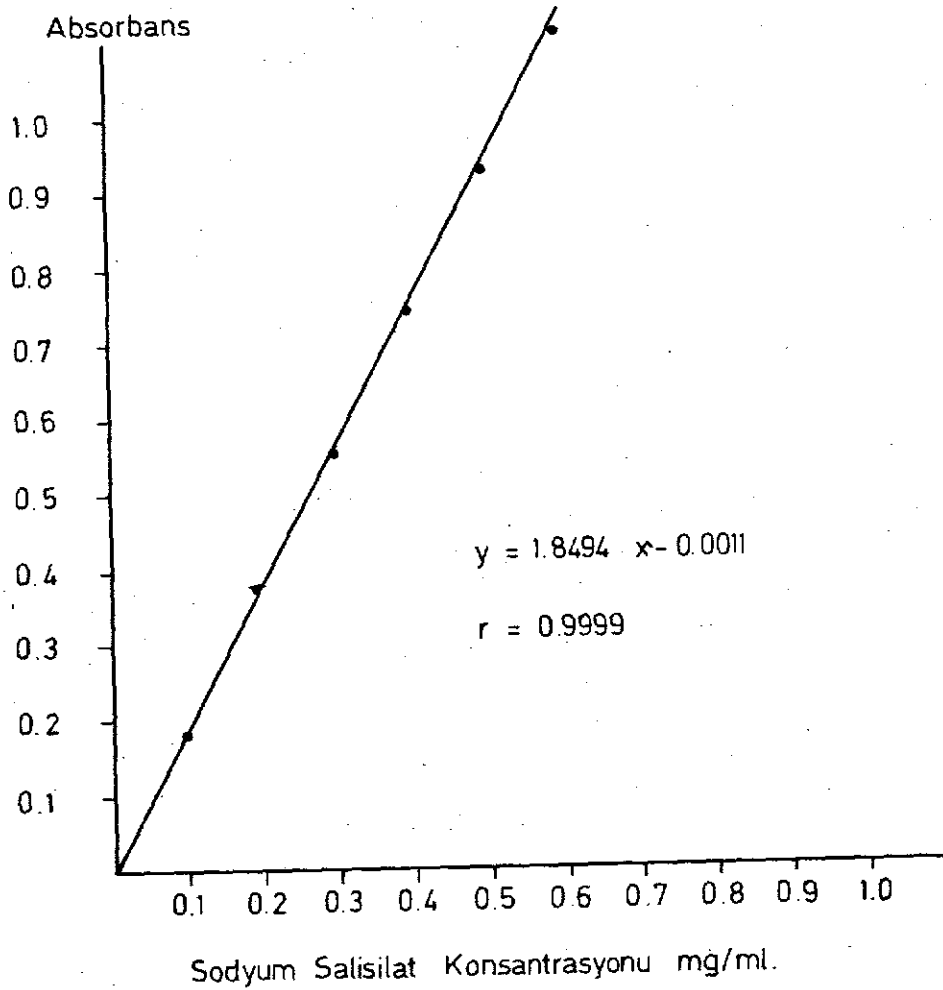
Tablo-4. İdrar İçerisine İlave Edilen Sodyum Salisilatın Bilinen Konsantrasyonlarına Karşı Hidroliz Yapılmayan Yöntem ile (Trinder) Elde Edilen Değerler.

İdrara İlave Edilen Na Salisilat mg/ml	Absorbans Okunan Boş İdrar Absor.- Absor.	Bu Yöntem ile Saptanan Na Salisilat mg/ml	Geri Elde Edilme %
Boş İdrar	0.048	0.025	-
0.1	0.183	0.098	98.00
0.2	0.372	0.201	100.50
0.3	0.552	0.298	99.33
0.4	0.739	0.399	99.75
0.5	0.927	0.500	100.00
0.6	1.108	0.589	99.66
0.8	1.467	0.792	99.02
1.0	1.856	1.002	100.20
Stand. Sapma± 0.78		Stand. Hata±0.27	0.78±99.55

$$\text{Düzeltilme Faktörü} = \frac{100}{99.55} = 1.004$$

Hesaplanmalarda boş idrarın verdiği absorbans değeri gözönüne alındı. Bu değer salisilat ilave edilmiş idrarların verdiği değerlerden çıkarıldı.

Farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilat içeren idrar örneklerinin verdiği absorbans değerleri ordinata, konsantrasyonlar da absisse işaretlenerek çizilen standart eğri, bu eğrinin doğru denklemi ve korelasyon katsayısı Şekil-6 da gösterilmiştir.



Şekil-6. İdrar İçerisine İlave Edilmiş Sodyum Salisilatın Hidroliz Yapılmayan (Trinder) Yöntem ile Elde Edilen Standart Eğrisi.

II.2.7.1.2. Hidroliz Yapılan Yöntem ile Sodyum Salisilatın Standart Eğrisinin Çizimi:

Daha önceki yöntemde belirtildiği gibi hazırlanmış ve 0.1-1 mg/ml konsantrasyonda sodyum salisilat içeren idrar örneklerinden 1'er ml alındı ve 50 ml'lik şişelere konuldu. Her şişeye 1 ml konsantre hidroklorik asit (% 37) ilave edildi. Şişeler kapatıldı ve alüminyum kapak ile flakonlandı. Bu asitli idrar karışımı hidroliz için bir saat süre ile 120°C 'de etüvde tutuldu. Şişeler soğuduktan sonra 30 ml karbon tetra klorür ilave edildi. Dakikada 275 kez hareket eden mekanik bir çalkalayıcıda 20 dakika süre ile çalkalandı. Ayırma hunisi aracılığı ile organik faz ayrıldı. Organik fazın her 10 ml'sine demir 3 nitrat'ın 0.07 N Nitrik asid içersindeki % 1'lik solusyonundan (Ek-4) 5 ml ilave edildi. Karışım manyetik bir karıştırıcı aracılığı ile 5 dakika karıştırıldı. Sıvı faz karışımdan alınarak 540 nm dalga boyunda absorbands değeri saptandı. Aynı işlem sodyum salisilat katılmamış boş idrara da uygulandı. Buradan elde edilen absorbands değeri, salisilatlı idrarlardan elde edilen değerlerden çıkarıldı. Tablo-5' te bu yöntem ile saptanan ortalama idrar salisilat düzeyleri, yüzde geri elde edilme ve düzeltme faktörü gösterilmiştir.

Sodyum salisilatın bu yöntem ile çizilen standart eğrisi , bu eğrinin doğru denklemi ve korelasyon katsayısı Şekil - 7'de görülmektedir.

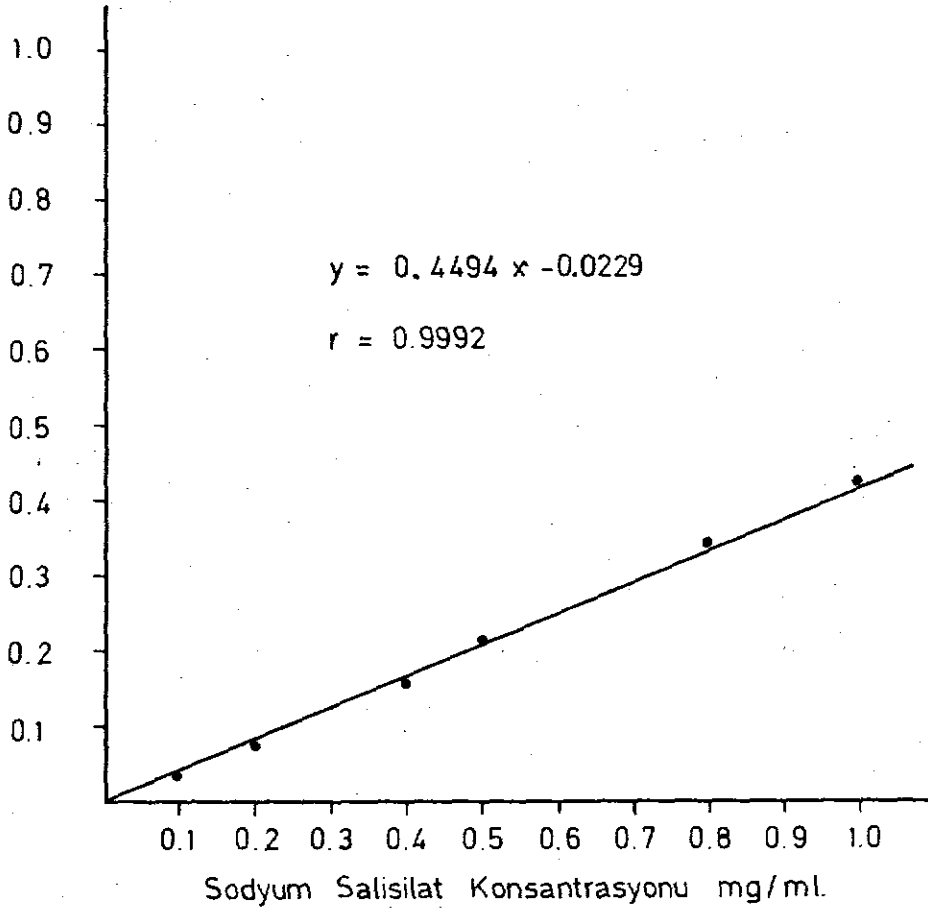
Bu çalışmada, Gwilt (56) ve Juhl (138) 'un kullandığı yöntemler modifiye edilerek uygulanmıştır.

Tablo-5. İdrar içerisine ilave edilen Sodyum Salisilatın Bilinen Konsantrasyonlarına Karşı Hidroliz Yapılan Yöntem ile Elde Edilen Değerler.

İdrara İlave Edilen Sodyum Salisilat mg/ml	Bu Yöntem İle Saptanan Sodyum Salisilat mg/ml	Geri Elde Edilme %
0.1	0.096	96.00
0.2	0.195	97.50
0.3	0.292	97.33
0.4	0.397	99.25
0.5	0.499	99.80
0.6	0.607	101.16
0.8	0.810	101.25
1.0	1.019	101.90
Stand. Sapma±2.14 , Stand. Hata±0.76		99.27±2.14

$$\text{Düzeltilme Faktörü} = \frac{100}{99.27} = 1.007$$

Absorbans



Şekil-7. İdrar içerisine ilave edilmiş Sodyum Salisilatın Hidroliz Yapılan Yöntem ile Elde Edilen Standart Eğrisi.

II.2.7.1.3. In Vivo Koşullarda Yoğurt ve Süt'ün Aktif Karbon'un Adsorban Özelliği Üzerine Etkileri

Bu yöntemde, Juhl⁽¹³⁸⁾ ve Chiou⁽¹³⁹⁾'nun yaptıkları çalışmalar modifiye edilerek uygulandı.

Deneylere, karaciğer, böbrek ve mide barsak kanalında herhangi bir rahatsızlığı olmadığını belirten, 24 ile 35 yaşları arasında (ortalama 28 ± 4.3 yıl) ve 64 ile 75 kilogram ağırlıkta (ortalama 69 ± 5.2 kg) sekiz gönüllü erkek katıldı.

Deneyde, önceden dağılma testine tabi tutulan ve 2 ± 1 dakika dağılma süresi gösteren yaklaşık aynı ağırlıkta (550 ± 10 mg) ve içersinde 500 mg aspirin içeren Ordu İlaç Fabrikasında üretilmiş ASP tabletleri kullanıldı.

Bir hafta öncesine kadar herhangi bir ilaç almamış ve bütün bir gece birşey yememiş ve içmemiş denekler, deney öncesi boş idrarlarını verdikten sonra şu uygulamaya tabi tutuldular:

1. Bir gram aspirin (iki tablet) 240 ml su ile yutuldu.
2. Bir gram aspirin 90 ml su ile yutuldu, iki dakika sonra 100 ml su içinde suspansiyon haline getirilmiş 10 g aktif karbon (Amaco PX-21) karışımı ve üzerine 50 ml su içildi.
3. Bir gram aspirin 90 ml su ile yutuldu. İki dakika sonra 100 ml'ye su ile tamamlanmış ve suspansiyon haline getirilmiş 100 g yoğurt ve 10 g aktif karbon karışımı ve üzerine 50 ml su içildi.
4. Bir gram aspirin 90 ml su ile yutuldu, 2 dakika sonra 100 ml süt içinde 10 g aktif karbon içeren karışım ve üzerine 50 ml su içildi.
5. Bir gram aspirin 90 ml su ile yutuldu, üzerine 100 ml su ile tamamlanmış 100 g yoğurt ve sonra 50 ml su içildi.

Yukarda belirtilen beş farklı uygulama deneklere birer hafta ara ile çapraz ve randomize olarak uygulandı.

Her denek ilaç alınımından 2 saat sonra normal kahvaltılarını yaptı. 0-3, 3-6, 6-12, 12-24 saatlerinde, deneklerin idrarları ayrı ayrı toplandı ve idrar miktarları ml olarak ölçüldü. İdrarlar deney yapıncaya kadar buzdolabında saklandı. Toplanan bu idrarlar normal filtre kağıdından süzüldü. Süzütünün ilk 20 ml'si atıldı, sonraki idrar örneklerinin her 1 ml'sindeki salisilat düzeyleri hidroliz yapılmamış ve hidroliz yapılan yöntemlere göre ayrı ayrı saptandı. Hesaplamalarda deneklerin boş idrarlarından elde edilen değerler, ilaç verildikten sonra elde edilen değerlerden çıkarıldı.

II.2.8. Yapay Mide Sıvısında Sodyum Salisilat Yanında Bulunan Diğer İlaçların, Salisilatın Aktif Karbon Tarafından Adsorplanma Düzeylerindeki Etkileşmeleri:

Sodyum Salisilat ile zayıf baz özellikteki klorfeniramin maleat'ın ve aynı özellikte, ayrıca daha küçük molekül ağırlığına sahip izoniazid'in, sodyum salisilatın aktif karbon tarafından adsorpsiyonuna etkili olup olmadıkları araştırıldı.

II.2.8.1. Ön Çalışma:

Çalışmada önce bu iki maddenin Trinder reaktifi ile 540 nm dalga boyunda herhangi bir absorpsiyon verip vermediği araştırıldı. Bunun için pepsinsiz yapay mide sıvısında, bu üç maddenin 100 mg/100 ml'de olacak şekilde standart solüsyonları hazırlandı. Sodyum salisilatın hazırlanmış solüsyonundan 0.5 ml alındı, üzerine 0.5 ml yapay mide sıvısı ilave edildi.

0.5 mg/ml sodyum salisilat içeren bu solüsyona 5 ml Trinder reaktifi ilave edilip 540 nm dalga boyundaki absorbands değeri saptandı. Diğer uygulamalarda 0.5 ml sodyum salisilat solüsyonu üzerine 0.5 ml klorfeniramin maleat ve izoniazid'in standart solüsyonları ilave edildi. Bu iki karışımın Trinder reaktifi ile 540 nm dalga boyunda okunan absorbands değerleri, sodyum salisilatın bu dalga boyunda yalnız başına verdiği absorbands değerleri ile karşılaştırıldı ve aralarında fark olup olmadığı araştırıldı. Absorbans değerlerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı.

II.2.8.2. In Vitro Koşullarda Klorfeniramin ve Izoniazid'in Sodyum Salisilat ile Adsorpsiyon Düzeylerindeki Etkileşmeleri.

Sodyum salisilatın 100 mg/50 ml olacak şekilde pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde hazırlanmış solüsyonları 100 ml'lik cam kapaklı erlenlere konuldu. Bu erlenlere 50, 100 ve 200 g aktif karbon ilave edildi. Aktif karbon iyice ıslandıktan sonra, erlenler oda ısısında ve dakikada 275 kez hareket eden mekanik bir çalkalayıcıda 20 dakika süre ile çalkalandı, 5 dakika beklendi ve membran filtreden süzülde. Süzüntülerin ilk 10 ml'si atıldı, sonraki süzüntülerin 1 ml'sine 5 ml Trinder reaktifi ilave edilip 540 nm dalga boyunda absorbands değerleri saptandı. Elde edilen absorbands değerleri II.2.4. de gösterilen doğru denklemine uygulanarak sodyum salisilat konsantrasyonu hesaplandı.

Çalışmanın bu kısmında sodyum salisilat solüsyonu içersine 50, 100 ve 200 mg klorfeniramin maleat ve izoniazid ayrı ayrı ilave edildi. Bu maddelerin, sodyum salisilatın aktif karbon tarafından adsorblanma düzeylerine, etkisinin olup olmadığı araştırıldı.

III- B U L G U L A R

III.1. Değişik Adsorbanların Adsorpsiyon Güçlerinin Saptanması İçin Yapılan Ön Deneylerden Elde Edilen Bulgular:

Farmakopelerin (28,29) önerdiği bu yöntem II.2.2.'de belirtildiği şekilde uygulandı. II.2.1. yöntemine göre hazırlanmış beş adsorbanın potasyum merkürü iyodür TS ile verdiği sonuçlar Tablo-6' da görülmektedir. Farmakopeler herhangi bir bulanıklık meydana gelmemesini önermektedirler.

Tablo-6. Değişik Adsorbanların Uygulanan Yöntem Sonucu
Verdikleri Bulanıklık Durumları

Adsorbanlar	Bulanıklık
Aktif Karbon (Amaco PX-21)	-
Aktif Karbon (Merck)	-
Aktif Karbon (Norit-A)	-
Mangal Kömürü	+
Yanmış Ekmek	+

III.2. Deneylerde Kullanılan Adsorban Maddelerin Partikül Büyükliklerine Ait Bulgular

Yöntem Bölümünün II.2.3. kısmında belirtildiği şekilde üç firmaya ait aktif karbon ile mangal kömürü ve yanmış ekmeğın partikül büyüklükleri, lanametre ve elek analiz yöntemleriyle saptandı. Bu iki uygulama sonucunda elde edilen bulgular, Tablo-7 ve Tablo-8'de görülmektedir. Partikül büyüklükleri adsorban maddenin yüzey adsorpsiyon alanı ve dolayısı ile adsorpsiyon gücü bakımından önem taşımaktadır.

Tablo-7. Değişik Adsorbanların Lanametre Yöntemi ile Saptanan Partikül Büyüklükleri

Partikül Büyüklüğü	Amoco PX-21 %	Merck %	Norit-A %	Mangal Kömürü %	Yanmış Ekmek %
1-5 mikron	70.200	59.650	50.110	40.750	36.150
5-10 mikron	18.050	14.130	13.790	9.150	10.350
10-20 mikron	5.550	12.050	12.100	12.450	9.400
20-30 mikron	3.110	7.270	8.270	10.170	7.500
30-50 mikron	2.040	4.730	10.840	20.750	28.310
50 mikron >	1.050	2.170	4.890	6.730	8.290

Tablo-8. Değişik Adsorbanların Elek Analiz Yöntemi ile Saptanan Partikül Büyüklükleri

Partikül Büyüklüğü	Amoco PX-21 %	Merck %	Norit-A %	Mangal Kömürü %	Yanmış Ekmek %
425 μm >	-	0.300	0.600	0.800	1.100
250 μm >	0.400	1.200	2.200	2.600	4.800
180 μm >	4.200	7.500	7.600	11.900	12.100
150 μm >	7.900	9.900	11.800	13.900	14.500
125 μm >	7.300	7.900	8.200	8.600	9.400
125 μm <	80.200	73.200	69.600	62.200	58.100

III.3. Sodyum Salisilatın Değişik Adsorbanlar Tarafından Adsorplanma Oranlarına Ait Bulgular:

Tablet dağılıma test cihazında yapılan ve yöntem bölümünde II.2.4.2. kısmında anlatılan bu uygulamada, pepsinsiz yapay mide sıvısı içindeki 200 mg/200 ml sodyum salisilatın 10-120 dakikalar arasında, 2 g değişik üç marka aktif karbon ile mangal kömürü ve yanmış ekmek tarafından adsorplanma oranları saptandı. Elde edilen verilere göre aktif karbonlar arasında en güçlü adsorpsiyon gösteren, örnek aktif karbon olarak alındı ve diğer uygulamalarda kullanıldı.

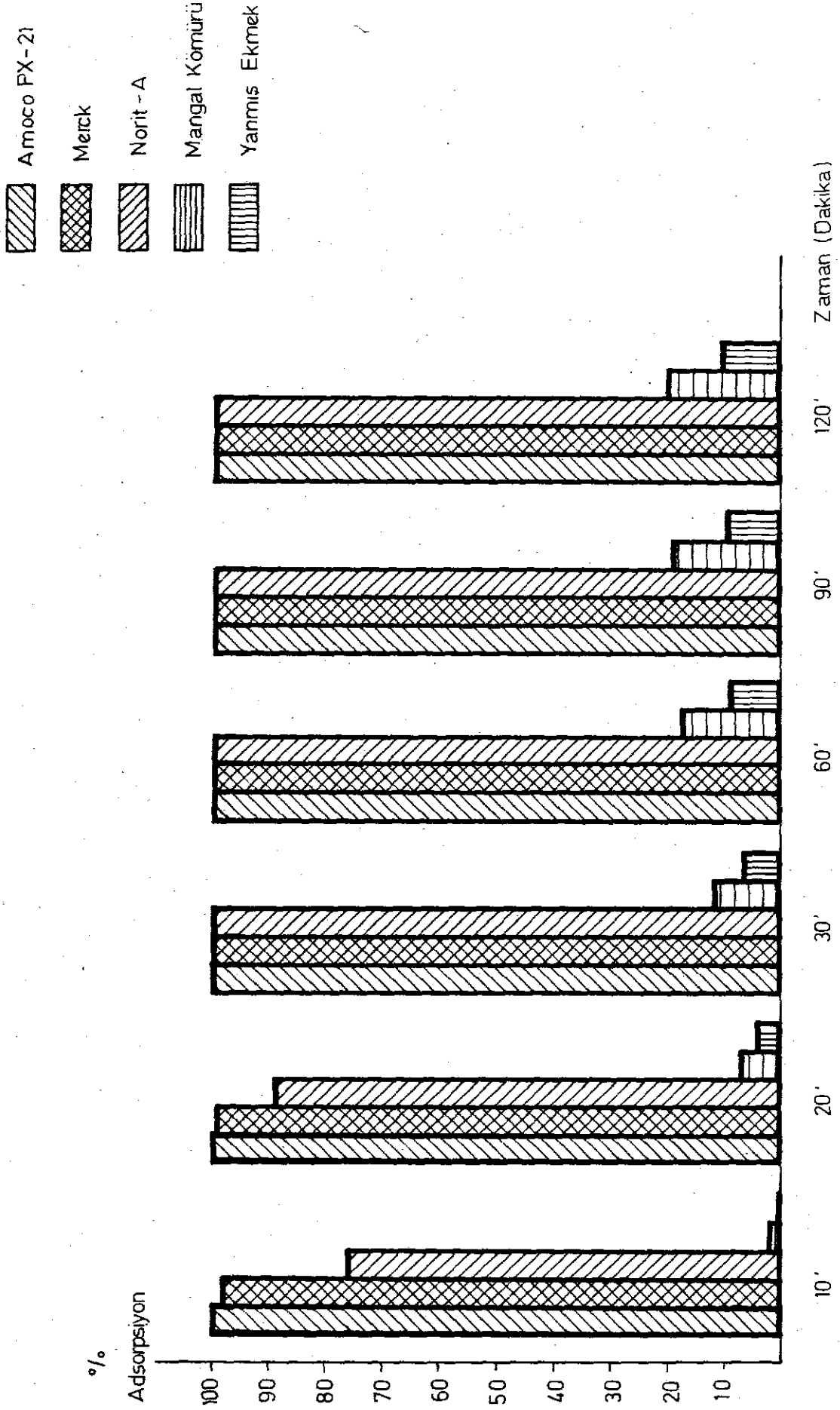
Yapılan bu çalışmada elde edilen bulgular Tablo-9'da görülmektedir. Bu bulgular grafik halinde Şekil-8'de ayrıca gösterilmiştir.

Tablo-9. Sodyum Salisilatın (200 mg/200 ml) Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı İçinde Değişik Adsorbanlar Tarafından Farklı Zamanlarda Adsorplanma Değerleri (mg/200 ml).

Zaman (Dakika)	A D S O R B A N L A R					
	Aktif Karbon Amoco PX-21 (2 g)	Aktif Karbon Merck (2 g)	Aktif Karbon Norit-A (2 g)	Mangal Kömürü	Yanmış Ekmek (2 g)	
10	^a 200±0.0	^{a1} 196.88±1.08	^{a2} 152.14±1.85	^{a3} 3.75±0.62	^{a4} -	
%Ads.	100	98.44	76.07	1.87	-	
20	^b 200±0.0	^{b1} 197.92±1.25	^{b2} 177.60±2.0	^{b3} 13.72±1.47	^{b4} 6.78±0.86	
%Ads.	100	98.96	88.80	6.86	3.39	
30	^c 200±0.0	200±0.0	200±0.0	^{c3} 23.72±1.78	^{c4} 14.33±1.29	
%Ads.	100	100	100	11.86	7.16	
60	^d 200±0.0	200±0.0	200±0.0	^{d3} 35.88±1.11	^{d4} 17.84±0.95	
%Ads.	100	100	100	17.94	8.92	
90	^e 200±0.0	200±0.0	200±0.0	^{e3} 37.51±1.03	^{e4} 18.80±0.93	
%Ads.	100	100	100	18.75	9.40	
120	^f 200±0.0	200±0.0	200±0.0	^{f3} 39.48±1.23	^{f4} 19.86±1.08	
%Ads.	100	100	100	19.74	9.93	

(±) = 8 deneyin standart sapması

a(a1,a2,a3,a4),b(b1,b2,b3,b4),c(c3,c4),d(d3,d4),e(E3,e4),f(f3,f4) p<0.01



Şekil-8. Sodyum Salisilatın 200 mg/200 ml Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı İçinde Değişik

Adsorbanlar Tarafından Farklı Zamanlarda Adsorplanma Yüzdeleri

III.4. In Vivo Koşullarda Değişik Adsorbanların Tavşanlarda

Kan Salisilat Düzeylerine Etkileri ile ilgili Bulgular:

Tavşanlara ağız yoluyla ve 100 mg/kg hesabıyla verilen sodyum salisilatın absorpsiyonunu aktif karbon, mangal kömürü ve yanmış ekmeğin hangi oranlarda azalttığını saptamak amacıyla bu uygulama yapılmıştır.

Yöntemler bölümünün II.2.5.2. kısmında belirtildiği gibi tavşanlara sodyum salisilat solüsyonu verildikten sonra birer gram yukarıda belirtilen adsorban maddeler ayrı ayrı uygulanmış ve on tavşanın 30. ve 120. dakikalardaki kan salisilat düzeyleri saptanmıştır.

Bu çalışma sonucunda elde edilen bulgular Tablo-10'da görülmektedir. Bu bulguların toplu olarak değerlendirilmeleri Tablo-11'de gösterilmiş ve Şekil-9'da grafik haline getirilmiştir.

Tablo-10. Aktif Karbon, Mangal Kömürü ve Yanmış Ekmek Verilen On Tavşanın 30. ve 120. Dakikalarda Saptanan Kan Salisilat Düzeyleri

Denek	Sodyum Salisilat mg/ml		Sodyum Salisilat Amaco PX-21		Sodyum Salisilat Mangal Kömürü		Sodyum Salisilat Yanmış Ekmek	
	30'	120'	30'	120'	30'	120'	30'	120'
1	0.918	1.134	0.555	0.600	0.855	0.864	0.906	1.005
2	0.984	1.245	0.477	0.555	0.729	1.116	0.795	1.254
3	0.915	1.320	0.495	0.624	0.807	0.837	0.834	1.023
4	0.885	1.053	0.639	0.807	0.954	0.873	0.867	0.945
5	0.819	1.206	0.486	0.429	0.768	1.089	0.801	1.248
6	1.137	0.912	0.711	0.756	1.053	0.807	1.131	0.867
7	1.080	1.101	0.510	0.504	0.840	0.816	0.870	1.188
8	0.963	1.209	0.504	0.510	0.831	0.918	0.903	0.897
9	0.882	1.149	0.477	0.486	0.729	1.140	0.885	0.906
10	0.891	1.350	0.483	0.489	0.747	0.906	0.873	0.987
Ort.	0.948	1.167	0.533	0.576	0.843	0.936	0.886	1.032
S.S	±0.099	±0.129	±0.079	±0.122	±0.101	±0.128	±0.094	±0.146

Tablo-11. Aktif Karbon, Mangal Kömürü ve Yanmış Ekmek Verilen 10 Tavşanın 30. ve 120. Dakikalarda Saptanan Ortalama Kan Salisilat Düzeyleri, Verilen Salisilatın Yüzde Adsorpsiyonu ve Bu Verilerin İstatistiksel Yönden Değerlendirilmeleri.

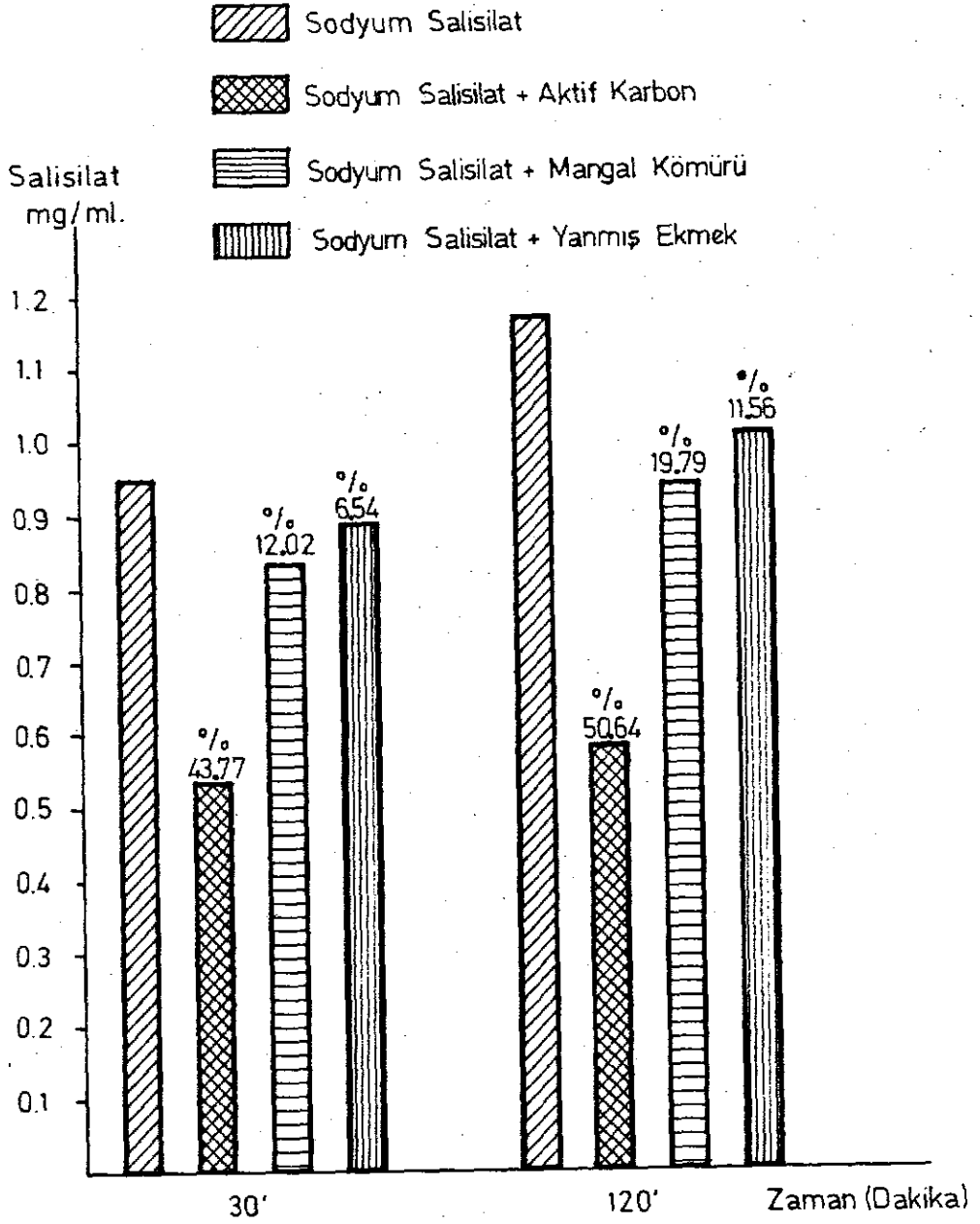
Zaman Dakika uygulama	30'			120'		
	mg/ml	% Adsorpsiyon	p	mg/ml	% Adsorpsiyon	p
Sodyum Salisilat 100 mg/kg	a 0.948±0.099	-	-	b 1.167±0.129	-	-
Sodyum Salisilat Aktif Karbon(1 g)	a1 0.533±0.079	43.77	< 0.001	b1 0.576±0.122	50.64	< 0.001
Sodyum Salisilat Mangal Kömürü(1g)	a2 0.834±0.101	12.02	< 0.02	b2 0.936±0.128	19.79	< 0.001
Sodyum Salisilat Yanmış Ekmek(1 g)	a3 0.886±0.094	6.54	> 0.05	b3 1.032±0.146	11.56	< 0.05

± Standart Sapma n= Denek Sayısı (10)

t= İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (p)

$$p < 0.001 \quad \frac{a - a1}{a - a2} < 0.02 \quad \frac{a - a3}{a - a2} > 0.05 \quad (\text{Anlamsız})$$

$$p < 0.001 \quad \frac{b - b1}{b - b2} < 0.001 \quad \frac{b - b3}{b - b2} < 0.05$$



Şekil-9. Üç Farklı Adsorban Verilmiş On Tavşanın 30 ve 120. Dakikalarda Saptanan Ortalama Kan Salisilat Düzeyleri ile Bu Adsorbanlar Tarafından Adsorplanan Salisilat Değerleri

III.5. In Vitro Koşullarda Aktif Karbonun Adsorpsiyon
Gücü Üzerinde Süt ve Yoğurdun Etkileri:

Yöntemler bölümünün II.2.6. kısmında belirtildiği gibi, pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde (100 mg/125 ml) sodyum salisilatın, beş dakika içinde 1 g aktif karbon tarafından adsorplanma oranı üzerine süt ve yoğurdun etkileri araştırılmıştır. Bu uygulama sonunda in vitro koşullarda süt ve yoğurdun aktif karbonun adsorpsiyon gücünde ne kadar azalma meydana getirdiği araştırılmıştır. Uygulanan yöntem sonunda elde edilen bulgular Tablo-12'de görülmektedir.

Tablo-12. In Vitro Koşullarda 5 Dakika İçinde Aktif Karbonun Sodyum Salisilatı Adsorplama Gücü Üzerine Süt ve Yoğurdun Etkisi

Uygulamalar n = 8	Na Salisilat mg/125 ml	% Adsorp.	Adsorpsiyondaki % Azalma
Sodyum Salisilat (100 mg/125 ml)	100	-	-
Sodyum Salisilat + 1 g Aktif Karbon	0.000	100	-
Sodyum Salisilat + 10 g Yoğurt + 1 g Aktif Karbon	5.375	94.625	5.37
Sodyum Salisilat + 10 ml Süt + 1 g Aktif Karbon	6.100	93.900	6.10
Sodyum Salisilat + 10 g Yoğurt	96.249	3.751	-
Sodyum Salisilat + 10 ml Süt	97.880	2.120	-

III.6. In Vivo Koşullarda Yoğurt ve Sütün Aktif Karbonun
Adsorban Özelliği Üzerine Etkileri ve Bunlar ile
İlgili Bulgular:

Yöntemler bölümünün II.2.7.1.3. kısmında belirtildiği gibi bir gram aspirin verilmiş sağlıklı deneklerin 0 - 3, 3 - 6, 6 - 12 12-24 saatleri arasında ve 24 saatlik idrarlarındaki toplam salisilat düzeyleri iki farklı analiz yöntemi ile saptanmıştır. Birer hafta ara ile aynı deneklere sırası ile;

- Bir gram aspirin,
- Bir gram aspirin + 10 g aktif karbon
- Bir gram aspirin + 10 g aktif karbon + 100 g yoğurt,
- Bir gram aspirin + 10 g aktif karbon + 100 ml süt,
- Bir gram aspirin + 100 g yoğurt

verilmiştir. Böylece süt ve yoğurdun, aspirinin aktif karbon tarafından adsorpsiyonuna etkili olup olmadıkları araştırılmıştır.

Tablo-13, 14, 15, 16 ve 17'de değişik uygulamalar sonucunda sekiz denekten elde edilen idrar salisilat bulguları görülmektedir.

İki farklı analiz yöntemi ile 24 saatlik idrarda saptanan toplam aspirin düzeyleri Tablo-18'de, hidroliz yöntemi ile değişik zaman aralıklarında idrarda saptanan aspirine ait bulgular Tablo-19'da, yine hidroliz yöntemi ile 24 saatlik idrar içinde saptanan toplam salisilat düzeylerinin değerlendirildiği bulgular Tablo-20'de gösterilmiştir. Şekil-10'da uygulamalar sonunda saptanan idrar aspirin düzeyleri grafik halinde görülmektedir.

Tablo-13. Bir gram Aspirin Alınış Sekiz Deneğin İki Farklı Yöntem İle Değişik Zaman Aralıklarında İdrarlarında Saptanan Aspirin Düzeyleri

Denek	İDRAR TOPLAMA ZAMANLARI												Toplam(24 Saat)	
	0 - 3		3 - 6		6 - 12		12 - 24		mg/saat		mg/saat		Trinder	Hidroliz
	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz				
1	82.73	100.94	147.82	168.95	315.65	401.72	191.79	299.81	737.99	971.42				
2	91.38	113.40	145.06	192.94	273.40	326.70	263.50	352.35	773.34	985.39				
3	56.21	84.93	268.09	372.43	327.88	437.18	50.40	89.10	702.58	983.64				
4	89.76	103.27	131.61	163.13	286.05	390.15	267.88	320.11	775.30	976.66				
5	97.94	147.31	145.99	171.80	299.52	362.35	159.36	285.89	702.81	967.35				
6	45.89	59.08	151.75	166.05	319.50	484.87	163.80	213.57	680.94	923.57				
7	85.28	99.83	140.17	160.09	276.76	379.61	225.48	296.84	727.69	936.37				
8	66.45	89.88	155.88	173.58	289.65	398.71	214.58	284.56	726.56	946.82				
Ort.	76.95	99.83	160.79	196.12	298.55	397.66	192.09	267.79	728.40	961.40				
Standart Sapma														
Standart Hata														

Standart Sapma

Standart Hata

Tablo-14. Bir gram Aspirin, ve On gram Aktif Karbon Almış Sekiz Deneğin İki Farklı Yöntem ile Değişik Zaman Aralıklarında İdrarlarında Saptanan Aspirin Düzeyleri

İ D R A R T O P L A M A Z A M A N L A R I											
Denek	0 - 3 mg/saat		3 - 6 mg/saat		6 - 12 mg/saat		12 - 24 mg/saat		Toplam (24 Saat) mg/saat		
	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	
1	27.43	41.99	86.40	121.79	81.83	108.65	93.17	145.82	288.83	418.25	
2	34.00	50.57	96.27	114.26	78.22	121.00	102.48	137.80	310.97	423.63	
3	32.49	45.75	101.89	132.87	160.74	247.49	48.14	73.61	343.26	499.72	
4	24.38	32.50	94.24	131.94	163.77	203.87	145.96	217.08	428.04	585.39	
5	36.57	74.52	68.78	74.75	97.02	135.99	85.15	114.18	287.52	399.44	
6	29.26	69.40	70.14	88.44	71.67	129.62	163.98	237.70	335.05	526.16	
7	30.17	55.61	80.18	102.75	103.72	169.71	90.12	143.74	304.19	471.81	
8	33.68	56.09	91.65	115.24	118.93	171.83	93.65	119.83	337.91	462.99	
Ort.	30.99	52.75	86.19	110.80	109.48	161.02	102.83	148.72	329.51	473.29	
Stardart Sapma											
Standart Hata											
	± 45.45									± 62.12	
	16.11									22.02	

Tablo-15. Bir gram Aspirin, 10 gram Aktif Karbon ve 100 gram Yoğurt Almış Sekiz Denegin İki Farklı Yöntem İle Değişik Zaman Aralıklarında İdrarlarında Saptanan Aspirin Düzeyleri

İDRAR TOPLAMA ZAMANLARI										
Denek	0 - 3 mg/saat		3 - 6 mg/saat		6 - 12 mg/saat		12 - 24 mg/saat		Toplam (24 Saat) mg/saat	
	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz
1	59.13	97.63	98.20	115.34	119.82	223.81	98.65	172.65	375.80	609.43
2	13.37	38.55	71.88	116.54	140.93	226.99	156.55	238.74	382.73	620.82
3	60.35	66.36	170.28	227.70	191.49	281.85	74.04	76.63	496.16	652.54
4	15.12	36.36	124.53	172.52	100.40	164.25	113.52	190.40	353.57	563.53
5	27.01	45.17	110.44	169.41	134.67	227.68	85.53	135.56	357.65	578.36
6	10.00	34.99	114.79	143.85	136.54	181.54	119.55	210.62	390.88	571.00
7	25.18	44.81	128.86	151.81	116.48	157.43	118.86	184.38	389.38	538.43
8	18.73	39.99	97.65	116.74	154.80	235.22	94.43	159.31	365.61	551.26
Ort	28.61	50.55	115.83	151.73	136.89	212.34	107.64	171.03	388.97	585.67
Standart Sapma									±45.49	±38.63
Standart Hata									16.13	13.69

Tablo-16. Bir gram Aspirin, 10 gram-Aktif Karbon ve 100 ml Süt Almış Sekiz Deneğin İki Farklı Yöntem İle Değişik Zaman Aralıklarında İdrarlarında Saptanan Aspirin Düzeyleri

İ D R A R T O P L A M A Z A M A N L A R I										
Denek	0 - 3		3 - 6		6 - 12		12 - 24		Toplam(24 Saat)	
	mg/saat		mg/saat		mg/saat		mg/saat		mg/saat	
	Trinder	Hidroлиз	Trinder	Hidroлиз	Trinder	Hidroлиз	Trinder	Hidroлиз	Trinder	Hidroлиз
1	69.82	101.26	117.13	181.95	126.29	206.68	88.00	167.97	401.24	657.86
2	15.58	23.43	112.84	169.82	182.20	271.26	130.90	214.49	441.52	679.00
3	77.69	117.83	153.77	194.69	137.25	183.15	105.56	140.56	474.27	636.23
4	70.33	100.78	120.55	150.72	141.63	203.14	91.47	160.18	423.98	614.82
5	87.88	125.13	94.02	133.30	147.97	204.06	96.95	158.55	426.82	621.04
6	56.68	96.37	82.23	122.43	108.48	160.93	124.30	201.95	371.69	581.68
7	37.93	75.97	103.66	155.80	131.71	194.54	119.44	172.83	392.74	599.14
8	56.62	84.17	121.84	168.97	162.51	209.73	107.86	165.32	448.83	628.19
Ort.	59.06	90.16	113.25	159.71	142.25	204.18	108.06	172.73	422.63	627.24
Standart Sapma									±33.11	±31.06
Standart Sapma									11.74	11.01

Tablo-17. Bir Gram Aspirin ve 100 Gram Yoğurt Almış Sekiz Denegin İki Farklı Yöntem İle Değişik Zaman Aralıklarında İdrarlarında Saptanan Aspirin Düzeyleri

Denek	İDRAR TOPLAMA ZAMANLARI												Toplam(24 Saat)	
	0 - 3		3 - 6		6 - 12		12 - 24		mg/saat		mg/saat		mg/saat	
	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz
1	65.02	71.71	101.94	139.97	296.68	399.65	195.41	281.19	659.05	892.42				
2	49.66	76.71	109.83	130.55	276.36	320.21	193.12	276.28	628.97	803.75				
3	92.44	122.24	160.46	194.33	269.87	324.75	178.83	265.09	701.15	906.41				
4	53.80	79.83	129.56	162.25	290.17	360.67	159.31	228.81	632.84	831.56				
5	45.58	70.15	90.17	126.14	291.95	382.29	204.72	301.07	633.42	879.65				
6	50.60	87.08	100.99	140.88	304.81	387.45	250.41	308.16	706.81	923.57				
7	61.35	69.24	148.82	165.45	300.68	404.08	208.87	296.41	719.72	935.18				
8	87.50	102.20	159.85	207.80	291.59	389.83	160.87	210.96	699.87	910.79				
Ort.	63.25	84.89	125.20	158.42	290.26	371.11	193.88	270.99	672.72	885.41				
Standart Sapma									±38.08	±45.77				
Standart Hata									13.50	16.23				

Tablo-18. İki Farklı Yöntemle Deneklerin Yirmidört Saatlik İdrarları İçinde Saptanan

Toplam Aspirin Düzeyleri

Denek	Aspirin(100 mg) mg/24 saat		Asp-AK (10 g) mg/24 saat		Asp-AK-Yoğ. (100 g) mg/24 saat		Asp-AK-Süt(100 ml) mg/24 saat		Asp-Yoğ. (100 g) mg/24 saat	
	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz	Trinder	Hidroliz
1	737.99	971.42	288.83	418.25	375.80	609.43	401.24	657.86	659.05	892.42
2	773.34	985.39	310.97	423.63	382.73	620.82	441.52	679.00	628.97	803.75
3	702.58	983.64	343.26	499.72	496.16	652.54	474.27	636.23	701.15	906.41
4	775.30	976.66	428.35	585.39	353.57	563.53	423.98	614.82	632.84	831.56
5	702.81	967.35	287.52	399.44	357.65	578.36	426.82	621.04	633.42	879.65
6	680.94	923.57	335.05	525.16	390.88	571.00	371.69	581.68	706.81	923.57
7	727.69	936.37	304.19	471.81	389.38	538.43	392.74	599.14	719.72	935.18
8	726.56	946.82	337.91	462.99	365.61	551.26	448.83	628.19	699.87	910.79
Ort.	728.40	961.40	329.51	473.29	388.97	585.67	422.63	627.24	672.72	885.41
S.Sap.	±33.57	±23.01	±45.45	±62.12	±45.49	±38.63	±33.11	±31.06	±38.08	±45.77
S.Hata	11.90	8.15	16.11	22.02	16.13	13.69	11.74	11.01	13.50	16.23
% Geri Eldene	72.84	96.14	32.95	47.32	38.89	58.56	42.26	62.72	67.27	88.54
	p < 0.001		p < 0.001		p < 0.001		p < 0.001		p < 0.001	

Asp= Aspirin AK= Aktif Karbon Yoğ= Yoğurt

Tablo-19. Hidroliz Yöntemi ile ve Değişik Uygulamalar Sonunda Deneklerin İdrarlarında, Farklı Zaman Aralıklarında Saptanan Toplam Aspirin Düzeyleri.

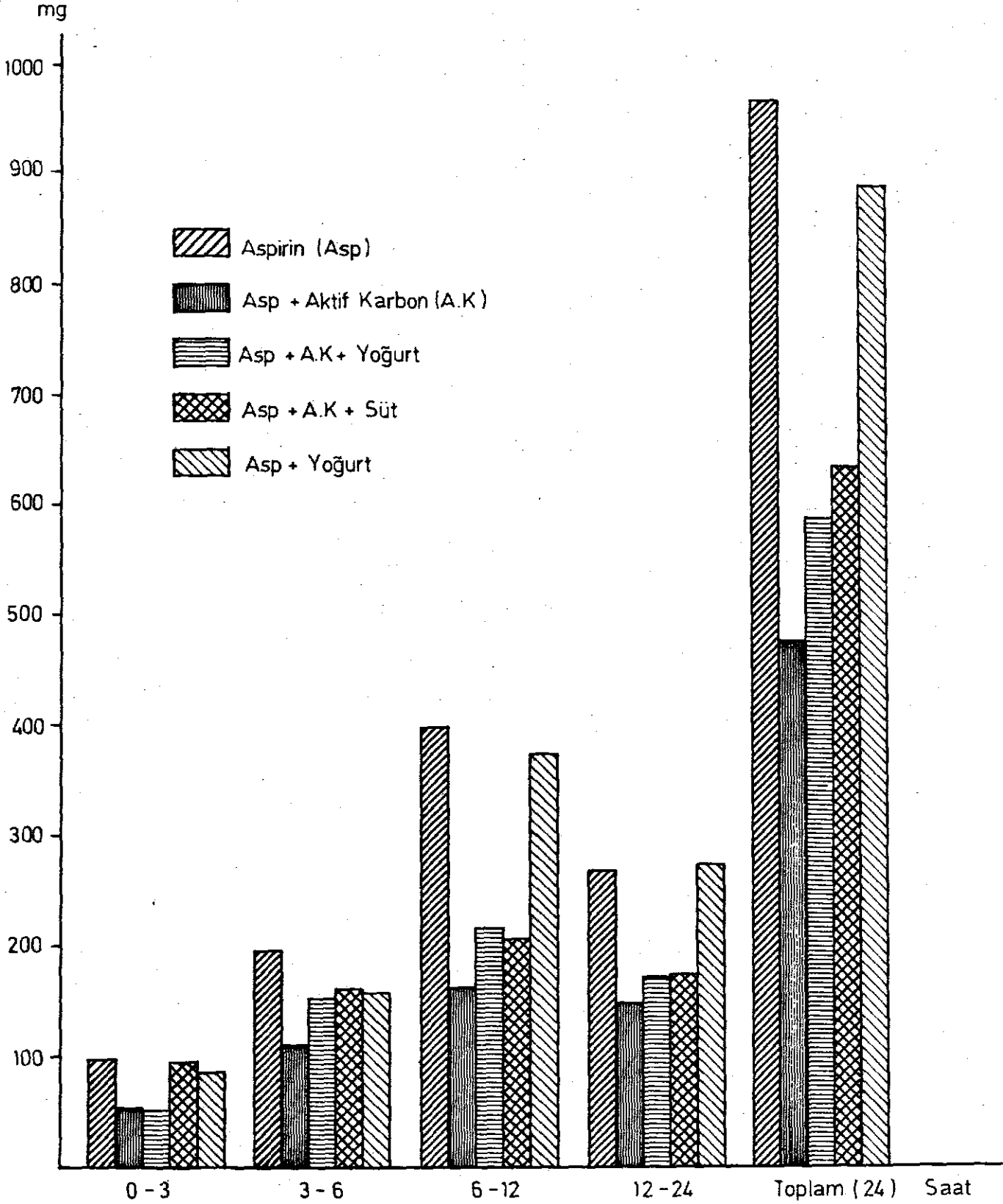
Denek Sayısı n=8	0-3(Saat)		3-6(Saat)		6-12(Saat)		12-24(Saat)		Toplam (Saat) 24	
	mg/saat	G.E.E. %	mg/saat	G.E.E. %	mg/saat	G.E.E. %	mg/saat	G.E.E. %	mg/saat	G.E.E. %
Asp (1000 mg)	99.83	9.98	196.12	19.6	397.66	39.76	267.79	26.77	961.40	96.14
Asp+AK (10 g)	52.75	5.27	110.80	11.08	161.02	16.10	148.72	14.87	473.29	47.32
Asp+AK+Yoğurt (100 g)	50.55	5.05	151.73	15.17	212.36	21.23	171.03	17.10	585.67	58.56
Asp+AK+Süt (100 ml)	90.61	9.06	159.72	15.97	204.18	20.41	172.73	17.27	627.24	62.72
Asp+Yoğurt (100 g)	84.89	8.48	158.42	15.84	371.11	37.11	270.99	27.09	885.41	88.54

G.E.E.= Geri Elde Edilme AK= Aktif Karbon Asp= Aspirin

Tablo-20. Hidroliz Yöntemi ile 24 Saat Sonunda İdrarda Saptanan Aspirin Değerleri

Denek Sayısı n - 8	Asp (1000 mg) mg/24 Saat	Asp + AK (10 g) mg/24 Saat	Asp+Ak+Yog. (100 g) mg / 24 Saat	Asp+AK+Süt (100 ml) mg / 24 Saat	Asp+Yog. (100 g) mg / 24 Saat
Ortalama ve Standart Sapma	a 961.40±23.01	b 473.29±62.12	c 585.67±38.63	d 627±24-31.06	e 885.41±45.77
% Adsorpsiyon	-	50.77	39.08	34.75	7.90
Adsorpsiyondaki % Azalma	-	-	11.69	16.02	-
% Geri Elde Edilme	96.140	47.329	58.567	62.724	88.541
% Relatif Yararlılık	100	49.23	60.91	65.25	92.10
İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi	-	a-b p < 0.001	a-c p < 0.001 c-b	a-d p < 0.001 d-b	a-e p < 0.001

AK= Aktif Karbon Asp= Aspirin



Şekil-10. Hidroliz Yöntemi ile, Değişik Uygulamalar Sonucunda ve Farklı Zaman Aralıklarında Deneklerin İdrarlarında Saptanan Toplam Aspirin Düzeyleri.

III.7. Yapay Mide Sıvısı İçinde Sodyum Salisilat
Yanında Bulunan Diğer İlaçların, Adsorpsiyon
Düzeyinde Etkileşmelerine Ait Bulgular:

Pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde sodyum salisilatın (100 mg/ml) 50-100-200 mg aktif karbon tarafından adsorplanma oranları üzerine, 50-100-200 mg izoniazid ve klorfeniramin maleatın etkileri II.2.8.2.' deki yöntemler bölümünde belirtildiği şekilde araştırıldı. Bu uygulama sonucunda ortamda birden fazla ilaç bulunduğu takdirde, adsorpsiyon değerlerinde bir değişme olup olmadığı saptandı.

Sodyum salisilatın izoniazid ile adsorpsiyon düzeylerindeki etkileşmeleri Tablo-21 ve Şekil-11' de , klorfeniramin maleat ile olan etkileşmeleri ise Tablo -22 ve Şekil -12' de görülmektedir.

Tablo-21. 100 mg/50 ml Yapay Mide Sıvısı İçindeki Sodyum Salisilatın Aktif Karbon Tarafından Adsorplanma Değerlerine, Değişik Miktarlarda Bu sıvı İçine İlave Edilmiş Izoniazidin 20 Dakika İçersinde Oluşturduğu Etkiler.

İlave Edilen Aktif Karbon mg	Saptanan Sodyum Salisilat mg/50 ml			
	Sodyum Salisilat Sol.100 mg/50 ml	I z o n i a z i d		
		50 mg	100 mg	200 mg
50	a 44.25±1.9	a ₁ 49.64±0.51	a ₂ 52.04±0.35	a ₃ 53.25±1.52
Arsorpsiyon % Ortalama	55.75	50.36	47.96	46.75
100	b 14.49±0.38	b ₁ 18.74±1.2	b ₂ 20.38±1.93	b ₃ 25.14±0.56
Adsorpsiyon % Ortalama	85.51	81.26	79.62	74.86
200	c 1.19±0.19	c ₁ 2.74±0.4	c ₂ 4.86±0.54	c ₃ 7.53±0.55
Adsorpsiyon % Ortalama	98.81	97.26	95.14	92.47

Her Uygulama İçin Deney Sayısı= 8

± = Standart Sapma

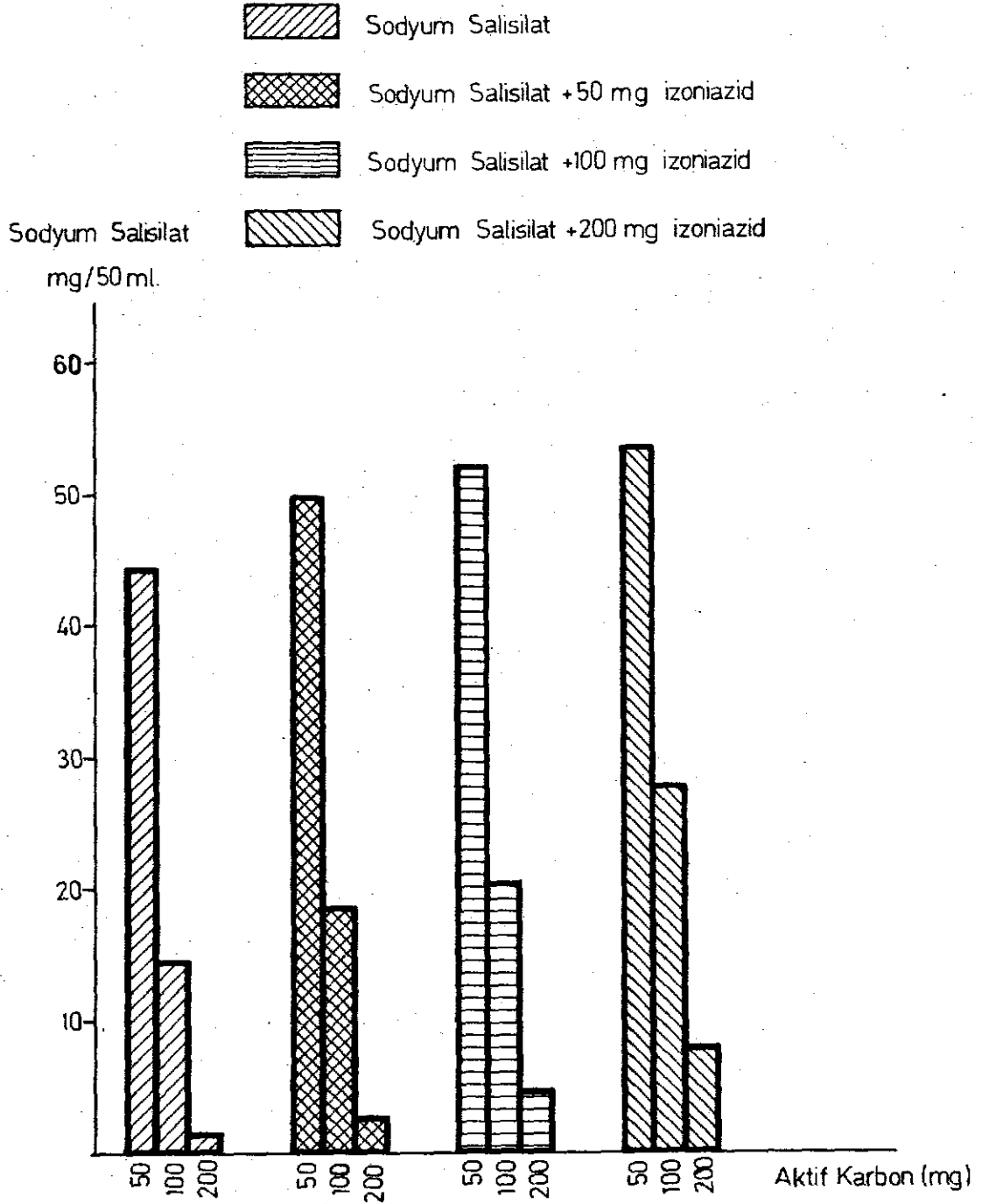
t = İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

$$a-(a_1-a_2-a_3) \quad p<0.001$$

$$a_2-a_3 \quad p<0.02$$

$$b-(b_1-b_2-b_3) \quad p<0.001$$

$$c-(c_1-c_2-c_3) \quad p<0.001$$



Şekil-11: Yapay Mide Sıvısında, 20 Dakika Sonunda (100 mg/50 ml) Sodyum Salisilatın Değişik Oranlarda Aktif Karbon Tarafından Adsorplanmasına, Farklı Oranlarda İlave Edilen İzoniazid'in Etkisi. Grafikte Adsorplanmayan Sodyum Salisilat Düzeyleri Görülmektedir.

Tablo-22. 100 mg/50 ml Yapay Mide Sıvısı İçindeki Sodyum Salisilatın Aktif Karbon Tarafından Adsorplanma Değerlerine, Değişik Miktarlarda Bu Sıvı İçine İlave Edilmiş Klorfeniramin Maleatın 20 Dakika İçersinde Oluşturduğu Etkiler.

Aktif Karbon mg	Saptanan Sodyum Salisilat mg/50 ml			
	Sodyum Salisilat Sol.100 mg/50 ml	Klorfeniramin Maleat		
		50 mg	100 mg	200 mg
50	a 44.25±1.90	a ₁ 48.05±0.26	a ₂ 50.07±0.43	a ₃ 50.44±0.22
Adsorpsiyon % Ortalama	55.75	51.95	49.93	49.56
100	b 14.49±0.38	b ₁ 17.32±0.63	b ₂ 18.79±0.44	b ₃ 21.17±0.21
Adsorpsiyon % Ortalama	85.51	82.68	81.21	78.83
200	c 1.19±0.19	c ₁ 2.95±0.36	c ₂ 2.70±0.24	c ₃ 4.03±0.54
Adsorpsiyon % Ortalama	98.81	97.05	97.3	95.97

Her Uygulama İçin Deney Sayısı= 8

± = Standart Sapma

t = İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

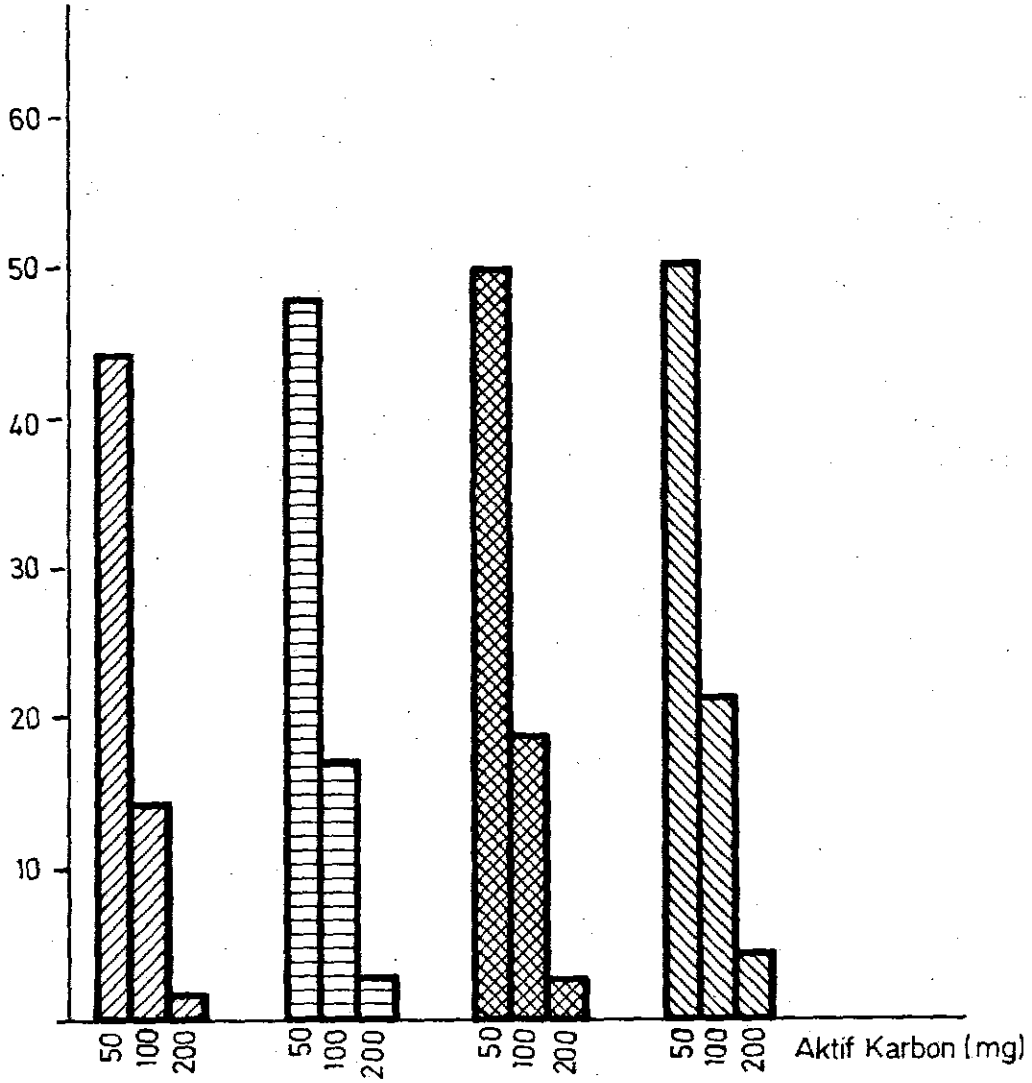
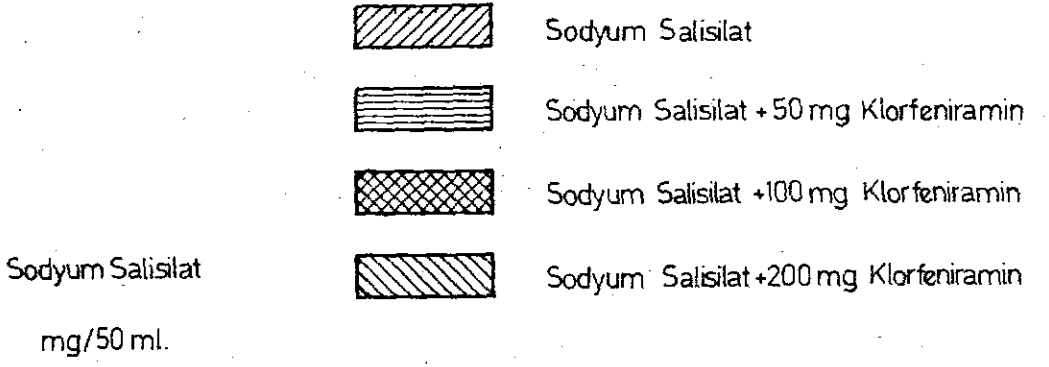
a-(a₁-a₂-a₃) p<0.001

a₂,a₃ p<0.02

b-(b₁-b₂-b₃) p<0.001

c-(c₁-c₂-c₃) p<0.001

c₁-c₂ anlamsız



Şekil-12: Yapay Mide Sıvısında, 20 Dakika Sonunda (100 mg/50 ml) Sodyum Salisilatın Değişik Oranlarda Aktif Karbon Tarafından Adsorplanmasında, Farklı Oranlarda İlave Edilen Klorfeniramin Maleat'ın Etkisi. Grafikte Adsorplanmayan Sodyum Salisilat Düzeyleri Görülmektedir.

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Aşırı doz ilaç veya kimyasal maddelerin bilinçli veya bilinçsiz alınımıyla oluşan akut zehirlenmelerde, değişik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu yöntemler sırasıyla, emetiklerle kusturma, gastrik lavaj, semptomatik tedavi, zorlu diürez, periton diyaliz, hemodiyaliz ve son zamanlarda kullanılmaya başlanan hemoperfüzyon uygulamaları şeklinde sıralanabilir. Her tedavi şeklinin kendine özgü bir takım yararlı etkileri yanında, tedavi değeri olmayan ve hatta sakıncalı bazı yan etkileri de belirtilmiştir (9,19,113,140).

Yukarıda anılan tedavi yöntemleri ve bazı özel antidotlar yanında, çeşitli adsorbanların da akut ilaç zehirlenmelerinde yararlı olacağı düşünülmüş ve bunlardan aktif karbonun güçlü bir adsorban özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Örneğin 1 gram aktif karbonun 300 mg etil alkolü, 550 mg salisilik asidi, 700 mg barbitali, 800 mg morfini ve 1000 mg sulfanilamidi adsorbe edebildiği gösterilmiştir (52). Yine birçok araştırmacı tarafından yapılan in vitro ve in vivo araştırmalarda salisilatların, barbitüratların trisiklik antidepresanların ve birçok ilacın aktif karbon tarafından etkili bir şekilde adsorplandığı belirtilmiştir (70,141,144).

Aktif karbona, bu güçlü adsorban özelliği nedeni ile gecikmemiş akut zehirlenme olgularında, bir antidot hatta hayat kurtarıcı bir madde olarak bakılabilir.

In vitro ve in vivo koşullarda uyguladığımız bu çalışma, önceleri yaygın olarak kullanılan fakat sonra unutulup, günümüzde önemi tekrar anlaşılan bir tanımlama ile yeniden keşfedilen⁽¹⁴⁵⁾ aktif karbonun adsorban özelliğini etkileyebilecek çeşitli etkenlerin etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Mangal kömürü ile karbonize hale getirilmiş yanmış ekmeğin adsorpsiyon güçlerinin aktif karbonla karşılaştırılması, bu maddenin alınımını kolaylaştırmak amacıyla kullanılan süt ve yoğurdun etkileri, yine ortamda birden fazla ilaç bulunduğu zaman bu ilaçların adsorpsiyon düzeylerinde meydana getirebileceği etkileşmeler çalışmamızın diğer yönünü oluşturmuştur.

Deneylerimizde adsorban olarak Amoco PX-21, Merck ve Norit-A isimli üç farklı marka aktif karbon ile yine adsorban özellik gösterebileceğine inandığımız mangal kömürü ve karbonize hale getirilmiş yanmış ekmeğin kullanılmıştır.

Uguladığımız in vitro ve in vivo çalışmalarda model ilaç olarak salisilatları seçtik. Yapılan araştırmalar, akut ilaç zehirlenmelerinde sedatif ve hipnotiklerden sonra salisilatların ve bu gruptan özellikle aspirinin çocuklarda sık olarak akut zehirlenmelere neden olduğunu göstermektedir^(3,5-7,146).

In vitro çalışmalarımızı tabii şartlara yakınlık sağlaması amacıyla pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde yürüttük.

Uguladığımız spektrofotometrik analizlerde absorban değerlerini interfere etmemesi için, pepsini yapay mide sıvısına içersine ilave etmedik.

Model olarak seçtiğimiz salisilatlardan sodyum salisilatın bu sıvı içersinde standart eğrisi çizilip, çalışmalarımızda bu eğriden ve onun

doğru denkleminden yararlanılmıştır (şekil-3).

In vivo çalışmalarımızı insan ve tavşanlar üzerinde uyguladık. Bu uygulamalarda değerlendirmeler, sodyum salisilatın tavşan kanında ve insan idrarında çizilmiş standart eğrileri ve bu eğrilerin doğru denklemlerinden (şekil-4,6,7) yararlanılarak yapılmıştır. Yararlandığımız standart eğriler 0.2-0.8 absorbands değerlerinde Lambert-Beer kanununa uygunluk göstermektedir.

Araştırmalarımızda,önce kullandığımız adsorban maddelerin farmakopelere⁽²⁸⁻²⁹⁾ göre adsorpsiyon güçleri araştırılmış ve yalnız c aktif karbonun farmakopelerin belirttiği nitelikte olduğu grlmştr (Tablo-6). Mangal kömürü ve yanmış ekmeğin adsorpsiyon güçleri, yapılan diğer in vitro ve in vivo deneylerde araştırılmıştır.

Adsorpsiyonda etkili olan faktörlerden biri adsorban maddenin yüzey adsorpsiyon alanıdır. Partikül büyüklüğünün yüzey adsorpsiyon alanı ile yakın ilişkisi vardır⁽¹⁴⁷⁾. Bu nedenle kullandığımız adsorban maddelerin farklı iki yöntem ile partikül büyüklükleri saptanmıştır. Gerek lanametre yöntemi (Tablo-7), gerek elek analiz yöntemine (Tablo-8) göre yapılan uygulamalarda, ortalama partikül büyüklüklerine göre en küçük partikülleri sırasıyla Amoco PX-21, Merck, Norit-A, Mangal Kömürü ve karbonize hale getirilmiş yanmış ekmeğin içerdiği grlmştr.

In vitro koşullarda ve pepsinsiz yapay mide sıvısı içindeki sodyum salisilatın değerliş zamanlarda, kullanılan adsorban maddeler tarafından adsorplanma oranları araştırıldığında, en gcl adsorban özelliği Amoco PX-21 marka aktif karbon göstermiştir.

Tablo-9'da görüldüğü gibi adsorpsiyon yönünden aktif karbonlar arasında farklılıklar görülmektedir. İlk 20 dakika içinde en güçlü adsorpsiyonu, bizim in vivo koşullarda da denediğimiz Amoco PX-21 marka aktif karbon göstermiştir. Aynı aktif karbon ile çalışan Cooney⁽³²⁾, in vitro koşullarda sodyum salisilatın bu aktif karbon tarafından güçlü bir şekilde adsorplandığını belirtmektedir. Araştırmacı diğer adsorban maddelerin daha az adsorpsiyon göstermelerini adsorpsiyon yüzey alanlarına bağlamaktadır. Amoco PX-21 2800-3500 m²/g yüzey alanına sahipken diğer aktif karbonların ortalama 1000 m²/g yüzey alanına sahip olduğu belirtilmiştir. Medema⁽¹⁴⁸⁾ bu görüşe karşı çıkmış ve fazla yüzey alanına sahip adsorbanların, por çaplarının çok küçük olacağını ve bunun da adsorpsiyon gücünü azaltacağını ifade etmiştir. Cooney ve Kane⁽¹⁴⁹⁾ sodyum barbitat ve sodyum salisilat ile yaptıkları başka bir araştırmada görüşlerinin doğru olduğunu ve Amoco PX-21'in süper aktif karbon olduğunu tekrarlamışlardır.

Uyguladığımız yöntem sonuçlarına ve istatistiksel değerlendirmelere göre en güçlü adsorban özellik gösteren Amoco PX-21'i yaptığımız diğer in vitro ve in vivo araştırmalarda model aktif karbon olarak kullandık. Tablo-9 ve Şekil-8'de görüldüğü gibi in vitro koşullarda mangal kömürü ve yanmış ekmek 120.dakika sonunda, sırasıyla % 19.74 ve % 9.93 oranında bir adsorpsiyon göstermiştir.

Bu iki maddenin adsorpsiyon gücü daha sonra in vivo koşullarda tavşanlar üzerinde denenmiştir. Yapılan bu çalışmada 30. dakika sonunda, aktif karbon verilen on tavşanın ortalama kan salisilat düzeyleri 0.533 mg/ml bulunmuş, bu değer mangal kömüründe 0.834 mg/ml, yanmış ekmekte

ise 0.886 mg/ml olarak saptanmıştır. Sodyum salisilatın yüzde adsorpsiyon oranları ise sırasıyla % 43.77, % 12.02 ve % 6.54 olarak gözlenmiştir. Her ne kadar ekme % 6.54 oranında bir adsorpsiyon göstermişse de bu değer istatistiksel yönden anlamsız bulunmuştur ($P > 0.05$). 120 nci dakika sonunda da tavşanların ortalama kan salisilat düzeylerine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kontrol değerlerine göre sodyum salisilatın bu üç adsorban tarafından adsorplanma yüzdeleri sırasıyla % 50.54, % 19.79 ve % 11.56 olarak saptanmıştır. Değerlerdeki bu farklılığın bu üç adsorban maddenin kökenlerinin, hazırlanışlarının ve partikül büyüklüklerinin farklı olmasından ileri geldiği söylenebilir.

Mangal kömürü ve yanmış ekme ile daha önce başka bir çalışma yapılmadığı için bu değerleri karşılaştırma olanağı bulunamamıştır. Yalnız Picchioni⁽¹⁴⁷⁾ yanmış ekmeğin adsorpsiyon gücünün ve tedavi değerinin çok düşük olduğunu ifade etmektedir.

Tablo-10, 11 ve Şekil-9'da görülen veriler değerlendirildiğinde, aktif karbon bulunmadığı durumlarda, yanmış ekmeğe ziyade, mangal kömürünün akut salisilat zehirlenmelerinde kullanılabileceği söylenebilir.

Bilindiği gibi yurdumuzda süt ve özellikle yoğurt zehirlenme olgularında sık olarak kullanılan maddelerdir. Yaptığımız in vitro ve in vivo uygulamalarda bu iki maddenin aktif karbon ile beraber kullanılması halinde, aktif karbonun adsorpsiyon gücünde herhangi bir değişiklik yapıp yapmadığı araştırılmıştır.

In vitro koşullarda yapılan çalışmalar sonucunda yapay mide sıvısı içindeki sodyum salisilatın 5 dakika sonunda aktif karbon tarafından adsorpsiyonunun , yoğurt ile % 5.37, süt ile % 6.1 oranında

azaldığı gözlenmiştir (Tablo-12).

Levy ve arkadaşları⁽¹⁵⁰⁾ yaptıkları in vitro araştırmada vanilyalı dondurma ve limon şerbetinin aktif karbonun adsorpsiyon gücü üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve şu sonuçları bulmuşlardır: 0.01 N HCl ortamında 250 mg aspirin ve 5 g aktif karbon, 5 dakika çalkalandığında ortamda adsorplanmayan aspirin miktarını % 17.4 mg olarak saptamışlar, buna karşın dondurma ve aktif karbon karışımında aspirin miktarı % 54.2 mg, şerbet ilavesinde % 56.1 mg olarak bulmuşlardır. Aktif karbonun adsorpsiyon gücünün bu tadlandırıcılar tarafından % 91.3 ten % 73'e düştüğünü ifade etmişlerdir. In vitro koşullarda benzer bir çalışma De Neve⁽¹³⁷⁾ tarafından yapılmış, marmelat, nişasta ve sütün aktif karbonun adsorpsiyon gücünü azalttığını belirtmiştir. De Neve sütün, adsorpsiyonu % 5.1-% 12 oranında azalttığını ifade etmektedir. Bu sonuçlar bizim elde ettiğimiz sonuçlara yakınlık göstermektedir.

In vivo koşullarda aspirinle yapılan uygulamada yoğurdun ve sütün aktif karbonun adsorpsiyon gücünde ne oranda etkili olduğu araştırılmıştır.

Bu uygulamaya katılan sekiz gönüllü erkeğin değişik zaman aralıklarında ve 24 saatlik idrarlarında toplam salisilat düzeyleri tayin edilmiştir.

İdrarda salisilat düzeylerinin başlıca iki yöntem ile saptandığı belirtilmektedir⁽¹³⁹⁾. Bunlardan biri, idrar içindeki serbest salisilik asid ve salisilürük asidin Trinder⁽¹³⁶⁾ yöntemiyle saptanması, diğeri ise tüm metabolitlerin salisilik aside dönüştürüldüğü hidroliz yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Trinder reaktifi ile salisilik asidin glukuronid halindeki metabolitlerinin reaksiyona girmediği belirtilmektedir.

Hidroliz uygulaması yapılmayan bu yöntem, bir çok araştırmacı tarafından değişik uygulamalarla kullanılmıştır (151-153).

Çalışmalarımızda deneklerin idrarlarındaki salisilat düzeyleri her iki yöntemle tayin edilmiştir. İki yöntemle göre 24 saatlik idrar içinde, saptanan salisilat düzeyleri istatistiksel yönden anlamlı ($p < 0.001$) farklılık göstermiştir (Tablo-18). Aspirin verilmiş sekiz denegin ortalama idrar salisilat düzeyleri Trinder yöntemi ile 728.40 mg/24 saat iken, bu miktar hidroliz yönteminde 961.40 mg/24 saat olarak saptanmıştır (Tablo-13).

Salisilatların eliminasyonunda, idrarla atılan metabolit düzeylerinin farklılıklar göstermesi⁽¹³³⁾ nedeniyle, Trinder yönteminin, idrarda gerçek salisilat değerlerini yansıtamadığı kanısına varılmıştır. Bu nedenle tüm metabolitlerin salisilik aside dönüştürüldüğü hidroliz yönteminin daha uygun olacağı düşünülmüş ve yapmış olduğumuz araştırmanın sonuçları bu yöntem ile elde edilen verilere göre değerlendirilmiştir.

Deneye katılan denekler birer hafta ara ile değişik uygulamalara tabi tutulmuşlardır. Bu uygulamaların sonuçları Tablo-14,15,16 ve 17'de gösterilmiştir. En yüksek idrar salisilat düzeyleri 6-12 saatleri arasında toplanan idrar örneklerinde saptanmıştır. Yalnız aspirin almış deneklerin idrarında ortalama 397.56 mg aspirine eş değer salisilat gözlenirken, 10 g aktif karbon verilmiş deneklerde bu değer 161.02 mg'a, 100 g yoğurt ile aktif karbon alanlarda 212.36 mg, süt ile aktif karbon alanlarda 204.18 mg, yoğurt ile aspirin almış deneklerde ise 371.11 mg olarak gözlenmiştir. İlginç bir durum 0-3 saatleri arasında toplanan idrarlardaki salisilat düzeylerinde görülmüştür. Yoğurt ile beraber aktif karbon almış

deneklerin idrarında ortalama 50.55 mg aspirin saptanırken, yalnız aktif karbon alanlarda bu düzey 52.75 mg bulunmuştur. Bu durum aspirinin aktif karbon tarafından adsorplanmasında yoğurdun başlangıçta olumsuz bir etki oluşturmadığı kanısını uyandırmıştır. Fakat daha sonraki saatlerde toplanan idrarlarda, salisilat düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Aktif karbon süt ile beraber alındığında adsorpsiyon gücü, yoğurda oranla daha fazla azalmaktadır. Sütün değişik zaman dilimlerinde idrar salisilat düzeylerinde oluşturduğu etki Tablo-19'da gösterilmiştir.

Tablo-20, yirmidört saat sonunda idrarda saptanan değerleri açıklamaktadır. 1000 mg aspirin almış sekiz kişilik denek grubunun 24 saat sonunda idrarlarında saptanan ortalama aspirin düzeyleri 961.40 mg/24 saat, aktif karbon alanlarda 473.29 mg, aktif karbon ve beraberinde yoğurt alanlarda 585.67 mg, aktif karbon ile beraber süt alanlarda 627.24 mg ve aspirin ile beraber yoğurt alanlarda 885.41 mg/24 saat olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında istatistiksel yönden anlamlı ($p < 0.001$) farklılıklar görülmüştür. Aktif karbon yalnız başına %50.77'lik bir adsorpsiyon sağlarken bu madde yoğurt ile beraber kullanıldığında % 39.08 , süt ile % 34.75 lik bir adsorpsiyon gücü göstermiştir. Yoğurt bu uygulamada % 11.69 adsorpsiyon azalması meydana getirirken sütte bu oran % 16.02 olarak bulunmuştur.

Bir gram aspirin almış deneklerin 24 saatlik idrarları içerisinde aspirinin geri elde edilme oranı % 96.14 olarak bulunmuş, bu değer aktif karbon alanlarda % 47.32, aktif karbonla beraber yoğurt alanlarda %58.56, süt ile beraber aktif karbon alanlarda % 62.72 olarak saptanmıştır.

Bir gram aspirinle beraber 100 gram yoğurt alanlarda ise aspirinin idrardan geri elde edilme oranı % 88.54 olarak bulunmuştur. Yoğurt ile

bugüne kadar başka bir araştırma yapılmadığı için, bulunan değerleri karşılaştırma olanağı bulunamamıştır.

Levy ve Tschia^U (36,38), yaptıkları araştırmada, bir gram aspirin ve 10 gram aktif karbon verilmiş 5 deneğin idrarlarında ortalama olarak % 58.9 oranında aspirinin geri elde edildiğini belirtmişlerdir. Bu oran bizim çalışmamızda % 47.32 olarak bulunmuştur. Aradaki bu farkın, kullanılan aktif karbonların farklı olmasından ileri geldiği söylenebilir.

İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan in vivo araştırmalarda, aktif karbonun kan ve idrar salisilat düzeylerini etkili bir şekilde düşürdüğü görülmüştür (31,36,38,45,86,154)

Levy ve arkadaşları (150) aktif karbonun alınımını kolaylaştırmak ve tad vermek amacıyla dondurmayı denemişlerdir. 20 gram aktif karbon alan deneklerin idrarında % 36 oranında aspirin geri elde edilirken, dondurma alanlarda bu oran % 60 olarak saptanmıştır. Diğer bir ifade ile aspirinin absorpsiyonu aktif karbon ile % 64, dondurma ile aktif karbon beraber alındığında % 40 azalmaktadır. Araştırmacılar bu nedenle aktif karbonun dondurma ile beraber kullanılmasının doğru olmadığını belirtirken, Oderda (155) aktif karbon dozunun arttırılmasıyla adsorpsiyon düzeylerindeki bu farkın kapatılabileceğini ifade etmiştir.

Uyguladığımız yöntemde deneklerin hepsi, aktif karbonun yoğurt ile beraber tadının çok iyi ve alınımının da çok kolay olduğunu belirtmişlerdir. Yalnız daha önce de belirtildiği gibi 100 g yoğurt, 10 g aktif karbonun adsorpsiyon gücünde % 11.69'luk bir azalma meydana getirmektedir. Oderda (155)'nin ileri sürdüğü düşünce, bizim uygulamalarımız için de geçerli

olabilir, yani aktif karbonun dozunun arttırılması ile adsorpsiyon düzeylerindeki azalmanın kapatılabileceği doğru bir yorumlama olarak tanımlanabilir. Gerçekten de Levy ve arkadaşları⁽³⁸⁾ aktif karbonun dozunun arttırılması ile aspirinin adsorpsiyonunun arttığını göstermişlerdir.

Süt ve yoğurt ile ilgili olarak insanlar üzerinde uyguladığımız bu çalışmanın toplu sonuçları, grafik halinde Şekil-10'da ayrıca gösterilmiştir. Bu arada deneyimize katılan tüm denekler aktif karbon aldıktan sonra mide ve barsak sisteminde bir rahatlık hissettiklerini ve özellikle gaz şikayetlerinin ortadan kalktığını ifade etmişlerdir. Benzer bulgular Hall ve arkadaşları⁽¹⁵⁶⁾ tarafından yapılan bir araştırmada elde edilmiştir. Araştırmacılar aktif karbonun barsak gazlarını azalttığını belirtmişlerdir.

Bu uygulamaya katılan denekler, sütün aktif karbonun alınımını kolaylaştırmadığını ve hatta zorlaştırdığını ayrıca ifade etmişlerdir.

Bilindiği gibi, akut aspirin zehirlenmeleri çocuklarda sık olarak görölmektedir ve çocuklar genellikle aktif karbonu almayı kabul etmemektedirler. Yaptığımız bu çalışmada, yoğurdun aktif karbonun adsorpsiyon gücünde % 11.69'luk bir azalma meydana getirdiği görölmüş ise de, bu karışım yine de % 40'a varan bir adsorpsiyon gücü göstermektedir. Aktif karbon ile yoğurdun beraber olarak gösterdiği bu adsorpsiyon oranı ve yine uygulamada alınımının oldukça kolay olması bir değer ifade etmektedir. Bu nedenle özellikle çocuklarda görölen ve geç kalınmamış akut salisilat zehirlenmelerinde yoğurt ve aktif karbonu beraber kullanmanın, sakıncalı bir uygulama olmadığı ileri sürülebilir.

Akut zehirlenmelerde bazen alınan ilaç veya ilaçlar bilinmeyebilir. Zehirlenme bir ilaçla meydana gelebileceği gibi birden fazla ilacın alındığı da görülmüştür. Böyle bir durumda aktif karbonun adsorpsiyon gücünde bir değişiklik olup olmadığı sorusu akla gelmektedir.

Örnek ilaç grubu olarak kullandığımız salisilatlardan, sodyum salisilatın yanında kimyasal yapı yönünden farklı başka ilaçların bulunması halinde adsorpsiyon düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikler çalışmamızın bu bölümünde araştırılmıştır.

Bu amaçla, zayıf baz özellikte klorfeniramin maleat ve sodyum salisilata (160.11) oranla daha küçük molekül ağırlığına sahip izoniazid (137.15) kullanılmıştır. In vitro koşullarda ve pepsinsiz yapay mide sıvısı içinde bu maddelerin değişik miktarlarının, sodyum salisilatın aktif karbon tarafından adsorplanma değerlerine olan etkileri araştırılmıştır. Tablo-21 ve Şekil-11'de izoniazidin, Tablo-22 ve Şekil-12'de klorfeniramin'in adsorpsiyon düzeylerinde oluşturduğu etkileşimler gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi 100 mg/50 ml konsantrasyonundaki sodyum salisilat solüsyonu içersine 50 mg aktif karbon ilave edildiğinde, sodyum salisilatın adsorplanma düzeyi % 55.75 iken, ortama 50 mg izoniazid ilave edildiğinde bu oran % 50.36 ya, 200 mg ilave edildiğinde % 46.75'e düşmektedir. 100 mg aktif karbon ilavesinde, sodyum salisilatın adsorpsiyon düzeyi % 85.51 iken, ortama 200 mg izoniazid ilavesinde bu oran % 74.86 ya düşmektedir. Benzer sonuçlar klorfeniramin uygulamasında da görülmektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede, biri hariç diğer sonuçlar anlamlı bulunmuştur.

Yapılan bu uygulama sonucunda, ortamda birden fazla ilaç bulunduğu zaman bu ilaçların birbirlerinin adsorpsiyonunu azalttığı kanısına varılmıştır. Bu durum şu şekilde yorumlanabilir:

- Ortamdaki ikinci ilaç aktif karbon tarafından adsorplanabilmektedir, dolayısıyla diğer ilacın adsorpsiyon düzeyleri düşebilmektedir.

- Kimyasal özelliği nedeniyle asid veya baz ikinci ilaç diğer ilacın bulunduğu ortam içindeki iyonize veya non iyonize durumunu değiştirebilmektedir.

- Küçük molekül ağırlığındaki ilaçların aktif karbon tarafından daha kolay ve öncelikle adsorbe olabileceği, başka bir düşünce olarak söylenebilir.

Yaptığımız araştırmada, içersinde sodyum salisilat bulunan yapay mide sıvısı pH'sının, bu ilaçlar tarafından kalevi yönde yaklaşık 0.1-0.4 pH birimlerinde değiştirildiğini göstermiştir. Bu durumun sodyum salisilatın iyonize ve non iyonize düzeylerinde ne kadar etkili olabileceği tartışılabilir. Bilindiği gibi aktif karbon moleküler haldeki ilacı daha fazla adsorplayabilmektedir⁽⁴⁷⁾.

İzoniazid'in sodyum salisilatın aktif karbon tarafından adsorplanma oranını azaltma nedenlerinden birinin de kendisinin daha küçük molekül ağırlığında olmasına bağlanabilir. Cooney⁽¹⁴⁹⁾ yapmış olduğu araştırmalar sonucunda, büyük molekül ağırlığa sahip ilaçların küçük molekül ağırlıkta olanlara kıyasla, aktif karbona daha geç difüze olduğunu ileri sürmüştür.

Yeni uygulama ve tedavi yöntemlerinin geliştiği çağımızda, çeşitli zehirlenmelere bağlı ölüm oranları gittikçe azalmaktadır. Bu nedenle basit görülen bazı tedavi uygulamalarından vazgeçilmiştir. Yalnız Hayden ve Comstock⁽¹⁾ A.B.D.'lerindeki akut zehirlenme olgularında, bu pahalı ve zaman alıcı uygulama yerine, hastalara aktif karbon verilmesiyle en az 7.5 milyar TL'lık bir tasarruf sağlanabileceğini ileri sürmüştür.

Yaptığımız in vitro ve in vivo araştırmalardan elde edilen bulgulara göre, sonuç olarak şunları söyleyebiliriz;

Akut ilaç zehirlenmelerinde adsorban olarak kullanılan aktif karbon ve benzeri maddeler arasında adsorpsiyon gücü bakımından farklılıklar olabileceği, zehirlenen hastaların birden fazla ilaç alabileceği veya formülasyonda birden fazla ilaç bulunduğu durumlarda, ilaçların birbirlerinin adsorpsiyonunu azaltabileceği düşünülerek, hastaya verilen aktif karbonun mümkün olan en yüksek dozda uygulanmasının yararlı olacağı fikri savunulabilir.

Her ne kadar karbonize hale getirilmiş yanmış ekmeğ ve mangal kömürünün adsorpsiyon güçleri, aktif karbondan düşük ise de, bu maddenin bulunmadığı durumlarda yanmış ekmeğin ve özellikle mangal kömürünün akut ilaç zehirlenmelerinde yararlı olabileceği söylenebilir.

Süt ve yoğurdun in vivo koşullarda aktif karbonun adsorpsiyon gücünde belirli oranlarda azalmalara neden olduğu görülmüştür. Yalnız aktif karbonun alınımının kolay olmaması ve çocukların bu maddeyi kullanmada gösterdikleri zorluklar gözönüne alındığında, özellikle yoğurt ve aktif karbon karışımının tadı ve alınım kolaylığı bakımından akut salisilat zehirlenmelerinde etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Ö Z E T

Bilerek veya yanlışlıkla, yüksek dozlarda ilaç alınması sonucu oluşan akut zehirlenmelere, tüm toplumlarda ve toplumun her kesiminde rastlanmaktadır.

Çocuklarda görülen akut zehirlenmeler, ilaçların yanlışlıkla alınması sonucu meydana gelmektedir. Yetişkinlerde görülen akut zehirlenmeler ise genellikle intihar amacıyla yüksek dozda ilaç alınması sonucu oluşmaktadır.

Akut ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde birçok yaklaşım bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan en ucuzu ve belki de en etkili olanı güçlü bir adsorban özelliğe sahip aktif karbonun kullanımudur.

Yaptığımız uygulamalarda, aktif karbonun adsorpsiyonunu etkileyebilecek değişik etkenlerin etkileri araştırılmıştır. Ülkemizde zehirlenme vakalarında sık olarak kullanılan süt ve yoğurdun, aktif karbonun alınımını kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı, ayrıca aktif karbonun adsorpsiyon gücünde ne gibi etkiler oluşturduğu araştırılmıştır. Yaptığımız *in vitro* ve *in vivo* uygulamalar sonucunda elde edilen bulgular, özellikle yoğurdun aktif karbon ile beraber, geç kalınmamış akut salisilat zehirlenmelerinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Yoğurt gibi bugüne kadar denenmemiş, mangal kömürü ve karbonize edilmiş yanmış ekmeğin adsorpsiyon güçleri, *in vitro* ve tavşanlar üzerinde yaptığımız *in vivo* uygulamalar ile araştırılmıştır. Bu uygulamalar sonucunda aktif karbonun bulunamadığı, akut salisilat zehirlenmelerinde, özellikle mangal kömürünü adsorban olarak kullanmanın yararlı olabileceği

görülmüştür.

Hastanın kaç çeşit ilaç alarak zehirlendiği veya alınan ilacın formülasyonunda kaç ilaç bulunduğu bilinemediği durumlarda aktif karbonu yüksek dozlarda kullanmanın daha doğru olacağı düşünülmüştür. Çünkü, yaptığımız in vitro araştırmalarda, ilaçların birbirleri ile etkileşerek adsorplanma oranlarını azaltabildiği görülmüştür.

Bu çalışma sonuçları ve daha önce yapılan araştırmalar, aktif karbonun, yurdumuzdaki tüm tedavi kurumlarında, hatta evlerde ve özellikle acil servislerde kullanılmasını önermek, doğru bir yorumlama olacaktır.

S U M M A R Y

Acute intoxication caused by wilful or inadvertent ingestion of overdoses drugs are observed in all societies and at all parts of a societies and at all parts of a society.

While the cases of acute children intoxication, result from inadvertent ingestion, the adults are objects of acute intoxication caused by overdoses of self-administered drugs, normally for the purpose of suicide.

Several approaches have been suggested for the treatment of acute intoxication cases. Perhaps the cheapest and the most efficient of them is the use of active carbon wich has strong adsorbent properties.

Effects of various factors capable to influence the adsorption capability of the active carbon have been studied in our experiments. Within the framework of which the probable favorable contribution of milk and yoghurt, frequently administered in our country in cases of acute intoxication, to the adsorptive power of active carbon was examined. The in vitro studies carried out by us show that yoghurt can be utilized together with active carbon in acute salicylate intoxications, if it is not too late for the intervention.

The adsorption powers of substances such as yoghurt not hitherto widely used, of charcoal and of charred and carbonized bread were tested in vitro, under laboratory conditions and in vivo, on rabbits. It has been determined that particularly charcoal may be used as an adsorbant in place of active carbon whenever the latter is not readily available in acute salicylate intoxications.

In cases, where there is no possibility of determining the number of different drugs, ingested by the patient or where the formulation of the drugs, so ingested, cannot be known, it has been thought that the use of active carbon in overdoses may be much better. Since in in vitro studies, made by us, revealed that components of such drugs can interact and decrease the relative adsorbability characteristics of individual components.

The results of this study, as well as the findings of previous researches, suggest that the advice of the use of active carbon in all medical institutions in our country and even at home, especially at emergency clinics might be considered as an appropriate interpretation.

KAYNAKLAR

1. Hayden, J.W., and Comstock, E.G.: Use of activated charcoal in acute poisoning. *Clin Toxicol.* 8 , 515 (1975).
2. Klaassen, S.C.: Principles of toxicology in the pharmacological basis of therapeutics. Sixth Edition, Editors Goodman, Gilman, A. Goodman, L.S., and Gilman, A. Macmillan Publishing Co. Inc. New York: 1602-1608 (1980) .
3. Maragos, G.D., Greene, C.A., and Mitchell, R.S.: Accidental poisoning of children in transit. *J. Pediat.* 79 , 125 (1971).
4. Jones, J.G.: Preventing poisoning accidents in children. *Clin. Pediat.* 8 , 484 (1969).
5. Müftü, Y.: Çocukluk çağı kazaları. *Ço. Sağ. ve Hast. Der.*, 18 , 78(1975)
6. Gümüş, H.: Çocukluk çağı kazaları. Yayınlanmış uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi (1979). Ankara.
7. Basa, T.: Çocukluk yaşlarında zehirlenmeler. Yayınlanmış Uzmanlık Tezi G.A.T.A (1972). Ankara.
8. Jacobinzer, H.: Causation prevention and control of accidental poisoning. *JAMA.* 171 , 1769 (1959)
9. Kayaalp, O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. İkinci Baskı Nüve Matbaası. Ankara 327-331 (1981)
10. Gosselin, R.E., and Smith, R.P.: Trends in the therapy of acute poisoning. *Clin. Pharmacol and Therap.* 7 , 279 (1966)
11. Chin, L.: Induced emesis- A questionable procedure for the treatment of acute poisoning. *Am. J. Hosp. Pharm.* 29 , 877 (1972).
12. Dabbous, I.A., Bergman, A.B., and Robertson, W.O.: The effectiveness of mechanically induced vomiting. *J. Pediat.* 66 , 952 (1965).
13. Cashman, T.M., and Shirkey, H.C.: Emergency management of poisoning. *Ped. Clin. N. Am.* 17 , 525 (1970)

14. Ward, D.J.: Fatal hypernatraemia after a saline emetic. Brit. Med. J. 2 , 432 (1963).
15. Ipecac Syrup and Activated Charcoal for Treatment of Poisoning in Children. The Medical Letter. On Drug and Therapeutics. 21 , 70 (1979)
16. Borison, H.L., and Wang, S.C.: Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol. Rev. 5 , 193 (1953).
17. Mann, J.B., and Sandberg, D.H.: Therapy of sedative overdose. Ped. Clin. N. Am. 17 , 617 (1970).
18. Okun, R.: Treatment of sedative drug overdose. Clin Toxicol. 6 , 13 (1973).
19. MacLeod, J: Ipecac intoxication. Use of cardiac pacemaker in management. New,Eng. J. Med. 268 , 146 (1963).
20. Manoguerra, A.S., and Krenzeld, E.P.:Rapid emesis from high-dose ipecac syrup in adults and children intoxicated with antiemetics or other drugs. Am. J. Hosp. Pharm. 35 , 1360 (1978).
21. Corby, D.G., Decker, W.J., and Moran, M.J.: Clinical comparison of Pharmacologic emetics in children. Pediatrics. 42 , 361 (1968).
22. Locket, S.: Evaluation of various forms of treatment administered in poisoning. Practitioner. 210 , 709 (1973).
23. Comstock, E.G.: Guide to management of drug overdose. Clin.Toxicol. 8 , 475 (1975).
24. Boxer, L., Anderson, F.P., and Rowe, D.S.: Comparison of ipecac-induced emesis with gastric lavage in the treatment of acute salicylate ingestion. J. Pediat. 74 , 800 (1969).
25. Robertson, W.O.: Syrup of ipecac: A fast or slow emetic ? Am. J. Dis. Child. 103 , 136 (1962).

26. Henderson, M.L., Picchioni, A.L., and Chin, L.: Evaluation of oral dilution as a first aid measure in poisoning. *J. Pharm. Sci.* 55, 1311 (1966).
27. Picchioni, A.L.: Gastrointestinal dilution of poisons with water-An irrational and potentially harmful procedure. *Am.J. Hosp. Pharm.* 28 , 712 (1971) .
28. Türk Farmakopesi. Milli Eğitim Basımevi. İstanbul: 129-130 (1974).
29. The United States Pharmacopeia. Twentieth Revision. United States Pharmacopeial Convention. INC. Rockville. USA.128-129 (1980) .
30. Cooney, D.O.: Activated Charcoal. Antidotal and Other Medical Uses. Marcel Dekker Inc. New York and Basel (1980).
- 31 Picchioni, A.L. Chin, L. and Laird, H.E.: Activated charcoal preparations: Relative antidotal efficiency. *Clin.Toxicol.*7,97 (1974).
32. Cooney, D.O.: A"Superactive" charcoal for antidotal use in poisoning. *Clin. Toxicol.* 11 , 387 (1977) .
33. Dawling, S., Crome, P., and Braithwaite, R.: Effect of delayed administration of activated charcoal on nortriptyline absorption *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14 , 445 (1978) .
34. Tsuchiya, T., and Levy,G.: Drug adsorption efficiency of commercial activated charcoal tablets in vitro and in man. *J. Pharm. Sci.* 61 , 624,(1972).
35. Chin, L.,Picchioni, A.L. Bourn, W.M., and Laird, H.E.: Optimal antidotal dose of activated charcoal. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 26 , 103 (1973) .
36. Levy, G. and Tsuchiya, T.: Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. *Pharmacologist.* 11 , 292 (1969).

37. Chin, L., Picchioni, A.L., and Duglisse, B.R.: Action of activated charcoal on poisoning in the digestive tract. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16, 786 (1970).
38. Levy, G., and Tsuchiya, T.: Effect of activated charcoal on aspirin absorption in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13, 317 (1972).
39. Dordoni, B., Willson, R.A., Thompson, R.P.H., and Williams, R.: Reduction of absorption of paracetamol by activated charcoal and cholestyramine: A possible therapeutic measure. *Br. Med. J.* 3, 86 (1973).
40. Levy, G., and Gwilt, P.: Activated charcoal for acute acetaminophen intoxication. *JAMA.* 219, 621 (1972).
41. Levy, G., and Houston, J.B.: Effect of activated charcoal on acetaminophen absorption. *Pediatrics.* 58, 432 (1976).
42. Corby, D.G. and Decker, W.J.: Management of acute poisoning with activated charcoal. *Pediatrics*, 54, 324 (1974).
43. Crome, P., Dawling, S., Braithwaite, R.A., Masters, J., and Walkey, R.: Effect of activated charcoal on absorption of nortriptylene. *Lancet*, 2, (8050), 1203 (1977).
44. Fiser, R.H., Maetz, H.M., Treuting, J.J., and Decker, W.J.: Activated charcoal in barbiturate and glutethimide poisoning of the dog. *J. Pediatrics.* 78, 1045 (1971).
45. Neuvonen, P.J., Elfring, S.M., and Elonen, E.: Reduction of absorption of digoxin, phenytoin, and aspirin by activated charcoal in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 13, 213 (1978).
46. Belz, G.G. and Bader, H.: Effect of oral charcoal on plasma levels of intravenous methyl proscillaridin. *Clin. Wochenschr.* 52, 1134 (1974)

47. Tsuchiya, T., and Levy, G.: Relation between effect of activated charcoal on drug absorption in man and its drug adsorption characteristics in vitro. *J. Pharm. Sci.* 61, 586 (1972).
48. Rauws, A.G., and Olling, M.: Treatment of experimental imipramine and desipramine poisoning in the rat. *Arch. Toxicol.* 35, 97 (1976).
49. Yatzidis, H., and Oreopoulos.: Early clinical trial with sorbents. *Kidney. Int.* 10 (Suppl. 7) 215 (1976).
50. Friedman, E.A. Feinstein, E.I. Beyer, M.M., and Hirsch, S.R.: Charcoal-induced lipid reduction in Uremia. *Kidney Int.* 13, 170 (1978).
51. Wehr, K.L. Johanson, W.G. and Pierce, A.K.: Pneumoconiosis among activated-carbon workers. *Arch. Environ. Health.* 30, 578 (1975).
52. Hold, L.E. and Holz, P.H.: The black bottle- a consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children. *J. Pediatrics.* 63, 306 (1963).
53. Arena, J.M.: Aspirin poisoning- gastric lavage, ipecac, or activated charcoal. *JAMA* 212, 327 (1970).
54. Calvert, W.E., Corby, D.G., Herbertson, L.M., and Decker, W.J.: Orally administered activated charcoal: Acceptance by Children. *JAMA* 215, 641 (1971).
55. Manes, M., and Mann, J.P.: Easily swallowed formulation of antidote charcoals. *Clin. Toxicol* 7, 355 (1974).
56. Gwild, P.R. and Perrier, D.: Influence of "thickening" agents on the antidotal efficacy of activated charcoal. *Clin. Toxicol.* 9, 89 (1976).
57. Mathur, L.K., Jaffe, J.M., Colazzi, J.L., and Moriarty, R.W.: Activated charcoal-carboxymethylcellulose gel as an antidotal agent for orally ingested aspirin. *Am. J. Hosp. Pharm.* 33, 717 (1976).

58. Manes, M.: Effect of carboxymethylcellulose on the adsorptive capacity of charcoal (comments) *Am. J. Hosp. Pharm.* 33 , 1120, 1122, 1127 (1976) .
59. Mathur, L.K., Jaffe, J.M., and Colazzi, J.L.: Effect of carboxymethylcellulose on the adsorptive capacity of charcoal. Reply to comments. *Am. J. Hosp. Pharm.* 33 , 1122 (1976) .
60. Cooney, D.O.: Saccharin sodium as a potential sweetener for antidotal charcoals. *Am. J. Hosp. Pharm.* 34 , 1342 (1977)
61. Cooney, D.O., and Kane, R.P.: Surcose as a sweetener for activated charcoal. *Am. J. Hosp. Pharm.* 36 , 797 (1979) .
62. Mayersohn, M., Perrier, D., and Picchioni, A.L.: Evaluation of a charcoal-sorbitol mixture as an antidote for oral aspirin overdose. *Clin. Toxicol.* 11 , 561 (1977) .
63. Cooney, D.O.: Palatability of surcose-sorbitol and saccharin-sweetened activated charcoal formulations. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37 , 237 (1980) .
64. Lampe, K.F.: Activated charcoal preparations. *Clin Toxicol.* 8, 483(1975).
65. Cooney, D.O., and Daly, J.S.: Interference by tannic acid with the effecttiveness of activated charcoal in "Universal antidot". *Clin. Toxicol.* 12 , 515 (1978) .
66. Picchioni, A.L. Chin, L., Vernulst, H.L., and Dieterle, B.: Activated charcoal versus "Universal antidote" as an antidote for poisons. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 8 , 447 (1966).
67. McAlister, W.H., Anderson, M.S. Bloomberg, G.R., and Marguils, A.R.: Lethal effects of tannic acid in the barium enema. *Radiology.* 80 , 765 (1963) .

68. Sorby, D.L. and Plein, E.M.: Adsorption of phenothiazine derivatives by kaolin, talc, and norit. *J. Pharm. Sci.* 50 355, (1961) .
69. Sorby, D.L., Plein, E.M. and Benmanan, J.D.: Adsorption of phenothiazine derivatives by solid adsorbents. *J. Pharm. Sci.* 55 , 785 (1966) .
70. Sorby, D.L.: Effect of adsorbent on drug absorption: I. Modification of promazine adsorption by activated attapulgit and activated charcoal. *J. Pharm. Sci.* 54 , 677 (1965) .
71. Smith, R.P., Gosselin, R.E., Henderson, J.A. and Anderson, D.M.: Comparison of the adsorptive properties of activated charcoal and Alaskan montmorillonite for some common poisons. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 10 , 95 (1967) .
72. Edwards, D.G., and McCredie, M.: Binding properties of acidic, basic and neutral drugs to anion and cation exchange resins and charcoal in vitro. *Med. J. Aust.* 1 , 534 (1967) .
73. Khouw, V., Giles, H.G., and Sellers, E.: Binding of drugs to ion-exchange resins in simulated gastric fluid. *J. Pharm. Sci.* 67 , 1329 (1978) .
74. Bainbridge, C.A., Kelly, E.L., and Walking, W.D.: In vitro adsorption of acetaminofen onto activated charcoal. *J. Pharm. Sci.* 66 , 480 (1977) .
75. Sellers, E.M., Khouw, V., and Dolman, L.: Comparative drug adsorption by activated charcoal. *J. Pharm. Sci.* 66, 1640 (1977) .
76. Crammer, J., and Davies, B.: Activated charcoal in tricyclic drug overdoses. *Br. Med. J.* 3, 527 (1972) .

77. Rauws, A.G., and van Noorwijk, J.: Activated charcoal in tricycle drug overdoses. *Br. Med. J.* 4, 298 (1972).
78. Alvan, G.: Effect of activated charcoal on plasma levels of nortriptyline after single doses in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 5, 236 (1973).
79. Braitwaite, R.A., Crome, P., and Dawling, S.: The in vitro evaluation of activated charcoal as an adsorbent for tricyclic antidepressant. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 5, 369 (1978).
80. Pond, S., Jacobs, M., Marks, J., and Gamer, J.: Treatment of digitoxin overdose with oral activated charcoal. *Lancet.* 21, 1177(1981).
81. Bazzano, G., and Bazzano, G.S.: Digitalis intoxication: Treatment with a new steroid-binding resin. *JAMA.* 220, 828 (1972).
82. Cady, W.J., Rheder, T.L., and Campbell, J.: Use of cholestyramine resin in the treatment of digitoxin toxicity. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 36, 92 (1979).
83. Hartel, G., Manniner, V., and Reissel, P.: Treatment of digitoxin intoxication. *Lancet* 2, 158 (1973).
84. Ashkenazi, A., and Berman, S.E.: Experimental kerosene poisoning in rats. *Pediatrics.* 28, 642 (1961).
85. McNally, W.D.: Kerosene poisoning in children: A study of 204 cases. *J. Pediatrics.* 48, 296 (1956).
86. Chin, L., Picchioni, A.L., and Duglisse, B.R.: Comparative antidotal effectiveness of charcoal, Arizona montmorillonite, and evaporated milk. *J. Pharm. Sci.* 58, 1353 (1969).
87. Laass, W.: Suitability of using activated charcoal for the treatment of acute oral poisoning with organic solvents. *Pharmazie.* 29, 728 (1974).

88. Morgan, D.P., Dotson, T.B., and Lin, L.J.: Effectiveness of activated charcoal, mineral oil, and castor oil in limiting gastrointestinal absorption of chlorinated hydrocarbon pesticide. *Clin. Toxicol.* 11 , 61 (1977).
89. Corby, D.G., and Decker, W.J.: An antidote for propoxyphene hydrochloride. *JAMA.* 203 , 1074 (1968) .
90. Corby, D.G., and Decker, W.J.: Treatment of propoxyphene poisoning . *JAMA.* 205 , 250 (1968) .
91. Chaput, D.M., and Herxheimer, A.: Activated charcoal impairs propantheline absorption. *Eur. J. Clin.Pharmacol.* 4, 52 (1971) .
92. Sandvorderken, D.R., and Dajani, E.Z.: In vitro adsorption of diphenoxylate hydrochloride on activated charcoal and its relation to pharmacological effect of drug in vivo. *J. Pharm. Sci.* 64, 1877 (1975) .
93. Picchioni, A.L., and Consroe, P.F.: Activated charcoal-a phencyclidine antidote, or hog in dogs. *New. Eng. J. Med.* 300, 202 (1979) .
94. Sintek, C., Hendeles, L., and Weinberg, M.: Inhibition of theophylline adsorption by activated charcoal. *J. Pediatrics.* 94 , 314 (1979) .
95. Venho, V.M.K., Salonen, R.O., and Mattila, M.J.: Modification of pharmacokinetics of doxycycline in man by ferrous sulphate or charcoal. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 14 , 277 (1978) .
96. Neuvonen, P.J., and Elonen, E.: Effect of activated charcoal on absorption and elimination of phenobarbitone, carbamazepine and phenylbutazone in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17 , 51 (1980) .
97. North, D.S., Thompson, J.D., and Peterson, C.D.,: Effect of activated charcoal on ethanol blood levels in dogs. *Am.J.Hosp.Pharm.* 38 , 864 (1981) .

98. Boehm, J.J., Brown, T.C.K., and Oppenheim, R.C.: Reduction of pheniramine toxicity using activated charcoal. *Clin. Toxicol.* 12 , 523 (1978) .
99. Cooney, D.O.: Heparine adsorption on activated charcoal. *Clin. Toxicol.* 11 , 569 (1977) .
100. Neuvonen, P.J., Elonen, E., and Mattila, M.J.: Oral activated charcoal and dapsone elimination. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 823 (1980).
101. Sands, D.C., McIntyre, J.L., and Walton, G.S.: Use of activated charcoal for the removal of patulin from cider. *App. Environ. Microbiol.* 32 , 388 (1976) .
102. Cooney, D.O.: Omission of pepsin from simulated gastric fluid in evaluating activated charcoals as antidotes. *J. Pharm. Sci.* 67 , 1181(1978) .
103. Friedman, E.A., Saltzman, M.J., Delano, B.G., and Beyer, M.M.: Reduction in hyperlipidemia in hemodialysis patients treated with charcoal and oxidized starch (oxystarch). *Am.J.Clin. Nephrol.* 31 , 1903 (1978) .
104. Mueller, F.X., and Miller, J.A.: Determination of airborne organic vapor mixture using charcoal tubes. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40 , 380(1979) .
105. Boki, K., Tanada, S., and Kita, T.: Adsorption of styrene monomer on activated carbon. *Bull. Envir. Contam. Toxicol.* 24 , 185 (1980) .
106. Tanada, S., and Baki, K.: Adsorption of various kinds of offensive odor substances on activated carbon and zeolite. *Bull. Envir. Contam. Toxicol.* 23 , 524 (1979) .
107. Gagnon, Y.T., and Posner, J.C.: Recovery of acrylonite from charcoal tubes at low levels. *Am. Ind. Assoc. J.* 40 , 923 (1979) .

108. Meola, M., and Vanko, M.: Use of charcoal to concentrate drugs from urine before drug analysis. *Clin. Chem.* 20, 184 (1974).
109. Hindmarsh, K.W., Hamon, N.W., and LeGatt, D.F.: Use of a charcoal cartridge in isolating basic drugs from urine. *Clin. Chem.* 21, 1852 (1975).
110. Nambooridi, M.A., and Klein, D.C.: Use of charcoal adsorption for the microassay of Acetyl-CoA hydrolase. *Anal. Biochem.* 93, 244 (1979).
111. Schuster, I., Helm, I., and Fleschurz, C.: The effect of charcoal treatment on microsomal cytochrome P₄₅₀. *Febs Letters.* 74, 107 (1977).
112. Deshpande, Y.G., and Kaminski, D.L.: Identification and quantitation by radioimmun assay of prostaglandin F compounds in bile. *Prostaglandins* 20, 367 (1980).
113. Volans, G.N., Vale, J.A., Crome, P., Widdop, B., and Goulding, R.: The role of charcoal haemoperfusion in the active management of poisoning. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 41, 38 (1977).
114. Yatzidis, H., Voudiclari, S., Oreopoulos, D., and Tasaparas, N.: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 2, 216 (1965).
115. Hangstam, K.E., Lorsson, L.E., and Thyseil, H.: Experimental studies on charcoal haemoperfusion in phenobarbital intoxication and uraemia including histopathologic findings. *Acta. Med. Scand.* 180, 593 (1966).
116. Vale, J.A., Rees, A.J., Widdop, B., and Goulding, R.: Use of charcoal haemoperfusion in the management of severely poisoned patients. *Br. Med. J.* 1, 5 (1975).
117. Torrente, A., Rumack, B.H., Blair, D.T., and Anderson, R.J.: Fixed-Bed uncoated hemoperfusion in the treatment of intoxications: Animal and patient studies. *Nephron.* 24, 71 (1979).

118. Winchester, J.F., Edwards, R.O., Tilstone, W.J., and Woodcock, B.G.: Activated charcoal hemoperfusion and experimental acetaminophen poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31 , 120 (1975)
119. Strong, J.E., Wilson, J., Douglas, J.F., and Coppel, D.L.: Phenylbutazone self-poisoning treated by charcoal haemoperfusion. *Anaesthesia.* 34 , 1038 (1979) .
120. Schwarzbeck, A., and Kösters, W.: Extracorporeal hemoperfusion in acute carbon tetrachloride intoxication. *Arch.Toxicol.* 35 , 207 (1976) .
121. Horak, J., Horky, J., and Rabl. M.: Haemoperfusion through activated charcoal in dogs with fulminant liver failure. *Digestion.* 20 , 22 (1980) .
122. Verpooten, G.A., and, DeBroe, M.E.: The effect of charcoal hemoperfusion of the catecholamine levels in severely intoxicated patients. *Clin. Toxicol.* 18 , 127 (1981) .
123. Berkem, A.R., ve Baykut, S.: Fizikokimya. İstanbul Üniversitesi Yayınları. Sayı: 2092. Şirketi Mürettibiye Basımevi. İstanbul 787-816 (1975) .
124. Dubas, T.S., and Parker, J.M.: A central action of sodium salicylate. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 194 , 117 (1971) .
125. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. İkinci baskı. Cilt 2. Nüve Matbaası, Ankara. 1430-1438 (1982) .
126. Moncada, S., and Vane, J.R.: Mode of action aspirin-like drugs. *Adv. Intern.Med.* 24 , 1 (1979) .
127. Metz, S.A.: Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. *Med. Clin. N. Am.* 65 , 713 (1981) .
128. Flower, R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* 26 , 33 (1974) .

129. Paulus, H.E., and Whitehouse, M.W.: Nonsteroid antiinflammatory agents. *Annu. Rev. Pharmacol.* 13, 107 (1973) .
130. Levy, G., and Gagliardi, B.A.: Gastrointestinal absorption of aspirin anhydride. *J. Pharm. Sci.* 52, 730 (1963) .
131. Hollister, G.E., and Kanter, S.L.: Studies of delayed-action medication iv. salicylates. *Clin. Pharm. Ther.* 6, 5 (1965) .
132. Davison, C.: Salicylate metabolism in man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 179, 249 (1971) .
133. Levy, G., Tschiya, T., and Amsel, L.P.: Limited capacity for salicyl phenolic glucuronide formation and its effect on the kinetics of salicylate elimination in man. *Clin. Pharm. Ther.* 13, 258 (1972) .
134. Done, A.K.: Salicylate intoxication. *Pediatrics.* 26, 800 (1960) .
135. Resling, C.J.: Poison residues in human tissues. In progress in chemical Toxicology. Vol. 3. Ed. Stolman. A. Academic Press . New York. 363-386 (1967) .
136. Trinder, P.: Rapid determination of salicylate in biological fluids. *Biochem. J.* 57, 301 (1954) .
137. DeNeve, R.: Antidotal efficacy of activated charcoal in presence of jam, strach and milk. *Am.J. Hosp. Pharm.* 33, 965 (1976) .
138. Juhl, R.P.: Comparison of kaolin-pectin and activated charcoal for inhibition of aspirin absorption. *Am.J. Hosp. Pharm.* 36, 1097 (1979)
139. Chiou, W.L., and Onyemelukwe, I.: Simple modified colorimetric method for total salicylate in urine after salicylate administration. *J. Pharm. Sci.* 63, 630 (1974) .

140. Arnold, F.J., Hodges, J.B. , and Barta, R.A.: Evaluation of the efficacy of lavage and induces emesis in treatment of salicylate poisoning. *Pediatrics*. 23 , 286 (1959) .
141. Picchioni, A.L.: Activated charcoal as an antidote for poisons. *Am.J.Hosp. Pharm.* 24 , 38 (1967) .
142. Decker, W.J., Combs, H.F., and Corby, D.G.: Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal. *Toxicol Appl.Pharmacol.* 13 , 454 (1968) .
143. Corby, D.G., Fiser, R.H., and Decker, W.J.: Re-evaluation of the use of activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Ped. Clin. N. Am.* 17 , 545 (1970) .
144. Picchioni, A.L.: Management of acute poisoning with activated charcoal. *Am.J. Hosp. Pharm.* 28 , 63 (1971) .
145. Yatzidis, H., and Voudicardi, S.; Activated charcoal rediscovered. *Brit. Med. J.* 4 , 51 (1972) .
146. Phansalkar, S.V., and Emmett, L.H.: Observations on the immediate treatment of poisoning. *J. Pediat* . 72 , 683 (1968) .
147. Picchioni, A.L.: Activated charcoal a neglected antidote. *Ped. Clin. N. Am.* 17,535 (1970) .
148. Medema, J.: Comments on "A Superactive Charcoal for Antidotal use in Poisonings". *Clin. Toxicol.* 14 , 205 (1979) .
149. Cooney, D.O., and Kane, R.P.: "Superactive" charcoal adsorps drugs as fast as standard antidotal charcoal. *Clin. Toxicol.* 16 , 123 (1980) .
150. Levy, G., Soda, D.M., and, Lampman, T.A.: Inhibition by ice cream of the antidotal efficacy of activated charcoal.*Am.J.Hosp.Pharm.* 32 , 289 (1975) .

151. Brodie, B.B., Udenfriend, S., and Coburn, A.: The determination of salicylic acid in plasma. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 80 , 144(1944) .
152. Smith, M.J.H.: Plasma, Salicylate concentration after small doses of acetylsalicylic acid. *J. Pharm. Pharmacol.* 3 , 409, (1951) .
153. Chirigos, M.A., and, Udenfriend, S.: A simple fluorometric procedure for determining salicylic acid in biologic tissues. *J. Lab. Clin. Med.* 54 , 769 (1959) .
154. Scholtz, E.C., Jaffe, J.M., and Colazzi, J.L.: Evaluation of five charcoal formulations for inhibition of aspirin absorption and palatability in man. *Am. J. Hosp. Pharm.* 35 , 1355 (1978) .
155. Oderda, G.M.: Activated charcoal and ice cream. *Am.J.Hosp. Pharm.* 32 , 562 (1975) .
156. Hall, R.G., Thompson, H., and, Strother, A.: Effect of orally administered activated charcoal on intestinal gas. *Am.J. Gastroent.* 75 , 192 (1981).

E K L E R

Ek-1 : Potasyum Merkürü İyodür TS:

1.36 g merkürü klorür 60 ml suda çözündürülür, 5 g potasyum iyodür 20 ml suda çözündürülür ve bu iki solüsyon karıştırılır 100 ml'ye su ile tamamlanır.

Ek-2 : Pepsinsiz Yapay Mide Sıvısı:

2 g sodyum klorür 7 ml hidroklorik asid (%35-38), su ile 100 ml'ye tamamlanır. Bu sıvının pH'sı yaklaşık 1.2 dir.

Ek-3 : Trinder Reaktifi:

4 g merkürü klorür 85 ml su içinde çözündürülür, gerekirse ısıtılır. Soğmuş solüsyon içine 12 ml N HCl ve 4 g Demir Üç Nitrat. 9 H₂O (Fe(NO₃)₃ .9 H₂O) ilave edilip karıştırılır sonra 100 ml'ye su ile tamamlanır.

Ek-4 : % 1'lik Demir Üç Nitrat Solüsyonu:

1 g Demir Üç Nitrat . 9 H₂O (Fe(NO₃)₃ .9 H₂O) 0.07 N Nitrik asid solüsyonu içinde çözündürülür ve 100 ml'ye bu solüsyon ile tamamlanır.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1945 yılında İzmir'de doğdum. İlk okulu Kayseri'de, orta ve lise öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1963 yılında A. Ü Eczacılık Fakültesine askeri öğrenci olarak girdim. 1968 yılında Eczacı Teğmen rütbesiyle mezun oldum. 1969 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisinde (GATA) mesleki stajımı tamamlayıp, üç yıl süre ile Akademi Eczane Şefliği yaptım. 1972 yılında GATA Farmakoloji Asistanlığını kazanıp, 1975 yılında bu dalda uzman oldum ve Ordu İlaç Fabrikası Araştırma, Analiz ve Kontrol Laboratuvar Şefliğine atandım. Dört yıl süre ile bu kuruluşta görev yaptım. 1979 yılında Başasistanlık sınavını kazanarak GATA Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsünde göreve başladım. İki yıllık başasistanlık süremi doldurduktan sonra Profesörler Kurul kararı ile aynı kürsüye Müşavir Uzman olarak atandım. Halen bu görevi yürütmekteyim.