

FABAD Farm. Bil. Der.  
14, 175-180, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.  
14, 175-180, 1989

## İlaç Tedavisinin Düzeltilmesinde Referans Sıvı Olarak Tükürük

Meral Aşçıoğlu (\*)

**Özet:** Son yıllarda yapılan araştırmalarda ilaçların farmakokinetik parametrelerinin ve doz-konsantrasyon-etki ilişkisinin belirlenmesinde tükürük referans sıvı olarak kullanılmıştır (1-5). Birçok ilaç için tükürük konsantrasyonunun kandaki etkin fraksiyon olan serbest konsantrasyonu yansıttığı ileri sürülmüştür (1, 2, 5-17). Ayrıca tükürük numunesinin alınması kan numunesi alınmasına oranla hastayı daha az rahatsız eder, infeksiyon ve irritasyon riski de yoktur (1, 6-8, 15).

### SALIVA AS REFERENCE FLUID IN MONITORING DRUG THERAPY

**Summary:** In recent years, saliva has been used as a reference fluid to obtain pharmacokinetic parameters and correlation between the dose to concentration and effect (1-5). Several studies have reported that salivary levels of drugs represent the free drug concentrations in plasma, which is more closely related to biological activity (2, 5-17). On the other hand saliva can be collected by noninvasive techniques, which does not give uncomfot to the patient and lessens the risk of irritation and infection (1, 6-8, 15).

**Keywords:** Saliva, Plasma, Phenytoin, Diazepam, Digoxin, Theophylline, Phenobarbital.

Başvuru Tarihi: 7.10.1988  
Kabul Tarihi: 31.1.1989

(\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri.

## GİRİŞ:

İlaçların organizmada meydana getirdiği etki ve tesir organ ya da dokuların cevap verme yeteneği yanında doz ve doz aralığına bağlı olarak etki yerinde oluşan ilaç konsantrasyonu ile ilişkilidir. Etkinin meydana gelmesi için ilacın etki yerinde belirli bir konsantrasyon eşiğinin üstündeki konsantrasyonlarda bulunması gerekir (18). İlacın etki yerinden numune alıp oradaki konsantrasyonunun saptanması pratik olarak mümkün değildir. Ancak ilacın kandaki düzeyi ile diğer vücut sıvılarındaki ve etki yerindeki düzeyi genellikle paralel seyrederek. Bu nedenle de ilacın etki yerindeki konsantrasyonuna karşılık düşen bir kan konsantrasyonu değeri vardır (19). Ancak ilaçlar için etki ve yan etki açısından referans olarak kandaki total konsantrasyondan ziyade serbest konsantrasyon daha güvenilir bir değerdir. Bütün ilaçlar için biyolojik aktiviteden sorumlu olan kandaki serbest ilaç fraksiyonu ise plazma proteinlerine bağlanmayı değiştiren böbrek yetmezliği, ilaç etkileşimleri v.b. durumlarda önemli değişiklikler gösterir (6-10, 13-17, 20, 21). Oysa serbest ilaç konsantrasyonunu belirlemek için kullanılan denge diyalizi, ultrafiltrasyon vb. tekniklerin kompleks ve pahalı oluşu nedeniyle rutin ölçümler için kullanışlı olmadığı açıklanmıştır (6, 7, 22, 23). Diğer taraftan tükrükteki protein konsantrasyonunun çok düşük, özellikle de ilaçların genellikle bağlandığı protein fraksiyonu olan albumin düzeyinin sıfır oluşu nedeniyle ilaçların tükrük içinde proteine bağlanmadığı kabul edilebilir.

Dolayısıyla birçok ilacın tükrük konsantrasyonu kandaki serbest konsantrasyon değerini yansıtır (6-8, 10, 13-17).

İlaçların kandan tükrüğe geçişi litium dışında genelde pasif difüzyonla olur ve bu geçişte tükrük pH'sı ilacın pKa değeri, molekül yapısı ve yağda çözünürlüğü etkilidir (1, 8, 15-17). Tükrük pH'sındaki değişiklikler 5.8 - 7.8 gibi fizyolojik sınırlar arasında iken ilaçların tükrüğe geçişini önemli derecede etkilememektedir (6-10, 14-17). Tükrük numunesi almak için uygulanan stimülasyon tekniklerinin tükrük akış hızında ve buna bağlı olarak tükrük pH'sında meydana getirdikleri değişimin de fizyolojik sınırları aşmadığı gösterilmiştir (24). Ancak pKa değeri 7'nin altında olan asidik ilaçlarla 5.5'in üstünde olan bazik ilaçların tükrüğe geçişinde tükrük pH'sındaki küçük değişikliklerin dahi önemli ölçüde etkili olabileceği belirtilmiştir. Şekil 1'de bazı ilaçların tükrük ve total plazma konsantrasyonları arasındaki oranların tükrük pH'sından ne şekilde etkilendiği görülmektedir. Bu ilaçların pKa değerleri ise Tablo I'de görüldüğü gibidir (14).

Tükrüğe geçişi tükrük pH'sındaki değişikliklerden etkilenen ve tükrük konsantrasyonu plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu direkt olarak yansıtmayan ilaçlarda ise Handerson-Hasselbach eşitliğinden türetilen aşağıdaki matematik ifadeler kullanılarak serbest ilaç konsantrasyonunu hesaplamak mümkündür (5, 14-18).

Tablo 1: Şekil 1'de gösterilen ilaçların pKa değerleri (Kaynak 14'den)

İlaç	pKa Değeri
Amilobarbital (asid)	7.95
Antipirine (baz)	1.4
Klorpropamid (asid)	4.8
Petidin (baz)	8.7
Fenobarbital (asid)	7.2
Fenitoin (asid)	8.3
Prokainamid (baz)	9.4
Propranolol (baz)	9.45
Teofilin (baz)	0.7

Denklem

$$\text{Asidik ilaçlar için } \frac{C_s}{C_p} = \frac{1 + 10 (pH_s - pKa)}{1 + 10 (pH_p - pKa)} \times \frac{f_p}{f_s}$$

$$\text{Bazik ilaçlar için } \frac{C_s}{C_p} = \frac{1 + 10 (pKa - pH_s)}{1 + 10 (pKa - pH_p)} \times \frac{f_p}{f_s}$$

$C_s$  = Tükrükteki ilaç konsantrasyonu  
 $C_p$  = Plazmadaki ilaç konsantrasyonu  
 pKa = İlacın pKa değeri  
 $pH_s$  = Tükrük pH'sı

$pH_p$  = Plazma pH'sı  
 $f_p$  = Plazmadaki serbest ilaç oranı  
 $f_s$  = Tükrükteki serbest ilaç oranı

Yapılan birçok çalışma tedavide doz ayarlaması yaparken ilacın tükrük konsantrasyonu değerinin kandaki serbest ilaç konsantrasyonu yerine kullanılması önermektedir. Bu çalışmalar ilaçların tükrük konsantrasyonları ve plazmadaki serbest konsantrasyonları ile total plazma konsantrasyonlarını karşılaştırıp aradaki ilişkiyi belirlemişlerdir. Bu konuda üzerinde çalışılan ilaçlar için elde edi-

len sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

Plazma seviyesi ile tükrük seviyesi arasında iyi bir korelasyon olan Diazepam (5), Digoxin (11), Etosüksimid (21), Fenitoin (13-17), Fenobarbital (13-17), Karbamazepin (16, 17), Pirimidon (15-17), Teofilin (12) vb. ilaçların tükrük konsantrasyonunun plazmadaki serbest konsantrasyonu direkt yansıttığı da belirtilmiştir.

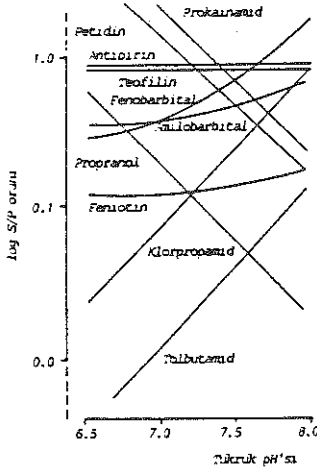
**Tablo 2:** Bazı ilaçların serbest ve total plazma konsantrasyonları arasındaki oranla, tükürük ve plazma konsantrasyonları arasındaki oranların karşılaştırılması (Kaynak 1'den).

İlaç	Plazma Oranı Serbest/Total	Tükürük/Plazma Oranı
Aminopirin	0.85	0.80
Antipirin	0.90	0.83 - 1.00
Karbamazepin	0.24 - 0.33	0.37
Digoksin	0.77	0.78
Fenasetin	0.60 - 0.70	0.60
Fenitoin	0.10 - 0.14	0.09 - 0.11
Primidon	0.78 - 0.97	0.97 - 1.08
Teofilin	0.41	0.52
Fenobarbital	0.40 - 0.68	0.10 - 0.18
Salisilik asid	0.20 - 0.55	0.03 - 0.04
Tolbutamid	0.09	0.012
Lityum	1.00	2.2 - 2.3

### Sonuç

İlaçların tükürükte tayini konusunda yapılan pekçok çalışmada plazma ve tükürük seviyeleri arasında iyi bir ilişki olan ilaçların klinik kullanımı sırasında tedaviyi düzenlerken doz ayarlaması için referans sıvı olarak tükürük kullanılması önerilmektedir. Tükürük numunesi alınmasının yardımcı bir kişiye ihtiyaç göstermeyeceği, gerektiğinde hastanın örneği kendisinin alıp bir laboratuvara göndermesinin mümkün olabileceği (6, 13) ve ölçüm için EIA, RIA, GC gibi ileri tekniklerin kullanıldığı durumlarda 10 µl-150 µl gibi çok küçük miktarların bile ye-

terli olacağı da belirtilmektedir (6, 8, 10, 13-15). Ayrıca tükürük numunesi alınması kan numunesi alınmasına oranla hastayı daha az rahatsız eder, infeksiyon ve irritasyon riski de yoktur (1, 6-8, 15). İlacın tükürük düzeyinin plazmadaki serbest düzeyi yansıtması (1,2,5-17) nedeniyle de tedavi sırasında doz ayarlamasının tükürük düzeyi izlenerek yapılması total plazma düzeyinin izlenmesine oranla birçok avantajla birlikte terapötik etki ve toksik etkinin kontrolü açısından daha güvenilir sonuçlar elde etmeyi sağlar (6, 9, 10, 13, 14).



Şekil 1: pKa değeri bilinen bazı ilaçların log S/P oranlarının tükürük pH'sına göre değişimi (Kaynak 14'den).

#### Kaynaklar

1. Özmelek, H.N., "Saliva As Reference Fluid in Testing Bioavailability" Bioavailability of Rectal Dosage Forms Determined From Saliva as Reference Fluid, Page: 53-64. Zurich. For the degree of Doctor of Natural Sciences. 1979.

2. Jaffe, J.M., Strum, J.D., Martineau, P.C., et al.: "Relationship between quinidine plasma and saliva levels in humans." J. Pharm. Sci., 64: 2028, 1975.

3. Groth, U., Prellwitz, W., and Jahnchen, E., "Estimation of pharmacokinetic parameters of lithium from saliva and urine" Clin. Pharmacol. Ther., 16: 490-498, 1974.

4. Sindet - Pedersen, S. "Distribution of Tranexamic Acid to Plasma and Saliva After Oral administration and Mouth Rinsing: A Pharmacokinetic Study." J. Clin. Pharmacol., 27: 1005-1008, 1987.

5. Giles, H.G., Miller, R., Macleod, S.M., and Sellers, M.E. "Diazepam and N-Des-methyldiazepam in Saliva of Hospital Inpatients." J. Clin. Pharm., 20 (2-3): 71-76, 1980.

6. Bochner, F., Hooper, W.D., Sutherland, J.M., Eadie, M.J., Tyrer, J.H. "Diphenylhydantoin concentrations in saliva." Arch. Neurol., 31: 57-59, 1974.

7. Troupin, A.S., and Friel, P. "Anticonvulsant Level in Saliva, Serum and Cerebrospinal Fluid." Epilepsia, 16: 223-227, 1975.

8. Brüggmann, G., Kleinau, E., Nolte, R., and Petruch, F. "Comparison of Phenytoin Determinations in Plasma, Plasma Dialysate and Saliva for Control of Antiepileptic Therapy in Children." Klin. Wochenschr. 57 (2): 93-94, 1979.

9. Reynolds, F., Jones, N.F., Ziroyanis, P.N., Simith, S.E. "Salivary

- Phenytoin concentration in epilepsy in chronic renal failure." *Lancet*, 2: 384-386, 1976.
10. Paxton, J.W., Whiting, B., Stephen, K.W., "Phenytoin concentrations in mixed, parotid and submandibular saliva and serum measured by radioimmunoassay." *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 4: 185-191, 1977.
  11. Huffman, M.D. "Relationship between digoxin concentrations in serum and saliva." *Clin. Pharmacol. Ther.*, 17: 310-312, 1975.
  12. Koysooko, R., Ellis, E.F., and Levy G. "Relationship between theophylline concentration in plasma and saliva of man." *Clin. Pharmacol. Ther.*, 15: 454-460, 1974.
  13. Cook, C.E., Ellen Amerson, B.S., Kenneth Poole, W., Lesser, P., and O'Tuama, L. "Phenytoin and phenobarbital concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay." *Clin. Pharmacol. Ther.*, 18 (6): 742-747, 1975.
  14. Mucklow, J.C., Bending, M.R., Kahn, G.C., and Dollary, C.T. "Drug concentration in saliva." *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24: 563-570, 1978.
  15. Schmidt, D., Kupferberg, H.J. "Diphenylhydantoin, Phenobarbital, and Primidone in Saliva, Plasma, and Cerebrospinal Fluid." *Epilepsia*, 16: 735-741, 1975.
  16. McAuliffe, J.J., Sherwin, A.L., Leppik, I.E., Shirleg, A. "Salivary levels of anticonvulsants: A practical approach to drug monitoring." *Neurology*, 27: 409-413, 1977.
  17. Callaghan, N., Goggin, T. "A comparison of plasma and saliva levels of carbamazepine and phenytoin as monotherapy." *Ir. J. Med. Sci.*, 153 (5): 170-173, 1984.
  18. Kayaalp, O. "İlaç Uygulama Yerleri, İlaçların İtrahi." *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Ulucan Matbaası, I: 17, 133, III. Baskı, 1984.
  19. Kayaalp, O. "Doz - Konsantrasyon - Etki İlişkisi." *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara Nüve Matbaası, I: 145-165, II. Baskı, 1981.
  20. De Monaco, H.J., Leo, M.S., Lowless, M.S. "Variability of Phenytoin Protein Binding in Epileptic Patients." *Arch. Neurol.*, 40: 481-483, 1983.
  21. Groce, J.B., III., Costa, D.T., Gal, P. "Carbamazepine and carbamazepine-epoxide serum protein binding in newborn infants" *Ther. Drug. Monit.*, 7 (3): 274-276, 1985.
  22. Rimmer, E.M., Buss, D.C., Routledge, P.A., Richens, A. "Monitoring Free Plasma Concentration of phenytoin-a reply." *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 18 (6): 972-973, 1984.
  23. Anavekar, S.N., Saunders, R.H., Wardell, W.M., Shoulson, J., Emmings, F.G., Cook, C.E., and et al. "Parotid and whole saliva in the prediction of serum total and free phenytoin concentrations." *Clin. Pharmacol. Ther.*, 24 (6): 629-637, 1978.
  24. Dawes, C., Jenkins, G.N. "The Effects of Different Stimuli on the Composition of Saliva in Man." *J. Physiol.*, 170: 86-100, 1964.