

Fülvik ve hümik asitlerin seğilmiş ilağarın, vitaminlerin ve minerallerin emilimi üzerindeki etkilerinin dış a dönük fare bağırsağı modeli kullanılarak araş tırılması.

ile

Kirsten Willis

Derecenin gerekliliklerini yerine getirmek için sunuldu

Farmakoloji Bilim Ustası

içinde

Eczacılık Bölümü  
Sağlık Bilimleri Fakültesi  
Pretoria Üniversitesi

Daniş man:  
Prof AD Cromarty

Teslim tarihi:

şubat 2015

## teş ekkürler

Aş ağıdaki kiş ilere tamamlamadaki rolleri için teş ekkür etmek istiyorum

bu çalış manın:

- Danış manım, Prof. AD Cromarty, sürekli rehberliği, desteği ve sabır. Öğretmeye harcanan saatlerin yanı sıra paha biçilmez tavsiyeleriniz ve lisansüstü bir öğrenci olarak geçirdiğim süre boyunca beni eğitmek asla unutulmak Benim için yaptığın her şey için minnettarım!
- Pretoria Üniversitesi Biyomedikal Araştırma Merkezi (UPBRC) personeli, bu çalış mada yer alan hayvanlar üzerinde yaptıkları yardım için.
- İstanbul Üniversitesi Eczacılık Anabilim Dalı öğrenci arkadaş larım. Pretoria, yardım eli uzatmak veya tavsiye vermek için orada olduğun için.
- Ailem, bana daha fazla çalış ma fırsatı verdiği için ve yüksek lisans öğrencisi olarak yıllarım boyunca beni destekledi.

Son olarak, bu çalış mayı tamamlamam pek çok kişinin çabaları olmadan olmadı.

Kendilerinden kiş isel olarak bahsedilmese de,

Bu çalış ma sırasında çabalarını ve yardımlarını kabul edin.

## Aday beyanı

Bu tezde yer alan deneysel alış ma Kirsten tarafından yapılmış tır.  
Sağlık Bilimleri Fakóltesi Eczacılık Anabilim Dalı'ndan Willis (yazar),  
Prof AD Cromarty'nin gözetiminde Pretoria Üniversitesi.

Bu tezde yer alan alış manın kendi alış mam olduğunu ve herhangi bir  
daha önce burada veya baş ka bir üçüncül kurumda bir derece için gönderilmiş .

---

Kirsten Willis

---

Tarih

## Soyut

Yakından iliş kili hümik ve fulvik asitler gibi hümik maddeler, her yerde bulunan, doğal olarak oluş an karmaş ık ancak tanımlanmamış organik makromoleküller yapı. Bu bileş ikler, yapılarından dolayı bilinen kompleks oluş turucu maddelerdir. supramoleküler benzeri yapılar ve çok çeş itli bağlanma yeteneğine sahiptir. Bileş ikler.

Çok sayıda çalış ma, hümik ve fulvik asitlerin çeş itli özellikler sergilediğini doğrulamış tır. tıbbi ve terapötik özellikler. Bu nedenle alternatif veya "doğal" bu maddeler açısından zengin tıbbi müstahzarlar genellikle kendi kendine uygulanmaktadır. geleneksel ilaçlarla birlikte. Bu hümik asitlerin alternatif tıbbi ürünlerde bulunan maddeler ilaçilaçzehirlenmesine neden olabilir. etkileş imler ve aynı anda alınan ilaçlara bağlanır. Karmaş ık oluş um olabilir absorpsiyonu etkiler ve genel biyoyararlanımı değiş tirir. Bu parametrelerdeki değiş iklikler reçete edilen ilaçların terapötik etkisinin azalmasına veya toksik yan etkilerine yol açabilir. hastalar.

Benzer şekilde, bu hümik maddeler, yutulan sıvılara bağlanabilir ve alımını değiş tirebilir. besin kaynaklarından elde edilen vitamin ve mineraller gibi besinlerin yanı sıra diyet takviyeleri. Absorpsiyondaki değiş iklikler uygun bir kayıpla sonuçlanabilir. vücuttaki fizyolojik iş levlerde veya aş ırı dozun istenmeyen etkilerinde.

Bu çalış ma, fulvik ve hümik asitlerin emilimi üzerindeki etkisini araş tırmış tır. yaygın olarak uygulanan ilaçsınıfları, vitaminler ve mineraller membran taş ınmasını değerlendirmek için baş arıyla kullanılan fare bağırsağı modeli test bileş ikleri. Bu model, Krebs Ringer Tamponuna (pH7.4) yerleş tirilen eksize edilmiş bağırsak dokusunun dış a dönük segmentlerinden yararlandı; doku, eksizyondan sonra iki saate kadar korunur. test miktarı olmadan ve içinde bağırsak zarından geçen bileş ik

her hümik maddenin mevcudiyeti, LC-MS/MS yöntemleri kullanılarak ölçüldü  
ilaçve vitaminlerin her biri ve ICP-MS için geliş tirilmiş tir.  
mineraller.

Tek baş ına emilen test bileş iği miktarı, miktarı ile karşı ılaş tırıldı.  
her hümik maddenin varlığında emilir. Alımdaki değiş iklikler,  
her test bileş iği için not edildi, absorpsiyon artış ının derecesi veya  
düş üş bileş iğe özgüydü. Absorpsiyonda gözlenen değiş iklikler ş unlar olabilir:  
Bileş ik çözünlüğündeki ve taş ınma mekanizmasındaki değiş ikliklere atfedilir.  
bağırsak zarı bir kez karmaş ıktır.

İlaçve vitaminlerin emilimde azalmaya daha yatkın olduğu görülmüş tür.  
hümik maddelerin varlığı, oysa minerallerin çoğunluğu gösterdi  
önemli ölçüde artan emilim. Minerallerin hümik maddeye bağlanması  
ş elasyon yoluyla ve karmaş ık oluş um yoluyla maddeler, daha büyük olabilir  
bileş ik çözünlüğü üzerindeki etkisi.

Sağlık uzmanları ve bunları ve diğerlerini alan kiş iler  
maddeler, emilim üzerindeki potansiyel etkilerin farkında olmalıdır.  
kaybını önlemek için ilaçilaçetkileş imleri nedeniyle ortaya çkabilecek  
terapötik/fizyolojik aktivite veya negatif toksik semptomlar.

Anahtar kelimeler: Hümik maddeler, hümik asit, karbonhidrat türevi fulvik asit,  
karmaş ık, dış a dönük fare bağırsağı modeli, ilaçemilimi, biyoyararlanım

Teşekkür.....	.....
Beyan .....	...iii
Özet .....	...iv
İçindekiler.....	...vi
Şekillerin listesi.....	...ix
Tabloların listesi.....	...xiv
Kısaltmalar sözlüğü.....	...xviii
1. Literatür taraması.....	...1
1.1 Arka plan.....	...1
1.2 İlaç etkileşimleri.....	...2
1.2.1 İlaç etkileşim türleri.....	...3
1.2.2 Doğrudan farmakokinetik etkileşimlerin ilaçların emilimi ve terapötik aktivitesi.....	...4
1.3 Maddelerin bağırsak emiliminin değerlendirilmesi.....	...6
1.3.1 Transselüler taşıma.....	...8
1.3.2 Paraselüler taşıma.....	...8
1.3.3 Taşıyıcı aracılı taşıma.....	...9
1.3.4 Transsitoz.....	...9
1.4 Ağızdan verilen ilaçların emilimini etkileyen faktörler.....	...9
1.4.1 İlaça bağlı fizyokimyasal faktörler .....	...10
1.4.2 Sistemik faktörler.....	...10
1.5 GİS'te besin emilimi.....	...10
1.6 Maddelerin bağırsak emilimini değerlendirme yöntemleri.....	...12
1.6.1 Dış a dökük bağırsak çuvalı tekniği.....	...12
1.6.2 Kültürlenmiş hücre tek tabakaları.....	...14
1.6.3 Kullanım odası.....	...16
1.6.4 PAMPA.....	...17
1.7 Humik ve fulvik asitler.....	...18
1.7.1 Bağlayıcı maddeler olarak humik ve fulvik asitler.....	...19
1.7.2 Humik ve fulvik asit yapısı.....	...20

1.7.3 Hümik madde uygulamaları...	21
1.7.3.1 Tarımda uygulamalar...	21
1.7.3.2 Tıptaki uygulamalar...	22
1.8 Çalışma motivasyonu...	23
1.8.1 Absorpsiyon modeli seçiminin gereği...	24
1.9 Amaçlar...	26
1.10 Hedefler...	26
2. Gereçler ve yöntemler...	27
2.1 Hayvan çalışması...	27
2.1.1 Hayvan etiği...	27
2.2 Deneysel tasarımı...	29
2.2.1 Test bileşikleri...	29
2.2.1.1 Kazıklar...	29
2.2.1.2 Vitaminler...	30
2.2.1.3 Mineraller...	31
2.3 Malzemeler...	32
2.3.1 Solüsyonların hazırlanması...	32
2.4 Yöntemler...	33
2.4.1 Diş arı çökmüş fare bağırsağı modeli...	33
3. Numune analizi...	36
3.1 Test bileşiklerinin numune analizi...	36
3.1.1 Numune hazırlama...	36
3.1.1.1 İlaçlar ve vitaminler için numune hazırlama...	36
3.1.1.2 Mineraller için numune hazırlama...	37
3.1.2 LC-MS/MS kullanarak ilaç ve vitaminlerin numune analizi...	37
3.1.2.1 LC-MS/MS doğrulaması...	38
3.1.3 ICP-MS kullanarak mineral analizi...	40
3.2 Numunelerin istatistiksel analizi...	40
4. İlaçlar...	41

4.1 Diklofenak...	42
4.2 Penisilin V...	49
4.3 Varfarin...	56
4.4 Rifampisin...	62
4.5 Valsartan...	69
4.6 Zidovudin...	75
4.7 Birleş tirilmiş sonuçözet...	82
4.8 Tartış ma...	83
5. Vitaminler...	98
5.1 B3 Vitamini...	99
5.2 E Vitamini...	106
5.3 Tartış ma...	111
6. Mineraller...	113
6.1 Ana mineraller...	115
6.1.1 Kalsiyum...	115
6.1.2 Magnezyum...	119
6.2 İz mineraller...	125
6.2.1 Demir...	125
6.2.2 Çinko...	134
6.3 Tartış ma...	137
7. Sonuçtartış ması ...	145
8. Kaynakça...	151

A eklenmesi gerekir



## Rakamların listesi

Şekil 1:	Bağırsakların farklı bölgelerini gösteren diyagram... ..7
Şekil 2:	Bağırsak epitelinin şematik diyagramı... ..8
Figür 3:	Dış a dönük bağırsak çuvalı tekniğinin şematik diyagramı... ..13
Şekil 4:	Bir Caco-2 hücre tek tabakasının şematik diyagramı... ..15
Şekil 5:	Ussing odasının şematik diyagramı... ..17
Şekil 6:	PAMPA yönteminin şematik diyagramı... ..18
Şekil 7:	Hümk maddelerin özellikleri... ..19
Şekil 8:	Diklofenakın moleküler yapısı... ..43
Şekil 9:	Diklofenakın ters fazlı kromatografisi... ..44
Şekil 10a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (10A: duodenum, 10B: jejunum, 10C: ileum ve 10D: kolon) diklofenak absorpsiyonunun karşılaştırılması ... ..46
Şekil 10e:	farkını gösteren 10A-D grafiklerinin kombinasyonu Fare bağırsağının farklı bölgelerinden (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) diklofenak absorpsiyonu ... ..47
Şekil 11:	Penisilin V'nin moleküler yapısı... ..50
Şekil 12:	Penisilin V'nin ters fazlı kromatografisi... ..51
Şekil 13a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde penisilin V absorpsiyonunun karşılaştırılması (13A: duodenum, 13B: jejunum, 13C: ileum ve 13D: kolon) ... ..53

Şekil 13e:	13 AD karşı ilaç tırmasını gösteren grafiklerin kombinasyonu Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) penisilin V absorpsiyonu ... ..54
Şekil 14:	Varfarinin moleküler yapısı... ..57
Şekil 15:	Varfarinin ters fazlı kromatografisi... ..58
Şekil 16a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (16A: duodenum, 16B: jejunum, 16C: ileum ve 16D: kolon) varfarin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... ..59
Şekil 16e:	karşı ilaç tırmasını gösteren 16A-D grafiklerinin kombinasyonu Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) warfarin absorpsiyonu ... ..60
Şekil 17:	Rifampisin moleküler yapısı... ..63
Şekil 18:	Rifampisin ters fazlı kromatografisi... ..65
Şekil 19a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (19A: duodenum, 19B: jejunum, 19C: ileum ve 19D: kolon) rifampisin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... ..66
Şekil 19e:	karşı ilaç tırmasını gösteren 19A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) rifampisin absorpsiyonu ... ..67
Şekil 20:	Valsartanın moleküler yapısı... ..70
Şekil 21:	Valsartanın ters fazlı kromatografisi... ..71
Şekil 22a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (22A: duodenum, 22B: jejunum, 22C: ileum ve 22D: kolon) valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... ..72

Şekil 22e:	karş ılaş tırmasını gösteren 22A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) valsartan emilimi ... ..73
Şekil 23:	Zidovudinin moleküler yapısı... ..76
Şekil 24:	Zidovudinin ters fazlı kromatografisi... ..77
Şekil 25a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (25A: duodenum, 25B: jejunum, 25C: ileum ve 25D: kolon) zidovudin absorpsiyonunun karş ılaş tırılması ... ..79
Şekil 25e:	karş ılaş tırmasını gösteren 25A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) zidovudin absorpsiyonu ... ..80
Şekil 26:	B3 vitamininin moleküler yapısı ... ..100
Şekil 27:	B3 vitamininin ters fazlı kromatografisi ... ..101
Şekil 28a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (28A: duodenum, 28B: jejunum, 28C: ileum ve 28D: kolon) B3 vitamini emiliminin karş ılaş tırılması ... ..103
Şekil 28e:	Vitamin karş ılaş tırmasını gösteren 28A-D grafiklerinin kombinasyonu Fare bağırsağının farklı bölümlerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) B3 emilimi ... ..104
Şekil 29:	E vitamininin moleküler yapısı... ..107
Şekil 30:	E vitamininin ters fazlı kromatografisi... ..108
Şekil 31a-d:	Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (31A: duodenum, 31B: jejunum, 31C: ileum ve 31D: kolon) kalsiyum emiliminin karş ılaş tırılması ... ..117

- Şekil 31e: karşı ilaç tırmasını gösteren 231A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölümlerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) kalsiyum emilimi ... .. .118
- Şekil 32a-d: Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (32A: duodenum, 32B: jejunum, 32C: ileum ve 32D: kolon) magnezyum absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... .. .122
- Şekil 32e: karşı ilaç tırmasını gösteren 32A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölümlerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) magnezyum absorpsiyonu ... .. .123
- Şekil 33a-d: Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (33A: duodenum, 33B: jejunum, 33C: ileum ve 33D: kolon) demir(II) absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... .. .128
- Şekil 33e: Demir(II) karşı ilaç tırmasını gösteren 33A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölümlerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) emilim ... .. .129
- Şekil 34a-d: Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (34A: duodenum, 34B: jejunum, 34C: ileum ve 34D: kolon) demir(III) absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması ... .. .131
- Şekil 34e: Demir(III) karşı ilaç tırmasını gösteren 34A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) emilim ... .. .132
- Şekil 35a-d: Fare bağırsağının farklı bölgelerinde (35A: duodenum, 35B: jejunum, 35C: ileum ve 35D: kolon) çinko emiliminin karşı ilaç tırılması ... .. .134
- Şekil 35e: Çinko karşı ilaç tırmasını gösteren 35A-D grafiklerinin kombinasyonu fare bağırsağının farklı bölgelerinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) emilim ... .. .135

## Tablo listesi

Tablo 1:	Hümik maddelerin terapötik özellikleri... .. .22
Tablo 2:	Ticari olarak satılan hümik ve fulvik asit müstahzarları... .. .23
Tablo 3:	Seçilen ilaçların fizikokimyasal özellikleri... .. .30
Tablo 4:	Seçilen vitaminlerin fizikokimyasal özellikleri... .. .30
Tablo 5:	Seçilen minerallerin özellikleri... .. .31
Tablo 6:	Diklofenak için HPLC koşulları... .. .43
Tablo 7:	Diklofenak için bileşim için özgü kütle spektrometresi koşulları... .44
Tablo 8:	Diklofenak için doğrusalılığı kanıtlayan kalibrasyon verileri... .. .45
Tablo 9:	Diklofenak için gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk..... .46
Tablo 10:	Vücudun farklı bölgelerinde diklofenak absorpsiyonunun karşılaştırılması bağırsak ... .. .48
Tablo 11:	Penisilin V için HPLC koşulları... .. .50
Tablo 12:	Penisilin V için bileşim için özgü kütle spektrometresi koşulları
Tablo 13:	Penisilin V... .. .52 için doğrusalılığı kanıtlayan kalibrasyon verileri
Tablo 14:	Penisilin V için gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk..... .52
Tablo 15:	Penisilin V emiliminin penisilin farklı bölgelerinde karşılaştırılması bağırsak... .. .55
Tablo 16:	Varfarin için HPLC koşulları... .. .57
Tablo 17:	Varfarin için bileşim için özgü kütle spektrometresi koşulları... ..57

---

Tablo 18: Varfarin için doğrusallığı kanıtlayan kalibrasyon verileri... ..	.58
Tablo 19: Varfarin için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk... ..	.58
Tablo 20: Vücudun farklı bölgelerinde varfarin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması bağırsak... ..	.61
Tablo 21: Rifampisin için HPLC koşulları... ..	.64
Tablo 22: Rifampisin için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koşulları... .	.64
Tablo 23: Rifampisin için doğrusallığı kanıtlayan kalibrasyon verileri... ..	.65
Tablo 24: Rifampisin için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk... ..	.65
Tablo 25: Vücudun farklı bölgelerinde rifampisin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması bağırsak... ..	.68
Tablo 26: Valsartan için HPLC koşulları... ..	.70
Tablo 27: Valsartan için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koşulları... ..	.70
Tablo 28: Valsartanın doğrusallığını kanıtlamak için kalibrasyon verileri... ..	.71
Tablo 29: Valsartan için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk... ..	.71
Tablo 30: Vücudun farklı bölgelerinde valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması bağırsak... ..	.74
Tablo 31: Zidovudin için HPLC koşulları... ..	.76
Tablo 32: Zidovudin için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koşulları... ..	.77
Tablo 33: Zidovudin için doğrusallığı kanıtlayan kalibrasyon verileri... ..	.78
Tablo 34: Zidovudin için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk... ..	.78

Tablo 35: Vücutun farklı bölgelerinde zidovudin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması bağırsak... .. .81
Tablo 36: Bağırsakların farklı bölgelerinde ilaçemiliminin özeti..82
Tablo 37: Absorpsiyonda en büyük değiş ikliği gösteren bağırsak bölgesi KKH-FA ve HA'nın varlığı... .. .93
Tablo 38: Artan moleküler kütleyle göre sıralanan ilaçlar... .. .93
Tablo 39: Artan LogP'ye göre sıralanan ilaçlar... .. .94
Tablo 40: Artan LogD (pH 7.4) ... .. .94'e göre sıralanan ilaçlar
Tablo 41: Artan pKa'ya göre sıralanan ilaçlar... .. .95
Tablo 42: B3 vitamini için HPLC koş ulları ... .. .100
Tablo 43: Aş ağıdakiler için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koş ulları B3 vitamini . ... ..101
Tablo 44: B3 vitamini için doğrusallığı kanıtlayan kalibrasyon verileri ... ..101
Tablo 45: B3 vitamini için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk ... ..102
Tablo 46: Dünyanın farklı bölgelerinde B3 vitamini emiliminin karşı ilaç tırılması bağırsak... .. .105
Tablo 47: E vitamini için HPLC koş ulları... ..107
Tablo 48: Aş ağıdakiler için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koş ulları E vitamini... ..108
Tablo 49: E vitamini için doğrusallığı kanıtlayan kalibrasyon verileri... ..108
Tablo 50: E vitamini için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk... ..109

Tablo 51: Vücutun farklı bölgelerinde kalsiyum emiliminin karşı ilaç tırılması

bağırsak... ..119

Tablo 52: Vücutun farklı bölgelerindeki magnezyum absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması

bağırsak... ..124

Tablo 53: Vücutun farklı bölgelerinde demir(II) absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması

bağırsak... ..130

Tablo 54: Vücutun farklı bölgelerinde demir(III) absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması

bağırsak... ..133

Tablo 55: Dünyanın farklı bölgelerinde çnko emiliminin karşı ilaç tırılması

bağırsak... ..137

Tablo 56: Dünyanın farklı bölgelerindeki mineral absorpsiyonunun özeti

bağırsak... ..138

Tablo 57: Mineral emiliminde en büyük değiş iklıği gösteren bağırsak bölgesi

KKH-FA ve HA varlığında... ..143



## Kısaltmalar sözlüğü

AUCC	Hayvan Kullanım ve Bakım Komitesi
1'DE	anjyotensin reseptörü
ÇHD-FA	Karbonhidrat türevi fulvik asit
<small>santimetre</small>	Santimetre
Ve	Dalton
C	Santigrat derece
COX	Siklo-oksijenaz
<small>Ögeemiş</small>	varyasyon katsayısı
ED50	Nüfusun yarısının yanıt verdiği minimum doz terapötik olarak
NASIL	elektrosprey iyonizasyonu
<small>ANCAK</small>	Fulvik asit
GİT	gastrointestinal sistem
HA	Hümik asit
HIV	İnsan bağışıklık eksikliği virüsü
HNO3	Nitrik asit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HS	hümik maddeler
ICP-MS	Endüktif olarak eşleşmiş plazma kütle spektrometresi
LC-MS/MS	Sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresi
<small>DİR-DİR</small>	Dahili standart
IUPAC	Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği
LOD	Algılama limiti
LogD	dağıtım katsayısı
LogP	Ayrılım katsayısı
LOQ	kantitasyon limiti
ŞÖMİNE	Krebs Zil Arabelleği
NAD+	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADP+	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

NaCl	Sodyum klorit
NH <sub>4</sub> OH	Amonyum hidroksit
NSAID	Steroidal olmayan anti-inflamatuar
NRTI	Nükleosit ters transkriptaz inhibitörü
NNRTI	Nükleosit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri
HANIM	kütle spektrometresi
pH	Hidrojen iyon konsantrasyonunun negatif logaritması
pKa	Ayrışma sabiti
PAMPA	Paralel yapay zar geçirgenliği deneyi
ppm	Milyon başına parça
R <sub>2</sub>	Determinasyon katsayısı
RDI	Önerilen günlük alım miktarı
% TEKRAR	Yüzde kurtarma
S/N	Sinyal gürültü oranı
SPE	Katı faz ekstraksiyonu
TE EĞELI	Terapötik indeks
TD50	Nüfusun yarısının toksik yan deneyimlediği doz etki
UL	Üst giriş seviyesi
ul	Mikrolitre
UPBRC	Pretoria Üniversitesi Biyomedikal Araştırma Merkezi
geyik	Amerika Birleşik Devletleri

## Bölüm 1

### 1. Literatür taraması

#### 1.1 Arkaplan

Bir hastalık, bir kiş iinin yaş amını etkileyen bir hastalık veya hastalık dönemi olarak tanımlanabilir. beden veya zihin. Hastalıklar akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. akut hastalık aniden baş lar, kısa sürer ve genellikle kolaylıkla iş lem görmüş . Örnekler arasında baş ağrısı, soğuk algınlığı ve grip sayılabilir. Kronik bir hastalık var baş langıcı daha uzundur ve genellikle üçaydan fazla olmak üzere uzun bir süre devam eder. Diyabet, artrit, Alzheimer ve Parkinson hastalıkları tipik örneklerdir. Kronik hastalıkların tedavisi akut hastalıklara göre daha zordur ve sıklıkla birden çok ilağa uzun süreli tedavi kullanımını gerektirir (Murrow & Oglesby, 1996). Dünya çapında birçok insan, bir veya daha fazla, akut veya kronik, hastalık ve bu hastalıkları tedavi etme veya önleme ihtiyacının artması, birçok farklı ilaçtürünün artan kullanımı.

İlağar genel olarak iki ana gruba ayrılabilir: konvansiyonel ve alternatif. Geleneksel ilağar aynı zamanda "ana akım" olarak da adlandırılır, "Batı" veya allopatik tıp ve kalifiye doktorlar tarafından hastalara tavsiye edilir. sağlık profesyonelleri. Programlama durumuna bağılı olarak, bazı geleneksel İlağar reçete gerektirmez ve kolaylıkla temin edilebilir. eczanelerde sayaç Bunlar, reçetesiz konvansiyonel olarak sınıflandırılır. ilağar ve gerekli olmayan küçük durumların tedavisinde kullanılır. bir sağlık uzmanını ziyaret etmeyi gerektirir. Diğer geleneksel ilağar, almak için reçete gerekir. Bu öngörülen konvansiyonel ilağar kayıtlıdır ve düzenlenir ve hastalara tavsiye edilir belirli koş ulları tedavi edin veya önleyin. Reçeteler için gereklidir özellikle etkili olduğunda ilacı ve dozu belirterek hasta güvenliğini sağlayın ilağar veya potansiyel yan etkileri olan ilağar uygulanacaktır. Üstelik, uygun reçeteleme, ilaçilaçetkileş imlerinden kaçınmaya yardımcı olabilir ve

kötüye kullanım ve bağımlılık potansiyeli olan ilaçların daha katı olmasına izin verin düzenlenmiş tir.

Alternatif ilaçlar, aralığın dış ında kalan tüm ilaçları içerir.

geleneksel ilaç Alternatif ilaçların çoğu,

eski zamanlardan beri, geleneksel ilaçlardan çok önce biliniyor ve

çözümlü bitki özlerinden ve diğer doğal olarak oluş an maddelerden oluş ur.

Alternatif ilaçlar arasında geleneksel ilaçlar, diyet ve beslenme

vitaminler ve mineraller, bitkisel ürünler, homeopatik ve

doğal ilaçlar. Bu ilaçlardan bazılarının ş u kadar gücü olduğu bulunmuş tur:

çok çeş itli yan etkilere sahip geleneksel ilaçlar

ilaçilaç etkileş imleri için yüksek potansiyel (Izzo & Ernst, 2001). bir oldu

Düş ük maliyetleri, eriş ilebilirlikleri nedeniyle alternatif ilaçların kullanımında artış

reçeteye ihtiyaç duymadan ve asılsız inanış nedeniyle

doğaldırlar, hiçbir olumsuz yan etkisi olmaksızın otomatik olarak "güvenli"dirler.

Alternatif ilaç kullanma kararında kültürel etkiler de rol oynar.

(Astin, 1998; Hsiao Ve al., 2003).

Hem konvansiyonel hem de alternatif ilaçların kullanımı dünyada yaygındır.

üzerinde, ancak özellikle Güney Afrika'da yaygın bir olaydır.

için hastaların bu grupların her birinden ilaçları aynı anda kullanmaları

aynı hastalığı veya birden fazla hastalığı tedavi edin veya önleyin (Haetzman Sen de., 2003).

Konvansiyonel, alternatif ya da birden fazla ilacın eş zamanlı kullanımı

ikisinin bir kombinasyonu, genellikle ilaca bağlı olarak istenmeyen etkilere neden olabilir

etkileş imler.

## 1.2. İlaç etkileş imleri

İlaç etkileş imleri, bir ilaç baş ka bir ilağa birlikte uygulandığında ortaya çkar.

madde, genellikle baş ka bir ilaç değış tirilmiş veya eklenmiş bir ilaç etkisine neden olur.

İlaçlarla etkileş ime girme potansiyeline sahip diğer maddeler, gıda ve

içecekler (Genser, 2008; Sulli ve Ezzo, 2007). Bu ilaç etkileş imleri risk oluş turuyor

ilacın biyoyararlanımını değiş tirme potansiyeline sahip oldukları için hastalara, vücuttaki ilaçkonsantrasyonlarının artmasına veya azalmasına yol açabilir, bu da sonuçlanabilir terapötik etki veya toksisite profilindeki değiş ikliklerde. İlaç etkileş imleri aynı anda birden fazla ilaçkullanan hastalar için potansiyel olarak tehlikelidir. İki kişi birden sağlık uzmanları ve hastalar hangi maddelerin zararlı olabileceği konusunda bilgi sahibi olmalıdır. ilaç etkileş imi sergiler.

### 1.2.1 İlaç etkileş imi türleri

Birçok farklı ilaç etkileş imi türü vardır, bunlar ş u ş ekilde sınıflandırılabilir:

iki ana baş lık: farmakodinamiği etkileyen etkileş imler ve etkileş imler

ilacın farmakokinetiğini etkiler (Dresser & Bailey, 2002).

Farmakodinamik etkileş imler, ilacın etkisinde bir değiş iklik olduğunda ortaya çkar.

konsantrasyonunda önemli bir değiş iklik olmaksızın ilaçuygular.

hedef site. Bunlar aditif veya antagonistik etkiler olabilir. katkı etkileri

benzer sonuca sahip ilaçlar birlikte verildiğinde ortaya çkar.

ilave hipnotik ve anestezi durumunda görüldüğü gibi geliş miş etki

indüksiyonu için birlikte kullanıldığında propofol ve ketaminin etkileri

anestezi (Hui Sen de. , 1995). Antagonistik etkiler, sahip ilaçlar olduğunda ortaya çkar.

Zıt eylemler birlikte uygulanır, bu da birinin etkisinin azalmasına neden olur.

veya her iki ilaç Tedavide kullanılan zidovudin ve stavudin

insan immün yetmezlik virüsü (HIV), kombinasyon halinde uygulanmamalıdır

timidin kinaz için rekabetç afiniteleri nedeniyle azalır

terapötik etki ve HIV pozitifte CD4+ hücre sayısında sürekli azalma

hastalar (havlı et al., 2000).

Farmakokinetik etkileş im, bir ilacın etkisi nedeniyle değiş tiğinde ortaya çkar.

baş ka bir ilacın neden olduğu hedef bölgedeki ilacın konsantrasyonundaki değiş iklikler veya madde. İlaçkonsantrasyonundaki bu değiş iklikler emilim sırasında meydana gelebilir,

dağıtım, metabolizma veya atılım fazları ve dolaylı veya

doğrudan faktörler. Dolaylı farmakokinetik etkileş imler,

Bir veya her iki ilacın biyoyararlanımı, fizyolojik değiş ikliklere bağlı olarak değiş ir.

Vücudun çeşitli bölgelerindeki süreçler. En çok bildirilen dolaylı türlerden biri Farmakokinetik etkileşim karaciğerde meydana gelir ve sitokrom P450'yi içerir. (CYP) enzim ailesi. metabolizmasından sorumlu olan bu enzimler ilaçlar da dahil olmak üzere ekzojen bileşikler başta bir ilaçtarafından indüklenebilir veya inhibe edilebilir. azaltılmış ilaç plazma konsantrasyonuna neden olan ilaç veya madde azaltılmış ilaç etkisine veya toksisite ile sonuçlanan kalıcı yüksek ilaç plazma konsantrasyonuna (Lynch & Price, 2007).

Doğrudan farmakokinetik etkileşimler, ilacın gerçek fiziksel etkileşimini içerir. mevcut diğer moleküller ile ilaç molekülü. Bu etkileşimler gerçekleşebilir vücutta çeşitli bölgelerde ve yaygın olarak gastrointestinal sistemde (GİS) görülür. oral olarak uygulanan iki bileşik aynı anda alındığında. Bu etkileşim, ilaçlardan birinin veya her ikisinin emilimini etkileyebilir. GİT. Doğrudan farmakokinetik etkileşimler sadece iki ilaç arasında meydana gelmez, ancak bir ilaç ile gıda gibi birlikte alınan başta bir madde arasında da olabilir, doğrudan ilaç-ilaç etkileşimlerine benzer etkilere neden olur (Genser, 2008). Bir ilaç ve ilaç arasında meydana gelebilecek iki ana doğrudan etkileşim vardır. birlikte alınan başta bir ilaç veya başta bir madde: şelasyon ve kompleks oluşumu. Şelasyon, bir şelatlama ajanının kararlı bir birliktelik oluşturması işlemidir. tek bir metal iyonu ile sonuçlanan birden fazla koordinasyon bağı yoluyla heterosiklik bileşikler oysa kompleks oluşumu, bir ilacın başta bir maddeye bağ oluşumu olmadan spesifik olmayan bağlanmasını (elektrostatik bağlar, hidrojen bağı ve zayıf van der Waals kuvvetleri yoluyla) içerir.

### 1.2.2 Doğrudan farmakokinetik etkileşimlerin emilim üzerindeki etkileri ve ilaçların terapötik aktivitesi

Alınan bir maddenin vücut tarafından kullanılabilmesi için önce emilmesi gerekir.

GİS'ten sistemik dolaşıma ulaşır. Oral ilaçlar söz konusu olduğunda, miktarı ve absorpsiyon hızı, ilacın biyoyararlanımı üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve sırayla onun terapötik etkisi. Sınırlı ilaç emilirse, azaltılmış bir terapötik kısmi veya tamamen tedavi başarısızlığına neden olabilecek yanıt görülecektir. Ani

tam emilim, toksisiteye yol açan yüksek sistemik konsantrasyonlara neden olabilir veya olumsuz yan etkiler. Bu nedenle absorpsiyondaki herhangi bir değişim iklimin olmadığı ağızdır. bir ilaçbiyoyararlanımı değişim tirebilir ve bu nedenle hastalar için zararlı olabilir.

Doğrudan farmakokinetik etkileşimlerin nasıl gerçekleştiğine dair birçok örnek vardır. Şelasyon ve kompleks oluşumu, ilaçemiliminde değişim iklimlere neden olabilir ve biyoyararlanım. Geniş spektrumlu bir antibiyotik grubu olan florokinolonlar, Kalsiyum, çinko ve demir gibi çok değerlikli katyonlarla etkileşime girdiği rapor edilmiş tir. antasitler, multivitaminler ve süt ürünleri gibi bazı ilaçlarda bulunur (Polk 1992). Bu etkileşim içinde gerçekleşir Sen de. 1989; Şiba Sen de. ,

Eş zamanlı alımdan sonra bağırsak ve çözünmeyen bir ilaç şelasyonu ile sonuçlanır florokinolonların absorpsiyonunu azaltan kompleks oluşmaktadır (Fish, 2001). Bu azalmış emilim, terapötik baş arsızlık şansını artırır.

antibiyotikler. Benzer şekilde tetrasiklinlerin kalsiyum, demir ile eş zamanlı uygulanması veya çinko içeren formülasyonlar, tetrasiklin absorpsiyonunun azalmasına neden olur.

bir şelasyon kompleksi oluşur. (Andersson 1991). İlaç Sen de. , 1976; Campbell ve Hasinoff,

kompleksi oluşumunun da absorpsiyon üzerinde etkisi olduğu görülmektedir ve

ilaçların biyoyararlanımı. Bir safra asidi sekestranı olan kolestiramin,

hiperkolesteroleminin tedavisi, diğerleriyle kolayca bağlanır ve kompleksler oluşur turur

kinidin, valproik asit, digoksin ve varfarin gibi ilaçlar. Bu kompleksler

ilaçları çözünmez hale getirir, böylece emilimi azaltır ve

terapötik etki (Kahverengi Sen de. 1978; galo, Sen de. , 1965; jahnchen Sen de. , 1978;

Malloy Sen de. , 1996; marino yaş ta., 1983; yaş ta., 2005).

Doğrudan farmakokinetik etkileşimler ve bunların emilim üzerindeki etkileri genellikle

diğer ilaçetkileşimleri ile karşılaşıldığında gözden kaçmaktadır. çoğunlukta beri

Kendi kendine uygulamanın basitliği ve rahatlığı nedeniyle ilaçların yüzdesi ağızdan alınır,

birden fazla eş zamanlı ilacın yutulması yaygın bir durumdur. Böylece

iki ilaç arasında doğrudan farmakokinetik etkileşimler için büyük bir potansiyel

GIT boyunca meydana gelir. Ayrıca, ilaçlar genellikle yemek yerken alınır.

kez, ilaçetkileşimlerinin gerçekleşebileceği bir ortam yaratmak

yiyecek veya içeceklerde bulunan herhangi bir bileşik.

Bu tür etkileşimlerin getirebileceği olası zararlı etkiler nedeniyle, diğer bileşimlerin mevcudiyetinde spesifik bileşimlerin emilmesi önemlidir. Maddeler daha yakından değerlendirilir ve anlaşılır. Absorpsiyon çalışmaları ayrıca etkileyebileceğinden, ilaçların geliştirme aşamalarında faydalı olabilir. ilacın formülasyonu.

### 1.3 Maddelerin bağırsak emiliminin değerlendirilmesi

Oral olarak uygulanan bir maddenin absorpsiyonu GİS boyunca gerçekleşebilir.

GİS mide, ince bağırsak ve kalın bağırsaktan oluşur. Bazı

Bileşimler midede emilir, ancak asıl emilim yeri midedir.

bağırsaklar, özellikle de açık ara en geniş yüzey alanını sunduğu için ince bağırsak (Wilson, 1967).

İnce bağırsak 6 metreye kadar uzunluğa sahiptir ve ayrıca anatomik olarak farklı 3 bölgeye ayrılır:

duodenum, jejunum ve ileum (Şekil 1). bu

duodenum, ince bağırsağın mideden hemen sonraki ilk bölgesidir,

ve yaklaşık 20-30 cm ölçülerindedir. Kimus (kısmen sindirilmiş gıda), safra ve pankreas suyu karışımı

tipik olarak bu bölgede bulunur.

Sindirim, besinler mideden çıktıktan sonra gerçekleşir. ortalama pH

duodenum pH 5 ile 6 arasında değişir. Jejunum duodenumu takip eder ve

yaklaşık 2,5 m uzunluğundadır. Bu bölge birincil sitedir

ince bağırsakta besin emilimi ve pH 7 arasında bir pH aralığına sahiptir

ve 8. İleum, ince bağırsağın kalın bağırsağa giden son bölgesidir.

bağırsak. Yaklaşık 2 ila 4 m uzunluğundadır ve

ince bağırsakta hareket eden besinlerin geri kalanının emilmesi.

Bu bölgenin pH'ı, pH 7 ila 8 arasında değişir.

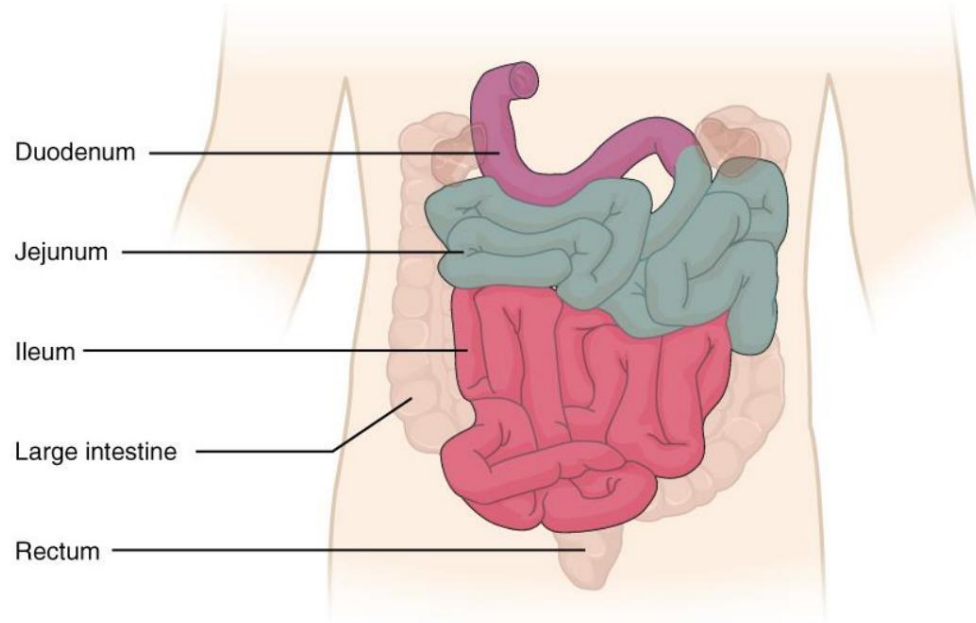
İnce bağırsağı takip eden kalın bağırsak çekum, kolon,

rektum ve anal kanal. İnce bağırsaktan farklı olarak kalın bağırsak

Besinlerin emiliminde önemli bir rol oynar, ancak kolon



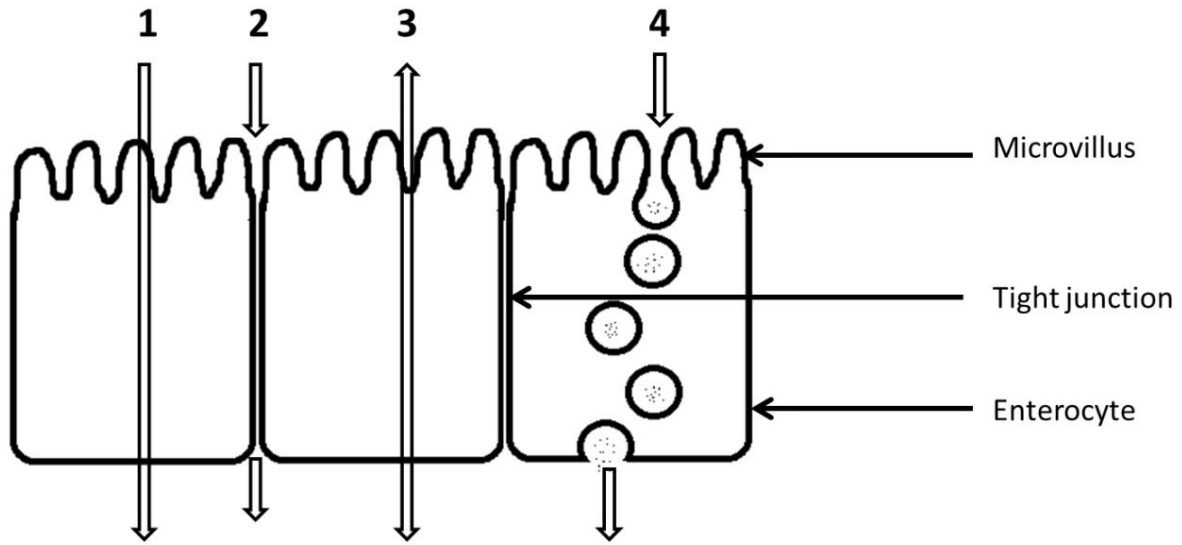
su ve elektrolitlerin alınmasından sorumludur. Bu kısmın pH'ı bağırsak pH 6 ile 7 arasında değişir.



Şekil 1. Kolinin farklı bölgelerini gösteren diyagram, bağırsaklar (Openstax'ın izniyle 2013)

İnce bağırsağın duvarları birçok parmak benzeri çıkıntıdan oluşur. İçin mevcut yüzey alanını önemli ölçüde artıran villi olarak bilinir. emilim. Villusun sınırı özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşur. enterositler olarak bilinen emilimden sorumludur. Her enterosit şunları içerir: Yüzey alanı ve emilime daha fazla yardımcı olmak için yüzeylerinde mikrovilli. bu enterositler, bitişik hücrelerle "sıkı bağlantılar" yoluyla temas kurar. Bunlar sıkı Bağlantılar, emilime kadar normalde kapalı olan küçük gözenekler oluşturmak için açılabilir. sıkı bağlantı yoluyla gereklidir.

Maddeler bağırsak zarından farklı yollarla taşınabilir. gibi büyük ölçüde fizyokimyasal özelliklerine bağlı mekanizmalar hidrofobiklik, yük, moleküler boyut ve spesifik taşıyıcının varlığı proteinler. Ağız yoluyla alınan dört ana taşıma mekanizması vardır. Uygulanan ilaçemilebilir: transselüler, paraselüler, taşıyıcı aracılı ve transsitoz (Şekil 2) (Artursson Senden, 2001; barthe Senden, 1999).



Şekil Bağırsak epitelinin şematik diyagramı. Oklar farklı türleri gösterir. 2. epitel: transselüler taşınma; paraselüler taşınma; 1, 2, 3 arasında taşınma, taşınma taşıyıcı aracılı taşınma; transsitoz. 4,

### 1.3.1 Transselüler taşınma

Transselüler taşınma, esas olarak düşük moleküler ağırlığın hareketini içerir.

bağırsak zarı boyunca lipofilik bileşikler. (Barthelemy, 1999).

Bu yolla absorbe edilen lipofilik ilaçlar lümen hücrelerinden serbestçe geçer.

sayesinde barsak hücrelerine kolay ve hızlı bir şekilde dağılır.

konsantrasyon gradyanı tahrikli difüzyon. Oral uygulananların çoğu

lipofilik ilaçlar bu mekanizma yoluyla emilir (Stenberg, 2000).

### 1.3.2 Paraselüler taşınma

Hidrofilik bileşiklerin çoğunluğu paraselüler yolu kullanır (Taylor, 1986). Paraselüler

taşınma, maddelerin su yoluyla hareketini içerir

sıkı bağlantılar olarak da bilinen bitişik hücreler arasındaki dolu kanallar. Bunlar

diğer taşınma mekanizmaları mümkün olmayana kadar kanallar kapalı kalır.

Sıkı bağlantılardan geçen hareket, maddenin geçmesine izin verir

Bağırsak mukozası hücrelere girmeden ve bu nedenle herhangi bir işleminden geçemez.

hücre metabolizma. Bu su dolu gözenekler yaklaşık %0.01'i oluşturur.

Bağırsağın toplam yüzey alanının %0,1'i, dolayısıyla paraselüler taşınma genellikle ilaçılımında küçük bir rol oynar (Stenberg Sendek, 2000).

### 1.3.3 Taşınıcı aracılı taşınma

Bu mekanizma, küçük hidrofilik maddelerin aktif veya pasif taşınmasını içerir.

Bağırsak hücre zarı boyunca spesifik ve

iğne gömülmüş oldukça seçici trans-membran protein taşınıcıları

Mikrovillusun bağırsak hücrelerinin fosfolipid çift tabakası (Barthe

Sendek, 1999;

Nefret Sendek, 1988; Steffansen Sendek, 2004).

### 1.3.4 Transsitoz

Transsitoz, büyük peptitlerin ve diğer makromoleküllerin vücuda alınmasını içerir.

hücre zarının invajinasyonundan oluşan endositotik veziküller (Laurence 1990). Hücre zarı ilacı yutar

barthe Sendek, 1999; Hey dostum Sendek, 1999;

hücre içi ilaçlı bir vezikül oluştuğunda molekül. vezikül içinde bir kez,

makromolekül hücre boyunca taşınabilir veya hücre içine salınabilir

içmekan. Bu taşınma yolunun bir dezavantajı, veziküllerin

kısmen veya tamamen bozunmasına neden olan hidrolitik enzimler içerir.

Hücre boyunca taşınma sırasında hapsedilmiş bileşikler.

Farklı maddelerin belirli durumlarda optimum absorpsiyon gösterdiği gözlemlenmiştir.

bağırsağın anatomik bölgeleri (Lacombe 2009). yaşta., 2004; Quevedo ve Briñón,

Absorpsiyondaki bu farklılıklar birçok farklı faktöre bağlı olabilir,

yüzeyinde bulunan moleküler reseptörlerdeki farklılıklar da dahil olmak üzere

ince bağırsağın farklı bölgelerinde mikrovilli.

## 1.4 Ağızdan verilen ilaçların emilimini etkileyen faktörler

Ağızdan verilen ilacın emilimini değiştirebilecek birçok faktör vardır.

doğrudan şerhasyon veya başka bir madde ile kompleks oluşumu dışında. Bunlar

ilgili tüm faktörler de dahil olmak üzere, faktörler ilaca bağlı olabilir.

ilacın kendisinin veya hastayla ilgili fizikokimyasal özellikleri.

### 1.4.1 İlaça bağlı fizikokimyasal faktörler

Bir ilaçonunun fiziksel ve kimyasal özellikleri (fizikokimyasal özellikler) ilaçonun çözünürlüğünü ve geçirgenliğini belirlemede önemli bir rol oynar ve ilaçonun emilimini değerlendirirken önemli faktörler. Absorpsiyonu etkileyebilen ilaça ilgili yaygın faktörlerin örnekleri, polarite ve çözünürlüktür (temsil edilen LogP ve LogD tarafından: LogP, oktanol ve arasındaki bölme katsayısı su, bir bileş için polaritesinin bir ölçüsüdür. LogP değeri ne kadar düşükse, bileşik daha hidrofildir. LogD, dağıtım katsayısı, bir bileş için polaritesinin benzer bir ölçüsüdür ancak spesifik pH'ı düşününce.

İlaçların çoğu zayıf asitler veya bazlardır ve hem iyonlaşmamış hem de iyonlaşmamış halde bulunurlar. sulu ortama bağlı olarak iyonize formlar. iyonlaşmamış formu ilaçonun genellikle lipofildir ve hücre zarını kolayca geçebilirken, Bir ilacın iyonize formu hidrofildir ve lipid plazmasını geçmekte zorluk çeker. zar. İlacın pKa'sı kadar ortamın pH'ı da belirleyicidir. iyonize olmayan ilacın iyonize ilaca oranı. Çevresel pH daha düşük olduğunda zayıf asidik ilacın pKa'sı, iyonize olmayan form baskındır, bu kural iyonize formun baskın olduğu zayıf bazik ilaçlar için tersine doğrudur. Böylece zayıf asitler düşük pH'ta ve zayıf bazlar yüksek pH'ta daha kolay emilir.

### 1.4.2 Sistemik faktörler

Sistemik faktörler hastanın fizyolojisi ile bağlantılıdır. Mide boşalması, gastrointestinal motilite, hastalık durumları ve cinsiyet gibi demografik faktörler ve yaş da ilaçonun emilimini etkileme potansiyeline sahiptir (Fujioka Sen de. , 1991; Liu, 2005).

## 1.5 GİS'te besin emilimi

Vitaminler ve mineraller gibi besinler düzgün bir şekilde emilim için korunmak için gereklidir. vücudun fizyolojik işlevi. Bitkilerin aksine, insanlar doğal

Bu besinlerin büyük çoğunluğunu sentezleme yeteneği. Böylece, yeterli miktarların düzenli aralıklarla harici olarak uygulanması gerekmektedir. Karş ılamak için dengeli bir diyet veya diyet takviyeleri gibi kaynaklar psikolojik ihtiyaçlar.

Vitaminler ve mineraller gibi besinlerin önerilen günlük alım miktarı (RDI), için günlük olarak alınması gereken ortalama miktarı tanımlar. Sağlıklı bireylerin fizyolojik gereksinimlerini karşı ılar. Bu değerler değiş ir Besine bağlı olarak ve diyet alımı için geniş kılavuzlar olarak hareket eder. Onlar yapar ancak yaş , cinsiyet ve faaliyet düzeyi farklılıklarını yeterince karşı ılamıyorsa, veya özel nüfus grupları için.

Belirli bir süre boyunca önerilen bu miktardan daha azını almak, istenmeyen semptomlara yol açan çeş itli fizyolojik süreçlerin bozulmasına neden olan bir besin eksikliği. Kabul edilebilir üst alım seviyesi (UL)

Günlük alınabilecek maksimum besin maddesi miktarını tanımlar, negatif toksik semptomlara yol açmadan (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014).

Besin eksiklikleri, uzun süreli sınırlı diyet alımını takiben ortaya çıkabilir. dönemler. Eksiklikler, özellikle daha fakir bölgelerde veya gelişmekte olan ülkeler ve birçok olumsuz semptomla bağlantılıdır. Ancak, aş ırı besin alımından kaynaklanan toksik semptomlardan muzdarip olmak da mümkündür UL'yi aş ıyor (DiPalma & Ritchie, 1977) (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014). Bu yüksek seviyelere genellikle aş ırı takviye nedeniyle ulaş ılır. diyet tüketiminden daha fazla.

İlaçlara benzer şekilde, emilmek için her besin maddesinden belirli bir miktar gereklidir. Eksikliklerin üstesinden gelmek, uygun fizyolojik işleyişi sağlamak ve aynı zamanda Toksik semptomlardan kaçın.

## 1.6 Maddelerin bağırsak emilimini değerlendirme yöntemleri

Bileşiklerin değerlendirilmesinde çeşitli model ve teknikler kullanılabilir.

GİS'te absorpsiyon. Yaygın olarak kullanılan örnekler laboratuvar ortamında yöntemler şunları içerir:

dış a dönük bağırsak çuvalı tekniği ve kültürlenmiş hücre tek tabakalarının kullanımı (Acra & 1999).

Ghishan, 1991; barthe Sende. , Yaygın olarak kullanılan diğer yöntemler arasında Ussing odası

(Clarke, 2009) ve paralel yapay zar geçirgenlik testi (PAMPA) (Kansy 1998) yer alır. Bu yöntemler,

değerlendirme için modeller sağlar. Sende. ,

zarlar boyunca bileşik difüzyonu ve genellikle insanlarda bağırsak emilimini tahmin etmek için

araçlar olarak kullanılır (Artursson & Karlsson, 1991; Rubas Sende. , 1996).

### 1.6.1 Dış a dönük bağırsak çuvalı tekniği

Dış a dönük bağırsak çuvalı tekniği ilk olarak Wilson ve Wiseman tarafından

1954 (Wilson & Wiseman, 1954) ve ilk olarak

şekerler ve amino asitler. Bu teknik, taze kesilip çıkarılmış

bileşiklerin absorpsiyonunu tahmin etmek için bir sıçandan alınan bağırsak dokusu

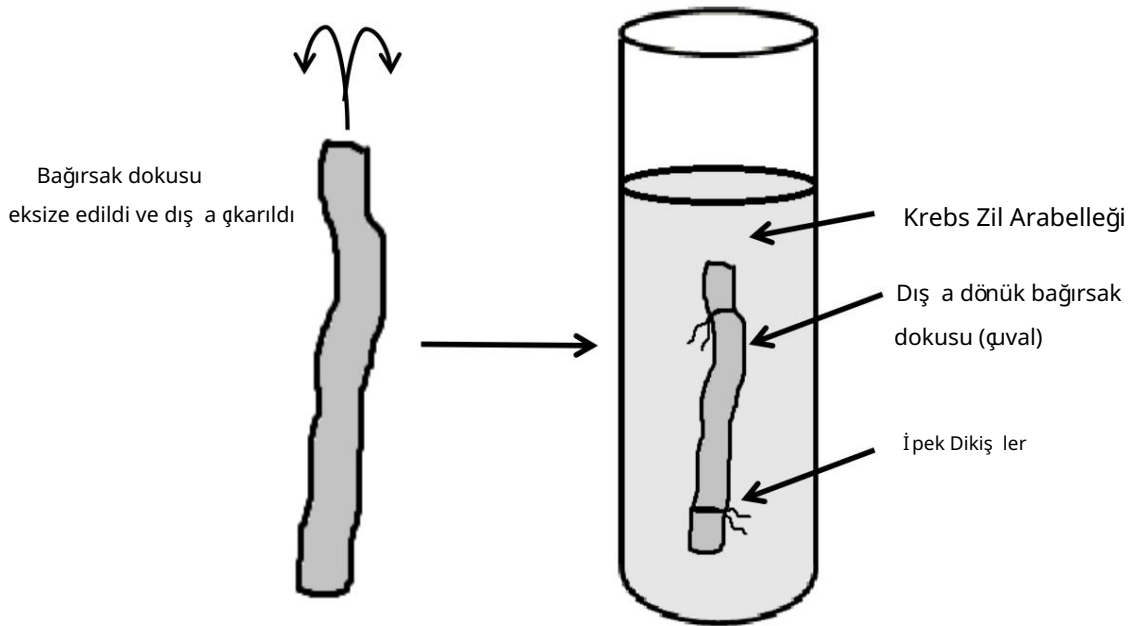
Bağırsak mukozası. Eksize edildikten sonra, bağırsak dokusu dış a döndürülür, böylece

lümen yüzeyi dış a dönüktür ve dokunun uçarı bağlanır ve sonuç olarak

lümen yüzeyinin dış a baktığı bir çuval içinde. Bağırsak dokusu

inçinde inkübe edilirse iki saate kadar normal fizyolojik işlevini koruyabilir.

absorpsiyon çalışması sırasında doğru çözüm (Şekil 3) (Barthe Sende. , 1998).



Şekil Dış a dönük çıval tekniğinin şematik diyagramı 3. bağırsak

Wilson ve Wiseman tarafından yapılan orijinal çalışmada, bağırsak dokusu kuluçka sırasında basit bir tuz ortamı (Wilson & Wiseman, 1954). ama, bu basit tuz ortamı, hızlı histolojik bozulmaya, zayıf doku canlılığına neden oldu ve nihayetinde bağırsak hücrelerinin uygun fizyolojik işleyişinin kaybı.

Levine ve arkadaşları (Levine & Sen de. , 1970) bunu 30 dakika sonra gösterdi.

ortam, epitelyumun %50-75'i bozulma nedeniyle inaktif hale geldi ve/veya baz tabakasından ayırma. Bir saat sonra, tam bir kayıp oldu.

epitel sınırı. Köprüler ve meslektaşları (Köprüler & Sende. , 1978) daha fazlasını tanıttı

kullanılan basit tuz ortamının yerini alacak karmaşık doku kültürü ortamı, TC 199

Wilson ve Wiseman tarafından, iki adede kadar gelişmiş doku canlılığı ile sonuçlandı.

saat (Barthe & Sende. , 1998).

Bir aralığın emilimini değerlendirmek için dış a dönük bağırsak çıvalı tekniği kullanılmıştır.

çok farklı fizikokimyasal özelliklere sahip bileşimlerin (Blundell & Ve

al. , 1993; Moshtaghi & Sen de. , 2006; Naisbett ve Woodley, 1994; nolon & Sen de. , 1977;

Rowland & Woodley, 1981). rolü gibi absorpsiyonun farklı yönleri

membran taşıyıcıları, bağırsak enzimleri, absorpsiyon bölgesi ve bölgesi

da bu teknik kullanılarak değerlendirilebilir (Alam Sen de. , 2012; Barthe ve diğerleri, 1998; Oluş turucu Sende. , 1999; Carreno-Gomez & Duncan, 2000; Köş e Sende. , 2004; Da Silva Sen de. , 2009; O Sen de. , 2011; Moshtaghie ve diğerleri, 2006; Pento & Johnson, 1983; Uchiyama Sende. , 1999).

Dış a dönük bağırsak çıvalı yöntemi, balık (Kleinow , 2006), tavş an (Claus & Hörnicke, 1984), tavuk (Scharrer & Stubenhofer, 1984), domuz (Panichkriangkrai & Alee (Eziz 1988) kobaylar (Himukai, 1984) ve Sende. , 2003; Mary ve Rao, 2002; , Yamagata Sen de. 2007), ancak bunun için hala en yaygın olarak sıçan dokusu kullanılmaktadır. tekniği (Carreno-Gomez & Duncan, 2000).

Bu teknikte kullanılan doku insan olmadığı için türler arası farklılıklar olabilir. insanlarda absorpsiyonun doğru tahminini etkiler. Ancak, iyi korelasyon insan bağırsak emilimi ve dış a dönük bağırsak çıvalı arasında gözlemlenmiş tir. yöntemin oldukça doğru tahmin aracı olduğu bildirilmektedir (Amidon Lennernas, 1997). Sen de. , 1988;

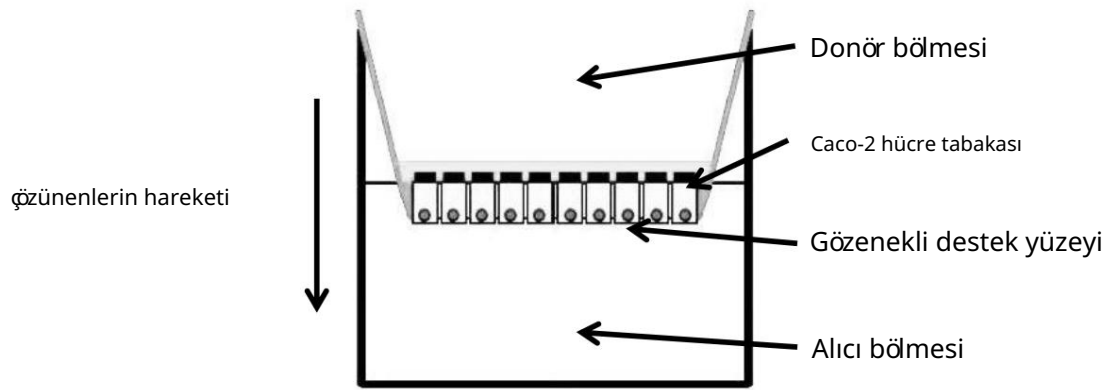
Çok sayıda bileş için farklı soğurma kapasitelerine sahip olduğu iyi bilinmektedir. bağırsakların farklı bölgeleri (Lacombe Sende. , 2004; Quevedo ve Briñón, 2009). Dış a dönük bağırsak çıvalı tekniğinin bir avantajı, her bağırsakta emilime izin vermesidir. bağırsağın farklı anatomik bölgelerinin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve eş zamanlı. Dış a dönük bağırsak modeli aynı zamanda tüm zar taş ıyıcılarını da tutar. Doku canlı olduğu sürece aktivite. Yöntemin diğer faydaları ş unları içerir: nispeten basit, hızlı ve tekrarlanabilir olmasıdır.

### 1.6.2 Kültürlü hücre tek tabakaları

Caco-2, HT-29 ve T84 gibi ölümsüzleş tirilmiş hücre hatları yaygın olarak kullanılır. bileş ik absorpsiyonunu değerlendirmek laboratuvar ortamında (Barthe Sende. , 1999), Caco-2 hücreleri uyuş turucu naklini içeren çalış malarda en sık kullanılan (Artursson Sen de. , 2001; barthe Sen de. , 1999). Caco-2 hücre hattı, 1974 yılında Fogh tarafından kuruldu.



(Sis Sende. , 1977). Bu ölümsüz hücre dizisi, bir insan kolon kanserinden elde edildi tümör ve genellikle gözenekli bir destek yüzeyi üzerinde bir tek tabaka olarak büyütülür ortamın iki izole çözümleri arasında. Tam bir hücre tabakası oluştuğuktan sonra donör bölgesi olarak adlandırılan bir tarafı gözenekli desteğin üzerinde oluşturulmuş olur. test bileşimi ile yüklendi (Şekil 4) (Artursson Sende. , 2001).



Şekil Şematik diyagram 4. 2013) al., A Caco-2 hücre tek tabakası (Rasgado-Flores'tan uyarlanmış tır)Ve

Caco-2 hücreleri, insan kolonik kanser hücrelerinden türetildiğinden, türler arası hücre yok morfolojik veya fizyolojik özellikler açısından farklılıklar modeldeki hücreler ile insanda bulunan hücreler arasında bulunmalıdır.

Bağırsak. Daha önce yapılan çalışmalar (Artursson, 1993; Lennernas Sende. , 1996; Ovmak Ve al. , 1996; Yee, 1997), Caco-2 hücrelerinin insanla iyi bir korelasyon gösterdiğini göstermiştir. Bağırsak dokusu, çeşitli ilaçların emilimini karşılaştırırken ve olabilir tahmin modeli olarak kullanılır.

Caco-2 hücreleri, insanlarda absorpsiyonu tahmin etmek için kullanılabilir de, tutarsızlık hücre hattının kendisinde mevcuttur. Caco-2 hücreleri heterojendir hücre popülasyonu (Vachon & Beaulieu, 1992), farklı laboratuvarlardan popülasyonlar ve alt popülasyonlar (Hu

Sende. ,

1995; Walter & Kissel, 1995). Çeşitli faktörler değişikliğe neden olabilir sayısı gibi farklı laboratuvarlardan Caco-2 popülasyonları arasındaki özellikler

hücrelerin geçirdiği pasajlar (Caro yaş ta., 1995; Walter & Kissel, 1995), zaman kültür ortamında geçirilen (Wilson 1990) destek türü (Nicklina 1982) ve hatta hücre sende , kültür ortamındaki küçük farklılıklar (Jumarie & Malo, 1991). Bu nedenle, ne sağlam ne de tekrarlanabilir bir tahlil yöntemidir ve bu nedenle nedeniyle laboratuvarlar arasında Caco-2 geçirgenlik verilerini karşılaştırmak mümkün değildir. hücre kültüründe standardizasyon eksikliği.

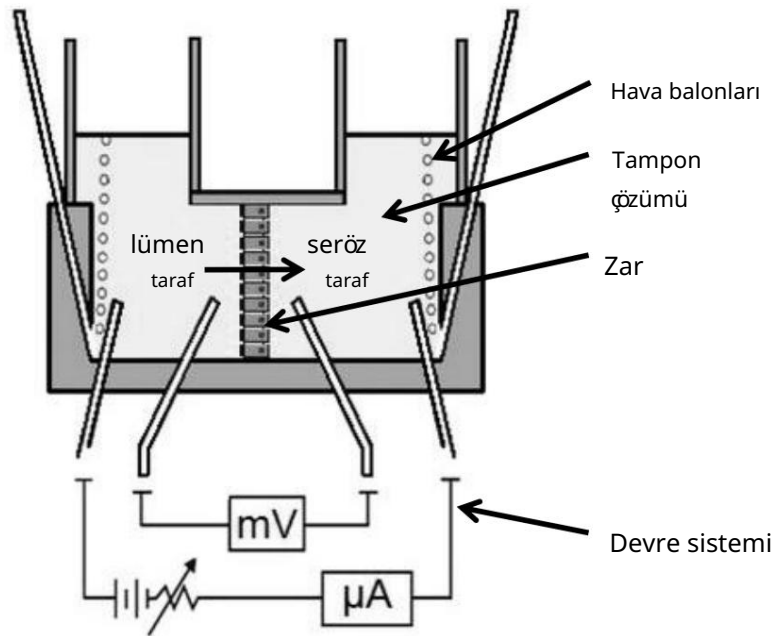
Diğer bir dezavantaj, Caco-2 hücrelerinin çevreyi yakından taklit etmemesidir. bir yerinde bağırsak. Bu klonal hücrelerin tek tabakaları mukussuzdur. goblet hücreleri üretir ve bu nedenle doğal olarak oluşan bir mukus tabakası yoktur birçok maddenin emilimi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. bileşikler (Madara & Trier, 1982).

### 1.6.3 Kullanım haznesi

Ussing odası ilk olarak 1950'lerde Hans Ussing tarafından geliştirildi. NaCl taşınımını daha iyi anlayın (Ussing & Zerahn, 1951). Bu sistem kullanılır elektrofizyolojiyi veya iyonlar, besinler gibi maddelerin difüzyonunu incelemek ve ilaçlar.

Sistem, bir perfüzyon sistemi ile birbirinden ayrılmış iki bölmeden oluşur. bir hayvandan alınan dokudan elde edilen zar (Şekil 5). Odaların her biri eşit miktarda aynı ortamdan doldurulur ve test maddesi bir odadan diğerine hareketini değerlendirmek için odalardan birine yerleştirildi. Diğer membran boyunca. Elektrofizyoloji çalışmaları sırasında, transepitelyal zar boyunca iyon hareketinin tepkisi bir elektrik kullanılarak ölçülür devre sistemi, oysa difüzyona dayalı çalışmalar net hareketini ölçer bir odadan diğerine geçenler ve sonuçta ortaya çıkan ilgili konsantrasyonlar her bölmedeki spektroskopi ve yüksek gibi yöntemler kullanılarak karşılaştırılabilir performans sıvı kromatografisi (HPLC).

Test membranı, çeşitli farklı dokulardan türetilebilir; bu tahlilin avantajı. Kullanılan ortak doku mideden elde edilebilir, bağırsak, mesane, deri ve trakea (Dunning-Davies 1996; Lester & Sende, 2013; Lambalar Sende, Rice, 2012; Ussing & Zerahn, 1951).



Şekil 5. Şematik diyagramı Kullanım odası, (Rasgado-Flores'tan uyarlanmış tır) Ve al., 2013)

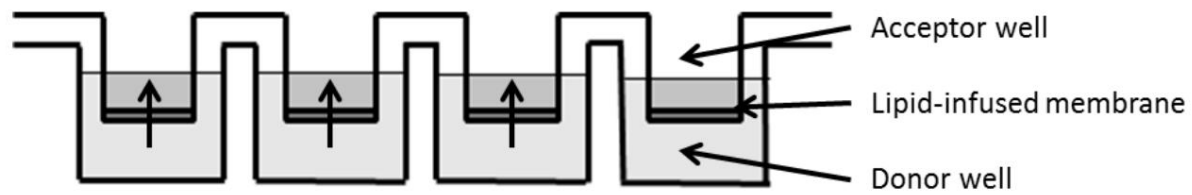
Bu sistem, bir seferde yalnızca bir zarın değerlendirilmesine izin verir ve zaman birden fazla membran tipinde taşımayı değerlendirirken tüketen veya Farklı anatomik bölgelerden membranlar.

#### 1.6.4 PAMPA

İlk olarak Kansy tarafından açıklanan paralel yapay geçirgenlik testi Sende. 1998 yılında bir Bir bileş için geçirgenliğinin olduğu absorpsiyon çalışmaları için kullanılan yöntem lipid aşılansız yapay bir zar (Kansy) kullanılarak değerlendirildi Sende, 1998). bu yapay zar, bir filtre plakası üzerinde bir fosfolipit tabakasından oluşur ve hücre zarını taklit eden organik bir çözücü. oluşan çeşitli membranlar farklı lipitler ve farklı çözücüler kullanılarak değerlendirilebilir. Tahlil bir donör kuyusu ve bir akseptör içeren değiştirilmiş 96 oyuklu bir plaka kullanılarak gerçekleştirildi

lipid aş ılanmış bir zarla iyi ayrılmış (Şekil 6). Her bir bölme 96 oyuklu plaka, vücuttaki belirli bir bölge için özelleş tirilebilir. Bu tahlil izin verir numunelerin yüksek verimi için ve öncelikle pasif, transselüler difüzyonu (Bermejo Sen de. , 2004). Aktif bir mekanizma yoktur.

taş ıma, bu nedenle bileş ikler yalnızca geçirgenliğe dayalı olarak değerlendirilebilir yalnız özellikler. PAMPA geçirgenliğin farklı pH'larda değerlendirilmesine izin verir, dolayısıyla GİS'in farklı bölgelerinin ortamını taklit edebilir (Avdeef, 2005).



Şekil PAMPA yönteminin ş ematikdiagramı 6.


PAMPA'nın yüksek verimli olması gibi birçok avantajı olmasına rağmen teknik, nispeten ucuz ve kolayca özelleş tirilebilir, birkaç Dezavantajları. PAMPA, insan GIT'indeki oral absorpsiyonu tahmin etmek için kullanılabilir, ancak yalnızca pasif, transselüler absorpsiyonu tahmin etmek için kullanılabilir (Corti Ve al. , 2006). Ayrıca, yapay zar nispeten standarttır ve bağırsağın farklı bölgelerinin doğru bir ş ekilde temsil edilmesine izin vermez.

## 1.7 Hümik ve Fulvik asitler

Hümik maddeler (HS), kömür (Bergh , 1997), ., 1994), toprak (Sutton & Sposito, 2005), turba (Hartenstein, 1981), kompost, kanalizasyon ve linyit kömürü (Pena-Mendez, 2005). yüzey suyu (Çene yaş taoluş ur

Bitki ve hayvan maddesinin nemlendirilmesi iş lemi yoluyla sürekli olarak mikroorganizmalar tarafından parçalanır (Mayhew, 2004). HS bölündü çözünürlük özelliklerine göre uçana alt gruba ayrılır: fulvik asit (FA) humik asit (HA) ve humin (Stevenson, 1994). FA suda fazla çözüdür tüm pH değerleri, HA nötr ve bazik çözütilerde çözüdür ve humin çözümez

sulu çözeltilerde (Stevenson, 1994). Bu alt gruplar sarıdan koyu kahverengi renktedirler ve benzer temel bileşimleri paylaşırlar, ancak yapı ve moleküler ağırlık bakımından farklılık gösterir (Şekil 7) (Stevenson, 1982).

HUMIC SUBSTANCES				
Fulvic acids		Humic acids		Humins
Light Yellow	Yellow Brown	Dark Brown	Grey Black	Black
 <p>           Increase in intensity of colour            Increase in degree of polymerization            Increase of molecular weight            Increase of carbon content            Decrease of oxygen content            Decrease in solubility         </p>				

7'nin Şekil Özellikleri. hümik maddeler, (Stevenson, 1982'den uyarlanmış tır)

### 1.7.1 Bağlayıcı maddeler olarak hümik ve fulvik asitler

Çok sayıda fonksiyonel grubun varlığı, özellikle daha yaygın olan fenolik hidroksil ve karboksil gibi oksijen içeren gruplar, hümik asit sağlar ve çeşitli bileşiklere kolayca bağlanmak ve bunlarla kompleksler oluşturmak için fulvik asitler. Bu yüksek bağlanma potansiyeli çevrede humik ve fulvik olarak görülmüş tür. asitler toksik ve diğer zararlı maddeleri kolayca bağlar. Bu tür maddeler şunları içerir: herbisitler (Martin-Neto ve al., 2001), pestisitler (Jones, 2003), endokrin (Sen de., 2007), bozucu farmasötik ürünler (Loffredo & Senesi, 2006; Zhou organik kirleticiler (Sen de., 2000; Su & Hiraide, 1992) poliaromatik hidrokarbonlar (PAH'lar) (Conte Sen de., 2001; Perminova Sen de., 2001) ve poliklorlu bifeniller (PCB'ler) (Kille Sen de., 1987) ve mikotoksinler (Jansen van Rensburg Sen de., 2001). Ayrıca hem hümik hem de fulvik asitler, birçok farklı bileşik ile bağlanma ve kompleks oluşturma potansiyeline sahiptir.

uyuş turucu sınıfları (Aamir Sen de. , 2011; S Agarwal & Anwer, 2008; cevap Sen de. , 2010; Mirza Sende. , 2011; Pils & Laird, 2007; Çang yaş ta., 2012)

### 1.7.2 Humik ve fulvik asit yapısı

Çok sayıda analitik teknik (Nebbioso Sen de. , 2011) umuduyla kullanılmış tır. Bununla birlikte, hümik maddelerin gerçek yapısını ortaya çıkarmanın teknikler tamamen baş arılıydı ve kesin yapı ve moleküler ağırlık hümik maddelerin oranı bilinmemektedir. Büyük kimyasal heterojenlik, karmaş ık coğrafi değiş kenliğin yanı sıra kompozisyon da zorluklara katkıda bulunur. hümik maddelerin yapısını tanımlar (Pena-Mendez 2001). Bununla Sende. , 2007; Küçük, birlikte, tüm hümik maddelerin çok benzer temel element bileş imini paylaş tığı ve C (%40-60) > O (%30-50) > H (%4-5) > N (%1-4) > S () içerdği ağırdır. ağırlıkça %1-2 (Rice & MacCarthy, 1991). Literatür, hümik maddelerin moleküler ağırlıklarının 500 Da ila 106 Da arasında değiş ebileceğini göstermektedir (Stevenson, 1994) maddelerde görülen kimyasal heterojenitedeki büyük farklılıklar nedeniyle farklı kökenler

Geçmiş te hümik maddelerin yüksek moleküler olduğuna inanılıyordu. ağırlık polimerleri (Piccolo, 2001), ancak, daha yeni çalı ş malar göstermektedir ki hümik maddeler, birçok küçük molekülden oluş an supramoleküler moleküllerdir. nispeten zayıf bir ş ekilde bir arada tutulan 1000 Da'dan daha küçük heterojen moleküller van der Waals, π-π etkileş imleri ve hidrojen bağı gibi etkileş im kuvvetleri 2011; Piccolo, 2001). (Sisli Sen de. , Üstelik bu model, hümik maddelerin bir haldeyken misel bir yapıya sahip olduğuna dair daha önceki bir fikir sulu çözelti. Bu misel oluş umu, hidrofilik oluş umu açıklar. fonksiyonel gruplar ve dış kısımdaki bölgeler daha hidrofobik bölgeler iken çevredeki su moleküllerinden korunan içkısımda bulunurlar (Guetloff ve Rice, 1994). Bu bileş iklerin genel yapısı ş unlardan oluş ur: çok çeş itli fonksiyonel gruplara sahip yoğunlaş tırılmış aromatik halkalar, örneğin, fenolik hidroksil, ketonlar, karboksilik ve kinon grupları (Hayes & Clapp, 2001; 2002; Stevenson, Şepetkin Sen de. , 1994). Fenolik hidroksil ve karboksil grupları

hümik asitlerin en sık görülen fonksiyonel grupları olarak bulunmuş tur. toprak ve göl tortularından gelen maddeler.

Humik ve fulvik asitler benzer yapıyı ve elemental elementleri paylaş salar da kompozisyon, iki alt grup arasında açık farklılıklar vardır. Fulvik asitler genellikle daha düşük bir pKa değerine, moleküler ağırlığa, daha az aromatikliğe sahip olduğu görülmüş tür. yapıları, daha düşük karbon içeriği, daha yüksek oksijen içeriği ve daha az hidrofobik hümik asitler (Lubal Sende , 1998; Pirinçve MacCarthy, 1991; Stevenson, 1982)

### 1.7.3 Hümik maddelerin uygulamaları

Pena-Mendez ve meslektaş ları tarafından yapılan bir inceleme (Pena-Mendez Yaş ta., 2005) öne çkanlar Hümik maddelerin çeş itli tarımsal ve biyomedikal alanlardaki faydaları uygulamalar.

#### 1.7.3.1 Tarımdaki uygulamalar

Hümik maddeler, tarımda kullanılan gübrelere ortak bir katkı maddesidir. bitki büyümesi, toprak verimliliği ve ürün verimi üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmektedir. Atiyeh ve arkadaş ları (Atiyeh 2002) büyümenin Sende , hıyar ve domates bitki boyları bakımından önemli büyüme göstermiş , humik maddeler karış tırıldığında yaprak alanları, sürgün ve kök kuru ağırlıkları onların büyüme ortamı. Eyheraguibel tarafından 2008'de yapılan bir baş ka araş tırma da benzer sonuçlar verdi. mısır üzerindeki etkileri (Eyheraguibel et alal., 2008). Artan mahsul verimleri tarafından not edildi diğer araş tırmacılar bitkiler hümik maddelerce zengin gübrelere yetiştirildiğinde. (Parvan et alal., 2012; Shahryari & Mollasadeghi, 2011; Tringovska, 2012). bu Bu çalış malarda görülen olumlu etkiler, artan besin maddesine bağlanmış tır. hümik maddelerin getirdiği alım ve toprak verimliliği (Khaled & Fawy, 2011). Tarımsal hayvan yemine eklenen hümik maddelerin büyümeyi artırıcı etkileri tavuk ve domuzlarda da gözlemlenmiş tir (Ji et alal., 2006; Kocabağlı et alal., 2002; Kucukersan et alal., 2005).

### 1.7.3.2 Tıptaki uygulamalar

Hümik ve fulvik asit içeren maddeler halk hekimliğinde kullanılmaktadır.

tarih boyunca çeşitli rahatsızlıkların tedavisi için (Agarwal Sende. 2007;

Şepetkin et al., 2002). Fülvik ve hümik asitler üzerinde yapılan araştırmalar, son birkaçon yıl, bu maddelerin geniş bir yelpazede sahip olduğunu doğrulamıştır.

Dahili veya topikal olarak kullanıldığında faydalı özellikler. Bu özellikler

Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo Hümik maddelerin terapötik özellikleri 1.

Mülk	Referans
Antiviral	(Klocking & Sprössig, 1972; Schiller <span style="float: right;">Sende.</span> 1979; Thiel <span style="float: right;">Sende. , 1977;</span> VanRensburg <span style="float: right;">Ve</span> al. , 2002)
Antienflamatuvar	(Jooné & Van Rensburg, 2004; Sabi <span style="float: right;">Sende. ,</span> Van Rensburg ve diğerleri, 2001)
antimikrobiyal	(İspanyol şarabı <span style="float: right;">Sende. , 2012;</span> Ansorg ve Rochus, 1978)
antikanser	(Hangi <span style="float: right;">Sende. , 2004;</span> pantolon <span style="float: right;">Sende. , 2012)</span>
bağışıklık uyarıcı	(Vucskit'ler <span style="float: right;">Sende. , 2010;</span> joon <span style="float: right;">Sende. , 2003)</span>
antimutijenik	(Ferrara <span style="float: right;">Sende. , 2006)</span>
antioksidan	(Vašková <span style="float: right;">Sende. , 2011;</span> Rodriguez <span style="float: right;">Sende. ,</span> 2011)
Yara iyileşmesi	(Söz konusu <span style="float: right;">Sende. , 2012)</span>



## 1.8 Çalışma motivasyonu

Görünürde dikkate değer tıbbi ve terapötik ilaçların geniş yelpazesi nedeniyle

Hem hümkik hem de fulvik asitlerin sahip olduğu özellikler, artan sayıda

Bu bileşikleri içeren tıbbi müstahzarlar piyasada mevcuttur.

Ticari olarak temin edilebilen hümkik ve fulvik asit müstahzarlarının web tabanlı araması  
aşağıdaki liste sonuçlarıdır:

Tablo 2. Ticari olarak satılan hümkik ve fulvik asit müstahzarları

Ürün	Üretici firma
CaFA600	Sherston
ÇHD-FA	yerine getirme
Birinci Sınıf Hümkik Asit™	Gelişmiş Sağlık Nutrasötikleri
Fulvik ve humik asit	Nano Sağlık Çözümleri, Inc.
Wu Jin San	Faust Biyo-Tarım Hizmetleri A.Ş.
Fauna Manası	Faust Biyo-Tarım Hizmetleri A.Ş.
Yüce Fulvik ve Humik Kompleks™	Yüce Fulvic.com
BEST FULVIC™ ve The Gift™	Toprak Ana Laboratuvarları, Inc.
altın git	Doğal Beslenme
VFI Hümkik Asit®	yeşillik biyokimyası Organik Savunma™
ULTRA Bağışıklık	Ultra Nano Humik Asit

Hümkik ve fulvik asit içeren bu müstahzarlar,

alternatif ilaç ve nutrasötikler veya diyet olarak pazarlanmaktadır

takviyeler. Yakın zamanda revize edilmiş olmasına rağmen, bununla bağlantılı düzenlemeler  
ilaç grubu, geleneksel ilaçlardan daha az katıdır ve

resmi olarak planlanmamış. Sonuç olarak, bir doktordan reçete gerektirmezler.

sağlık profesyoneli, onları kolayca erişilebilir hale getirir. Üstelik onlar

Genellikle geleneksel ilaçlardan daha ucuz oldukları için yaygın olarak aranılır ve

“doğal maddeler” oldukları için daha güvenli olarak algılanmaktadır.

Sözcük popülasyonunun büyük bir bölümü geleneksel sözcükleri elde etmekte güçlük çekmektedir. bir sağlık uzmanına sınırlı erişim veya kısıtlı fonlar nedeniyle ilaç tedavisi, ve bu nedenle çeşitli alternatif ilaçlara güvenin. Ayrıca büyük bir kısmı Güney Afrika nüfusunun %50'si devlet tarafından sağlanan kronik konvansiyonel kullanıyor HIV ve tüberküloz tedavisi için ilaç kullanan ancak kültürel inançları olan bitkisel veya alternatif ilaç kullanımını tercih edin. Daha sonra yüksek bir hastaların aynı anda humik gibi alternatif ilaç alma potansiyeli ve geleneksel ilaçlarla birlikte fulvik asit içeren müstahzarlar. Bu ilaçların terapötik etkisinde kayıp veya yan etkilerde artış değiştilmiş biyoyararlanımın neden olduğu bu hastalar için zararlı olabilir ve hastalıklı nüfusun genel sağlık durumu.

Hümik ve fulvik asitler, çeşitli farklı maddeler için güçlü kompleks oluşurma yetenekleri sergiler. bileşik sınıfları. Bu nedenle hümik ve fulvik asitlerin tıbbi müstahzarlarda bulunanlar, birlikte alınan bileşiklere bağlanabilir ve sonuç olarak doğrudan bir etkileşimde ve değiştilmiş absorpsiyon veya farmakokinetik parametrelerde.

Mineraller gibi birlikte alınan besin maddelerinin bağırsak emilimi ve Diyetteki veya ek formdaki vitaminler de mevcudiyetten etkilenebilir. humik ve fulvik asit. Bu maddeler belirli miktarlarda gereklidir. Vücudun normal fizyolojik işleyişini sürdürmek. Uyuşturucuya benzer, emilen besinlerin miktarındaki değişiklikler potansiyel olarak olumsuz etkilere sahip olabilir. sağlık üzerindeki etkileri.

Bu nedenle, yalnızca hümik asitin potansiyel bağlayıcı etkilerini değerlendirmek önemli değildir. ve fulvik asitler ilaçların emilimine sahip olabilir, aynı zamanda mineraller ve vitaminler gibi önemli besinler.

### 1.8.1 Absorpsiyon modelinde seçimin gerekçesi

Bu çalışma, eş zamanlı olarak potansiyel etkileri değerlendirmek için yapıldı. Yutulan hümik veya fulvik asitler, yaygın olarak birkaçının emilimine sahip olacaktır.

uygulanan ilaçlar ve beslenme açısından önemli vitaminler ve mineraller. Bu çalışma için absorpsiyon modeli olarak everted gut sack tekniği seçilmiştir.

Yöntem, kemirgen bağırsak dokusunu kullansa da, iyi korelasyon insan bağırsak emilimi ile kanıtlanmışdır, ortadan kaldırır türler arası farklılıklarla ilgili endişeler. PAMPA testinden farklı olarak, bu teknik için farklı taşıma mekanizmalarının birikmiş etkisinin değerlendirilmesine izin verir. farklı bileşimler. Ayrıca, farklı anatomik bölgelerin her birinde absorpsiyon bağırsak bölgeleri (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) değerlendirilebilir. Bu, insandan elde edildikleri için Caco-2 tek tabakaları kullanılarak elde edilemez. sadece kolon kanseri hücreleri ve dolayısıyla farklı GİS bölgeleri değerlendirilemez. Caco-2 hücre tek katmanları, aynı zamanda farklı olan absorpsiyon modelinin düşük tekrar üretilebilirliğini gösterir. diğerleriyle zayıf karşılaştırma potansiyelini vurgulayarak laboratuvarlar arasında araştırmacılar çalışır. Dışa dönük bağırsak çuvalı tekniği, birden fazla segmentin Ussing'in aksine, hızlı bir genel süreçte sonuçlanan eş zamanlı olarak değerlendirilebilir. bir seferde yalnızca tek bir zar üzerinden taşımayı değerlendirebilen hazne, deneysel için daha yüksek bir gereksinim ile zaman alıcı bir yöntemle sonuçlanan hayvanlar. Son olarak, dışa dönük bağırsak modeli nispeten basit, tekrarlanabilir ve nispeten ucuz. Bu sebeplerden dolayı everted gut çuvalı yöntemi tercih edilmiştir. Bu çalışmanın amaçlarını gerçekleştirmek için seçilmiştir.

### 1.9 Amaçlar

1. Eş zamanlı fulvik asit uygulamasının,  
yaygın olarak yutulan birkaç farklı sınıfın emilimine sahip  
Dış a dönük fare bağırsağı modelini kullanarak ilaçlar, vitaminler ve mineraller.
2. Hümik asidin birlikte uygulanmasının,  
yaygın olarak yutulan birkaç farklı sınıfın emilimine sahip  
Dış a dönük fare bağırsağı modelini kullanarak ilaçlar, vitaminler ve mineraller.

### 1.10 Hedefler

1. Her birinin kantitasyonu için ayrı ayrı LC-MS/MS yöntemleri geliştirin ve doğrulayın  
farklı ilaç sınıflarını temsil edecek şekilde seçilen test ilacı.
2. Kantitasyonu için bireysel LC-MS/MS yöntemlerini geliştirin ve doğrulayın.  
farklı kutuplardaki vitaminler.
3. Seçilenlerin tespiti için uygun bir numune hazırlama yöntemi geliştirin.  
ICP-MS kullanarak fizyolojik olarak önemli mineraller.
4. Bağırsak emilimini değerlendirmek için dış a dönük fare bağırsağı modelini kullanın.  
ilaçlar, vitaminler ve mineraller sabit fulvik veya mevcudiyetinde veya yokluğunda  
hümik asit konsantrasyonları

## Bölüm 2

### 2. Malzemeler ve yöntemler

#### 2.1 Hayvan çalışması

##### 2.1.1 Hayvan etiği

Hayvanlarla ilgili bu çalışmada tüm prosedürler altında gerçekleştirilmiş tir SANS 10386:2008 yönergeleri. Bunun için farelerin kullanımına ilişkin etik izin çalışmada, Pretoria Üniversitesi Hayvan Kullanımı ve Bakım Komitesi (AUCC) aracılığıyla elde edilmiş tir (onay mektupları H018-11 ve H007-12 için Ek'e bakınız).

##### 2.1.2 Hayvanların kullanım kriterleri

Bu çalışmada toplam 90 BALB/c fare kullanıldı. sadece dişi fareler kullanılmış tir. emilimdeki cinsiyete bağlı farklılıkları ortadan kaldırmak için. Sadece olgun ve 6 - 8 haftalık ve 18 - 20 g ağırlığındaki sağlıklı fareler kullanıldı.

##### 2.1.3 Hayvan barınacağı ve bakımı

Pretoria Biyomedikal Üniversitesi'nde farelerin barınması ve bakımı gerçekleştirildi Araştırma Merkezi (UPBRC).

Üreme tesisinden küçük dişi BALB/c grupları satın alındı

Deneyden yaklaşık iki hafta önce ve yerel iklime alıştırdı.

Deneyin başlamasından en az bir hafta önce laboratuvar koşulları.

Fareler, ızgara üstleri olan geleneksel plastik fare kafeslerinde, gruplar halinde barındırıldı.

12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüyle, kontrollü ortam koşullarına sahip odalarda

koşullar (21°C ve %60 - 70 bağıl nem). İklimlendirme sırasında, fareler

suya ücretsiz erişimi ve standart bir fare yemi diyeti vardı. Ek yerleşim ve

zenginleştirme oyuncakları verildi.

##### 2.1.4 Ötenazi

Bağırsakları temizlemek için ötenaziden 16 saat önce katı yiyecekler kesildi.

Bununla birlikte, herhangi bir katı gıda, farelerin% 5'e kadar zenginleştirilmiş içme suyuna ücretsiz erişimine sahipti.

glikoz. UPBRC'de kalifiye personel tarafından farelere ötenazi uygulandı.

aş ırı dozda anestezi (Isofluran). İzofluran üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

fare ince bağırsağı ve bu nedenle bu çalış ma için uygun bir ötenazi maddesiydi. Haftada altı fareye (iki ayrı günde üçfare) ötenazi uygulandı.

ardış ık olmayan haftalar

### 2.1.5 Bağırsak dokusunun diseksiyonu ve çıkarılması

Ötenaziden hemen sonra farenin karın bölgesi açıldı.

orta hat insizyonu ile. GİS'in tamamı özofagustan dikkatli bir şekilde çıkarıldı.

rektum ve omentum çıkarıldı. Kalan içerik nazikçe

iki mililitrelik bir ş ırınga kullanılarak verilen soğuk salin solüsyonu ile yıkandı ve

kalan tüm mezenterik atış manlar dikkatlice çıkarıldı. Bağırsak dokusu

hemen buz soğukluğundaki Krebs Zil Tamponuna (KRB) (pH 7.4) yerleş tirildi.

GIT hazırlığının geri kalanı gerçekleş ti.

### 2.1.6 İmha

Hayvan leş leri yakılmak üzere paketlenildi ve yetkili kiş iler tarafından bertaraf edildi.

standart kadavra imha prosedürüne göre personel.

## 2.2 Deney Tasarımı

Bu laboratuvar ortamında çalış ma, değerlendirmek için dış a dönük bağırsak emilim modelinin kullanımını içeriyordu. ve çeş itli ilaçların ve beslenme bileş enlerinin alımını karşı laş tırın. hem fulvik hem de hümik asitlerin varlığı veya yokluğu. Her birinin absorpsiyon çalış ması test bileş iği, dört farklı kullanılarak üçkopya halinde (3 ayrı hayvan) tekrarlandı. Her deneyde GIT bölge bölümleri.

### 2.2.1 Test bileş ikleri

Bu çalış ma için seçilen test bileş ikleri aş ağıda tartış ılacaktır ancak ilaçlar dahil edilmiş tir. olası ilacı/ilaçları test etmek için farklı sınıflardan, vitamin ve minerallerden sabit konsantrasyonda humik veya fulvik varlığında etkileş im asitler.

#### 2.2.1.1 İlaçlar

Bir dizi farklı ilaçsınıfından ağızdan uygulanan altı yaygın ilaç ve fizikokimyasal özellikler seçildi (Tablo 3). Sergilenen bu ilaçlar çok farklı yapılar ve fizikokimyasal özellikler. fizikokimyasal özellikler ChemSpider ve DrugBank veritabanlarından elde edildi. (ChemSpider, 2014; DrugBank, 2014). Bu sitelerden elde edilen değerler hesaplanan teorik değerlerdir ve deneysel olarak elde edilmemiş tir. koş ullar.

Tablo 3. Seçilen ilaçların fizikokimyasal özellikleri

İlaç	İlaç Sınıfı	Moleküler kütle	LogP*	LogD**	pKa***	
Diklofenak	Steroid olmayan anti inflamatuvar (NSAID)	296,15 gr/mol	4.06	0.95	4.00	
Penisilin V	Antibiyotik	350,39 gr/mol	1.88	-1.85	2,79	
varfarin	Antikoagülan	308,33 gr/mol	3.42	0,61	5.08	
rifampisin	Anti-tüberküloz ajan	822,94 gr/mol	1.09	-1.43	7.53	
Valsartan	anjiyotensin reseptörü engelleyici	435,52 gr/mol	4.74	0.01	4.37	
zidovudin	Nükleosid analogu ters transkriptaz inhibitör (NRTI)	267,24 gr/mol	-0.53	-0.53	9.96	

\*LogP - bölme katsayısı. Değer ne kadar düşükse, o kadar hidrofiliktir

<sup>A</sup> birleş tirmek.

\*\*LogD - dağılım katsayısı, asit ayrışma sabiti olan \*\*\*pKa'nın lipofilikliği ile birleşik bir özgül pH (pH 7.4) temsil eder. pKa değeri ne kadar düşükse birleşik o kadar asidiktir

### 2.2.1.2 Vitaminler

Biri suda eriyen biri yağda eriyen iki vitamin seçildi.

Fizikokimyasal özellikler ChemSpider ve DrugBank'tan alınmıştır.

Veritabanları. (ChemSpider, 2014; DrugBank, 2014). Bu değerler hesaplanır teorik değerler ve deneysel koşullar altında elde edilmemiştir.

Tablo 4. Seçilen vitaminlerin fizikokimyasal özellikleri

vitamini	çözünürlük	Moleküler kütle	GünlükP*	LogD**	pKa***	
B3 vitamini (Niasin)	suda çözünür	123,11 gr/mol	0,15	-2.93	4.75	
E vitamini ( $\alpha$ -tokoferol)	yağda çözünür	430,71 gr/mol	11.90	11.90	10.8	

\*LogP - bölme katsayısı. Değer ne kadar düşükse, o kadar hidrofiliktir

<sup>A</sup> birleş tirmek.

\*\*LogD - dağılım katsayısı, asit ayrışma sabiti olan \*\*\*pKa'nın lipofilikliği ile birleşik bir özgül pH (pH 7.4) temsil eder. pKa değeri ne kadar düşükse birleşik o kadar asidiktir



### 2.2.1.3 Mineraller

Hem majör hem de eser gruplardan beş diyet minerali seçildi.

Ana mineraller vücut tarafından günlük olarak büyük miktarlarda ihtiyaç duyulur.

uygun fizyolojik işlevi sürdürmek için. Başlıca mineraller arasında kalsiyum,

fosfor, sodyum, magnezyum ve potasyum. iz minerallere ihtiyaç vardır.

günlük olarak küçük miktarlarda ve demir, iyot, manganez, bakır, kobalt,

çinko, selenyum ve florür.

Tablo 5. Seçilen minerallerin özellikleri

Mineral	Tip	Ana fizyolojik fonksiyonlar
Kalsiyum (Ca <sup>2+</sup> )	Ana	Kemik ve dişlerin oluşumu Kas kasılması ve gevşemesi Sinir işlevi Kanın pıhtılaşması Bağışıklık sistemi sağlığı
Magnezyum (Mg <sup>2+</sup> )	Ana	kemik oluşumu Protein sentezi Kas kasılması sinir iletimi Bağışıklık sistemi sağlığı
Demir(II) (Fe <sup>2+</sup> )	İz	Kırmızı kan hücrelerinde bulunan hemoglobinin bir parçasını oluşturur vücutta oksijen taşınmasından sorumludur. Enerji metabolizması
Demir(III) (Fe <sup>3+</sup> )	İz	Fizyolojik işlev yok
Çinko (Zn <sup>2+</sup> )	İz	Enzimlerin bir parçasını oluşturur Hücre bölünmesi ve büyümesi Koku ve tat alma duyuları için gerekli Bağışıklık sistemi sağlığı

### 2.3 Malzemeler

Kullanılan tüm kimyasal bileşimler, mineral bileşimler analitik saflıkta veya daha iyi ve saygın kimyasal tedarikçilerden temin edilebilir. İlaçlar ve vitaminler vardı. bir tür olan valsartan dışında Sigma Aldrich'ten satın alınan standartlar Novartis, İsviçre'den hediye. Fulhold tarafından sentetik bir karbonhidrat türevidir fulvik asit (CHD-FA) bağışlanmış tır. (Stellenbosch, RSA). %5'lik bir çözelti partisi elde edildi ve 4°C'de saklandı. gerekli. Sherston tarafından üretilen hümmik asit, kuru bir formülasyon olarak elde edildi. CalPharm, (Centurion, RSA).

#### 2.3.1 Çözeltilerin hazırlanması

##### Krebs Ringer Fosfat Tamponu (pH 7.4)

Aşağıdaki miktarlar çözündürüldü ve kullanılarak 1 L'lik nihai bir hacme tamamlandı.

Deiyonize su:

D-Glikoz	1,80 gram
magnezyum klorür	0,99 gr
Sodyum klorit	7.00 gr
Potasyum klorür	0,34 gr
sodyum fosfat dibazik	0,25 gr
sodyum fosfat monobazik	0,20 gr
Sodyum bikarbonat	1,26 gram

##### Kontrol, HA ve CHD-FA çözümleri

Bir kontrol solüsyonunun yanı sıra HA veya CHD içeren iki farklı solüsyon

FA aşığıdaki gibi hazırlandı:

##### Kontrol çözümü

Kontrol solüsyonu sadece KRB'den oluşuyordu.

### HA çözümü

5 gr hümitik asit müstahzarı çözülerek %5 hümitik asit çözeltisi hazırlandı. (CalPharm, SA) 100 ml deiyonize su içinde. Çözelti bir kutuya yerleş tirildi. hümitik asidin tamamen çözünmesini sağlamak için ultrasonik banyo. HA test solüsyonu, bir kısım %5 hümitik asit solüsyonunun karış tırılmasıyla hazırlandı. 3 parça KRB (1:3) ile.

### CHD-FA çözümü

CHD-FA, bir karbonhidrattan türetilen, özel olarak hazırlanmış bir fulvik asit formudur. kaynak. CHD-FA bu nedenle ağır metaller, böcek ilaçları ve diğer kirlenici maddelerden arındırılmış tır. diğer fulvik asit formlarının aksine. %5 CHD-FA solüsyonu bağış lanmış tır. çalış ma (Fulhold, SA). CHD-FA solüsyonu, %5 CHD-FA solüsyonu KRB (1:3) ile seyreltilerek HA test solüsyonuna benzer bir şekilde hazırlandı.

### İlaç vitamin ve mineral çözeltilerinin hazırlanması

İncelenen her ilaç vitamin veya mineral, 1.3 mM'lik nihai bir konsantrasyon elde etmek için kontrol solüsyonu (KRB), KRB'de %1.25 CHD-FA veya KRB'de %1.25 Hümitik asit içinde çözüldü (oral uygulamadan sonra GIT'de tahmini baş langıçkonsantrasyonu). yönetim).

## 2.4 Yöntemler

### 2.4.1 Dış a dönük fare bağırsağı modeli

Tüm ilaçların absorpsiyonunun değerlendirilmesi için izlenen genel metodoloji, dış a dönük fare bağırsağı modelini kullanan vitaminler ve mineraller tamamen aynıydı. Çalış ma boyunca ortak bir GIT absorpsiyon yöntemi kullanılmasına rağmen, her biri farklı deneylerden elde edilen test bileş iklerinin miktarı, ayrı ayrı optimize edilmiş analitik sıvı kromatografisi kütle spektrometrisi (LC MS/MS) yöntemleri. Her test bileş iğinin absorpsiyonu, GIT kullanılarak gerçekleştirildi. GIT'in dört farklı bölgesinden segmentler ve kullanılarak üçkopya halinde gerçekleştirildi. her tekrar için ayrı hayvanlar.

Dış a dönük bağırsak modelinin kullanımına ilişkin genel yöntem aş ağıdaki gibidir:

Ötenaziden hemen sonra tüm GIT fareden disseke edildi

ve omentumdan ayrılmış tır. Düzleş tirilmiş GIT daha sonra herhangi bir

1 ml buz soğukluğunda salin solüsyonu ve ardından KRB kullanılarak kalan katı materyal.

Bağırsak daha sonra dört ana bölgeye (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) ayrıldı ve ardından bölge baş ına 6 cm'lik bölümler halinde kesildi. Bireysel segmentler, önce ıslatılmış ince bir cam çubuk (çap 0.2 cm) hafifçe itilerek ters çevrildi.

segmentin uzunluğu boyunca. Segmentin bir ucu, bir ucuna bağlıydı.

ince bir ipek sütün kullanılarak çubuk ve serbest uçdikkatlice geriye doğru itildi

çubuk ters yönde. Bir kez ters çevrildikten sonra, segmentler tekrar durulandı.

Kalan katı birikintileri gidermek için KRB çözümü. İnce mukoza tabakası

GİS'in goblet hücreleri tarafından üretilen segmentlerin yüzeyini kaplamaya bırakıldı.

Her 6 cm uzunluğundaki dış a dönük bağırsak segmenti (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) bir uçtan #5 ağır örgülü sütün ipeği kullanılarak yaklaşık 5 kez bağlandı.

bir uçtan mm. Bir mikropipet kullanılarak, segmenti doldurmak için 200 µl KRB kullanıldı.

ve kalan açık uç ±5 cm'lik bir çuval oluş turarak (uçtan 5 mm) bağlandı

uzunluğunda. Segmentler yaklaşık olarak dörtte üçü doluydu ve alan sağlıyordu

200 µl KRB ile doldurduktan sonra bir hava kabarcığı için. Bağlarken dikkat edildi

çok sıkı bağlamak yumuş ak bağırsak dokusunu kolayca bozabileceğinden,

yeterince sıkı bağlamamak ise dikiş sırasında dikiş lerin gevş emesine neden oluyordu.

deney. Böylece her iki uç çuvalı sağlamlaş tırmak için dikkatlice iki kez bağlandı.

deney boyunca kapalı kaldı. Sürekli

segmentlerin nemlendirilmesi, segmentlerin sık sık daldırılmasıyla gerçekleş tirildi

sırasında bağırsak dokusunun kurumasını önlemek için KRB solüsyonunda

iş lem.

Bireysel GIT segment çuvaları, üçtestten birinde inkübasyona tabi tutuldu

sabit bir konsantrasyonda test ilacı, vitamin veya mineral içeren çözeltiler

KRB'de 1,3 mM, KRB'de %1,25 CHD-FA veya KRB'de %1,25 HA. varlığı

çuvaldaki hava kabarcığı, segmentlerin dikey olarak sarkmasına izin verdi.

ilgili solüsyonlara daldırılır.

İnkübasyon tüpleri çalkalamalı su banyosuna yerleş tirildi ve sabit tutuldu. sıcaklık (37° C), 90 dakika süreyle hafifçe çalkalanırken (10 – 12 rpm) farelerde normal bağırsak hareketini taklit eder.

İnkübasyonun ardından çuvallar toplandı, yıkanmak üzere taze KRB'de kısaca durulandı. fazla test solüsyonu ve kuru lekelenildi. 100 µl çuval içeriği hacmi çuvalın üst ucunu delerek bir mikropipet kullanılarak toplandı. dikey olarak askıya alınır.

## Bölüm 3

### 3. Numune analizi

#### 3.1 Test bileş iklerinin numune analizi

Bağırsak dokusunu geçen test ilacı, vitamin veya mineral, hem difüzyon hem de serozal yön için normal lümen izlemiş tir. aktif olarak taş ınan bileş ikler ve bu nedenle GIT içinde bulunacaktır. segment çuvalları. Alınan çuvallarda birikmiş bileş için miktar tayini inkübasyon süresi boyunca yerinde gerçekleş tirildi. Testin emilimi HA veya CHD-FA varlığındaki bileş ikler, burada kontrol ile karşı ılaştırıldı. taş ıyıcı özelti, aynı konsantrasyonda test bileş iği ile KRB idi. bu GİS'in her ana bölgesinde (duodenum, jejunum, ileum ve kolon) absorpsiyon da değerlendirilmiş ve birbirleriyle karşı ılaştırılmış tir. İlaçların ve vitaminlerin kantitasyonu LC-MS/MS kullanılarak yapıldı ve minerallerin miktarının tayini, endüktif olarak birleş tirilmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) kullanılarak gerçekleş tirildi.

##### 3.1.1 Örnek hazırlama

Bağırsak çuvallarından toplanan örneklerin düşük hacmi nedeniyle (yaklaş ık 100-200 µl), katı faz ekstraksiyonu (SPE) veya filtreleme gibi numune temizleme teknikleri kullanılmamış tir.

##### 3.1.1.1 İlaçlar ve vitaminler için numune hazırlama

çkarmak için çözücü bazlı bir protein çöktürme prosedürü gerçekleş tirildi. toplanan örneklerde protein. Protein çökelmesi yaygın olarak kullanılan bir örnektir öncesinde biyolojik numunelerden çoğu proteini uzaklaş tırmak için hazırlama tekniği daha fazla analiz. hacminin iki katı kadar organik çözücü eklenmesi numune, proteinlerin çökelmesine neden olur ve bu, 10 000'de santrifüjleme G veya daha yüksek. İki kısım organik solvent (test bileş iğinin çözünlülüğüne bağlı olarak metanol veya asetonitril) bire eklendi. parça numune ve 10 dakika oda sıcaklığında beklemeye bırakıldı. Karış ım

10 000'de santrifüjlendi G 10 dakika süreyle, bundan sonra süpernatant toplandı ve analiz edilene kadar -80°C'de saklandı.

### 3.1.1.2 Mineraller için numune hazırlama

Mineral numuneler üzerinde asitle parçalama işlemi yapılmıştır. Bu ekleme içerir hazırlama sırasında tüm organik materyali sindirmek için numunelere nitrik asit ve mineraller gibi inorganik analitlerin iyonik formda olmasını sağlamak için analiz.

100.00 µl numuneye 200 µl hacimde %15 nitrik asit (HNO<sub>3</sub>) eklendi ve vorteks iyice karıştırılır. Numuneler bir gece boyunca 40° C'de kapalı ortamda saklandı. Eppendorf tüpleri. Her numune tam olarak 1.70 ml su eklenerek seyreltildi.

### 3.1.2 İlaç vitamin ve minerallerin Numune Analizi

İlaçların ve vitaminlerin kantitasyonu LC-MS/MS kullanılarak yapıldı ve minerallerin miktar tayini ICP-MS kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1.2.1 LC-MS/MS kullanılarak ilaç ve vitaminlerin Numune Analizi

İlaçların ve vitaminlerin kantitasyonu, LC-MS/MS kullanılarak sağlandı. LC-MS/MS örneklerin analizi bir Agilent 1100 serisi HPLC sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. (Agilent Technologies, Waldbronn, Almanya) kuyu plakası ile donatılmıştır otomatik numune alıcı, mobil fazlı gaz giderici, ikili pompa ve kolon termostat ünitesi. Sistemin boşluk hacmi yaklaşık 1.2 dakikaydı. Kullanılan dedektör bir Pozitif veya negatif moda çalışan bir TurboV elektrosprey iyonizasyon (ESI) kaynağı ile donatılmış AB Sciex 4000 QTrap üyesi dört kutuplu kütle spektrometresi (Applied Biosystems MSD/SCIEX, Concord, Kanada). Analyst 1.5.2. yazılım sistem kontrolü ve veri analizi için kullanıldı.

altında her ilaç ve vitamin için ayrı LC-MS/MS yöntemleri geliştirilmiştir. çalışmak. Tüm yöntemler dahili bir standarttan (IS) yararlandı ve doğrulama prosedürleri.

Hepsi için optimize edilmiş bileşim için özgü kütle spektrometresi parametreleri elde edildi. sabit akış hızı ile manuel ayar kullanarak bileşim oranları ve dahili standartları test edin analit standartlarının yaklaşık olarak 50 µg/ml konsantrasyonlarda infüzyonu.

### 3.1.2.1 LC-MS/MS doğrulaması

Her yöntem için aşağıdaki doğrulama parametreleri değerlendirildi: Seçicilik, matris etkisi, doğrusalılık, doğruluk, kesinlik, kantasyon limiti (LOQ), tespit sınırı (LOD) ve geri kazanım yüzdesi (% RE), 2007'de Peters tarafından özetlendiği gibi (Peters ve diğerleri 2007).

#### Seçicilik

Seçicilik, bir yöntemin belirli bir özelliği belirleyebilme derecesini ifade eder. diğer bileşimlerin müdahalesi olmadan karışımlarda veya matrislerde analit (Vessman ve diğerleri, 2001). Her analit ve dahili standart (IS) için parçalanma sırasında alıkonma süresinin, öncül kütle ve farklı kütle geçişlerinin kullanımı için dört kutuplu bir kütle kullanırken kütle spektrometresi analizi sırasında spektrometre, kantasyon sırasında yüksek derecede özgüllüğe izin verir; sonuçlara olan genel güveni artırır.

#### Matris etkileri

LC-MS/MS analizinin iyon bastırmaya veya artırmaya eğilimli olduğu bilinmektedir. özellikle ESI ve karmaşık biyolojik numuneler kullanılırken birlikte elüzyon yapan bileşimler. Her analit için matris etkisinin niteliksel bir belirlenmesi yapıldı ve DIR-DİR. Çıkarılan boş kontrol numunesi matrisi, kolon boyunca enjekte edilirken seyreltik bir analit çözeltisi aynı anda ve sürekli olarak infüze edildi. bir "t" fitting ile birleştirilmiş post-kolon için ancak kütlede önce eluent akışı kütle spektrometre iyonizasyon kaynağı. İnfüze edilen sinyaldeki bir değişim olarak ölçülen bir matris etkisinin varlığı azaltılmış veya artırılmış bir sinyal olarak analit, çıkış yaptığı doğrulandı analitin veya IS'nin alıkonma süresi ile kromatografik gerçek numunelerin miktar tayini için koşullar.



### doğrusallık

Analit konsantrasyonu ile elde edilen detektör arasındaki ilişkiyi yanıt, bir dizi farklı analit konsantrasyonu kullanılarak araştırıldı ve kalibrasyon eğrilerinin oluşturulması. Kalibrasyon eğrileri 6 analitin standartlarının farklı konsantrasyonları. Her konsantrasyon seviyesi sabit bir dahili standart konsantrasyonu ile artırıldı ve toplam enjekte edildi 6 kez. Tüm yöntemler için doğrusal bir regresyon modeli kullanılmış ve r<sup>2</sup> değerleri tümü >0,99.

### Doğruluk ve hassasiyet

Gün içi doğruluk ve kesinlik, altı konsantrasyon seviyesi kullanılarak değerlendirildi. analit. Bu değerlendirme, tek günlerde üçkopya halinde gerçekleştirildi (n=3). Günler arası doğruluk ve kesinlik, üç farklı gün üzerinden değerlendirilmiş tir. farklı mobil faz partileri kullanıldı. Bu değerlendirme altı tekrar kullanılarak gerçekleştirilmiş tir (sayı=6).

Keskinlik ve doğruluk için sonuçların kabul sınırları içinde olduğu bulundu. kriterler (%15 CV içinde kesinlik ve doğruluk ± %15 değişkenlik).

### LOD ve LOQ

Her yöntem için LOD ve LOQ değerlendirildi ve sinyal gürültü oranı (S/N) analit tutma süresinde sırasıyla >3 ve >10 olarak alınmıştır.

### İyileşme

Yüzde geri kazanım, bir cihazdan elde edilen pik alanı karşılaştırılarak değerlendirildi. ekstraksiyon prosedüründen önce eklenmiş numune ve elde edilen pik alanı ekstraksiyondan sonra aynı miktarda analitle eklenen numune. içinde belirlenir üçnüşa

"Önceden eklenmiş" numuneler, kör numune matrisinin protein çöktürme adımından önce üç farklı konsantrasyon seviyesinde analit örnek hazırlama. "Post-spiked" numuneler aynı kullanılarak hazırlandı ani konsantrasyonlar, ancak analit ile ani yükselme, tüm numune hazırlama adımlarının tamamlanması.

Yüzde geri kazanım daha sonra ön ve arka bölgelerin pik alanı karşılaştırılarak değerlendirildi. aşağıdaki formül kullanılarak eklenmiş numuneler:

$$\% = \frac{\text{---}}{\text{---}} \times 100$$

Kabul edilebilir sınırlar içinde kalan tüm analitler için Geri Kazanım %'si > %90 olarak bulunmuş tür. metodoloji sınırları.

### 3.1.3 ICP-MS kullanarak mineral analizi

Minerallerin kantitasyonu, endüktif olarak birleştirilmiş plazma kütlesi kullanılarak sağlandı. spektrometri (ICP-MS). Numunelerin ICP-MS analizi dışarıdan temin edildi ve V&M Analitik Toksikoloji Laboratuvarında eğitimli analistler tarafından yürütülmüş tür. Agilent 7700x ICP-MS kullanan hizmetler (George, Western Cape, Güney Afrika) MassHunter yazılımını kullanarak standart analitik çalışmada parametreleri altında çalıştırın. Analit konsantrasyonları, analitlerin kalibrasyon eğrilerinden belirlendi. nitrik asit çözeltilerinden yapılmış tür ve matris uyumlu numunelerden değildir. bu hümkik ve fulvik asit bulunan numuneler için kantitatif sonuçlar absorpsiyon deneyi sırasında, kontrol numuneleri ile karşılaştırıldı. toplanır ve aynı şekilde işlenir. Sonuçlar testin ppm'si olarak verildi Her numune için mineraller ve daha sonra kontrol numuneleri ile karşılaştırıldı.

### 3.2 Numunelerin istatistiksel analizi

Numunelerin istatistiksel analizi GraphPad Prism, versiyon kullanılarak yapılmış tür. 5.00. GraphPad Yazılımı, La Jolla California ABD. CHD-FA veya HA varlığında elde edilen sonuçlar, kontrol. Sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle, parametrik olmayan bir test seçildi. numune analizi sırasında üretilen verileri değerlendirin. İki kuyruklu bir Mann-Whitney test, 0.95 güven aralığı kullanılarak gerçekleştirilmiş tür.

## 4. Bölüm

### 4. İlaçlar

Tıbbi ilaçlar, hastalara tedavide çok büyük faydalar sağlamış tır. ve çeş itli hastalıkların önlenmesi. Ayrıca, birçok insan kronik günlük olarak kullanılmadığı takdirde ciddi semptomlara veya erken ölüm bile Zamanla, benzer aktiviteye sahip ilaçlar veya hastalığın tedavisi için aynı hastalık, ilaçsınıflarında birlikte gruplandırılmış tır.

Farklı ilaçsınıflarına ait bileş ikler, çok farklı fiziksel özelliklere sahip olabilir. ve moleküler kütle, moleküler ş ekil, pKa, LogP gibi kimyasal özellikler, LogD ve temel kompozisyon. Bu fizikokimyasal özellikler büyük ölçüde Bir ilacın bağırsaklarda nasıl ve ne ölçüde emildiğini yönetir. oral uygulama.

### Terapötik indeks

Her ilacın belirli bir terapötik indeksi veya terapötik oranı vardır. Terapötik indeks (TI), TD50'nin (popülasyonun yarısının toksik yan etkiler yaş adığı doz ) ED50'ye (popülasyonun yarısının terapötik olarak yanıt verdiği minimum doz ) oranı hesaplanarak hesaplanır . Güvenli kabul edilen ilaçlar genellikle

1000'den büyük terapötik indeksler, ancak birçok etkili ilaç vardır.

<5'lik bir terapötik indeks. Küçük bir terapötik indeks gösteren ilaçlar çok

terapötik olarak etkili olan doz ile doz arasında çok az fark

bu zehirlidir. Uygulanan dozda veya doza ulaş an miktardaki küçük değiş iklikler

sistemik dolaş ım, ilacın etkilerinde önemli değiş ikliklere yol açabilir ve

subterapötik veya toksik etkilere neden olabilir. Dar terapötik ilaçlar

bu nedenle endeksler dikkatli bir ş ekilde dozlanmalı ve yakından izlenmelidir.

.

## 4.1 Diklofenak

### Arka plan

Diklofenak, fenilasetatın steroidal olmayan bir anti-inflamatuarıdır (NSAID). ağrı ve iltihap tedavisinde yaygın olarak kullanılan sınıf. diklofenak hem akut hem de kronik bozuklukların tedavisi için endikedir. Akut koşullar kas-iskelet sistemi ve ameliyat sonrası ağrı, baş ağrısı, migren ve dismenore. Kronik hastalıklar arasında gut atakları ve enflamatuar hastalıklar bulunur. osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit (Kantor, 1986). Diklofenak, diklofenak sodyum veya diklofenak potasyum veya topikal olarak kas içi, damar içi veya fitil şeklinde. Diklofenak, reçeteli ilaçlarda aktif olarak bulunabilir ve kolayca alınabilir. reçetesiz reçetesiz elde edilir. Diklofenak bu nedenle Reçetesiz konvansiyonel ilaçlar kategorisi.

### Hareket mekanizması

Diklofenak, spesifik olmayan inhibisyon yoluyla prostaglandin sentezini inhibe eder. siklooksijenaz enzimleri (hem COX-1 hem de COX-2). Prostaglandinler görev alır ağrı reseptörlerini hassaslaştırarak etkilerinin inhibisyonu analjezi ile sonuçlanır (Kaşık, 1996).

### Toksikite belirtileri

Gastrointestinal etkiler, aşırı duyarlılık, kan pıhtılaşma sorunları, ödem, ürtiker ve astım. Tavsiye edilen dozlardan daha yüksek diklofenak kalıcı hepatotoksik ve nefrotoksik hasara neden olabilir.

### Özellikler

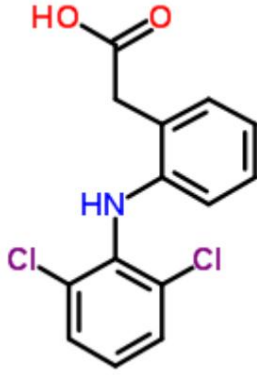
IUPAC adı: 2-(2-(2,6-diklorofenilamino)fenil)asetik asit

Moleküler kütle: 296,15 g/mol

Moleküler formül: C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>

Günlük P: 4.06

LogD: 0,95 (pH 7,4)



Şekil 8. moleküler yapısı

diklofenak (ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

analizi için LC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler

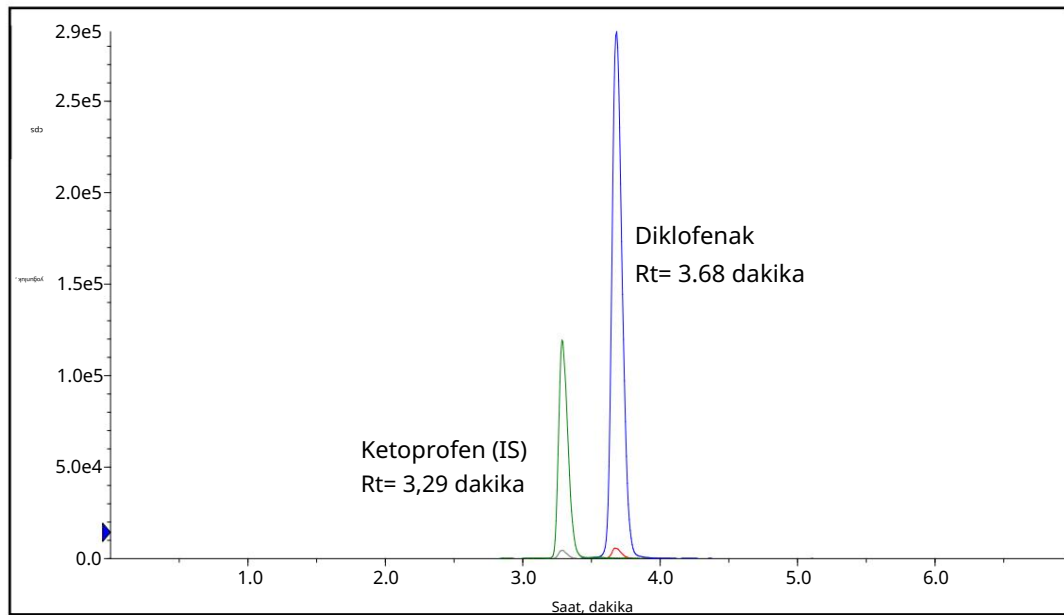
diklofenak aşağıdaki gibidir:

Tablo 6. Diklofenak için HPLC koşulları

Mobil aşama	A: seyreltik amonyum hidroksit (NH <sub>4</sub> OH) kullanılarak pH 3'e ayarlanmış %0,1 formik asit B: Metanol
Analitik sütun	Apollo C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) (Alltech)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
Kolon sıcaklığı 45° C	
Gradyan	0 dak-0,5 dak; %70 Bir 0.5dk-1.5dk; %15 bir 1.5dk- 3.5dk; %15 bir 3.5dk-4.5dk; %70 Bir 4.5dk- 7dk; %70 Bir

Diklofenak 7 için Tablo Bileş iğe özgü kütle spektrometresi koş ulları.

	Diklofenak	Ketoprofen (IS)
İyonizasyon Modu	Olumsuz	Olumsuz
öncü iyon	294,00	253.00
Ürün iyonları	250.00	209.00
	178.00	253.00
Kümeleme Potansiyeli	-52	-70
	-52	-70
çarpış ma enerjisi	-18	-19
	-35	-19



Şekil 9. Diklofenakin ters fazlı kromatografisi, alıkonma süresi 3.68 dakika, (Rt) standart olarak ketoprofen kullanıyordu 7 (DIR-DIR) (Rt=3.29 dk). Toplam çalış ma süresi dahil 7 dakika, sütun yeniden dengeleme dahil. Kromatografik analiz gerçekleşt irildi konsantrasyonunu ölçmek için içeride bulunan Diklofenak miktarının dakikalarca emildikten sonra. 90

## Yöntem geçerliliği

Tablo 8. Diklofenak için doğrusalılığı kanıtlayan kalibrasyon verileri

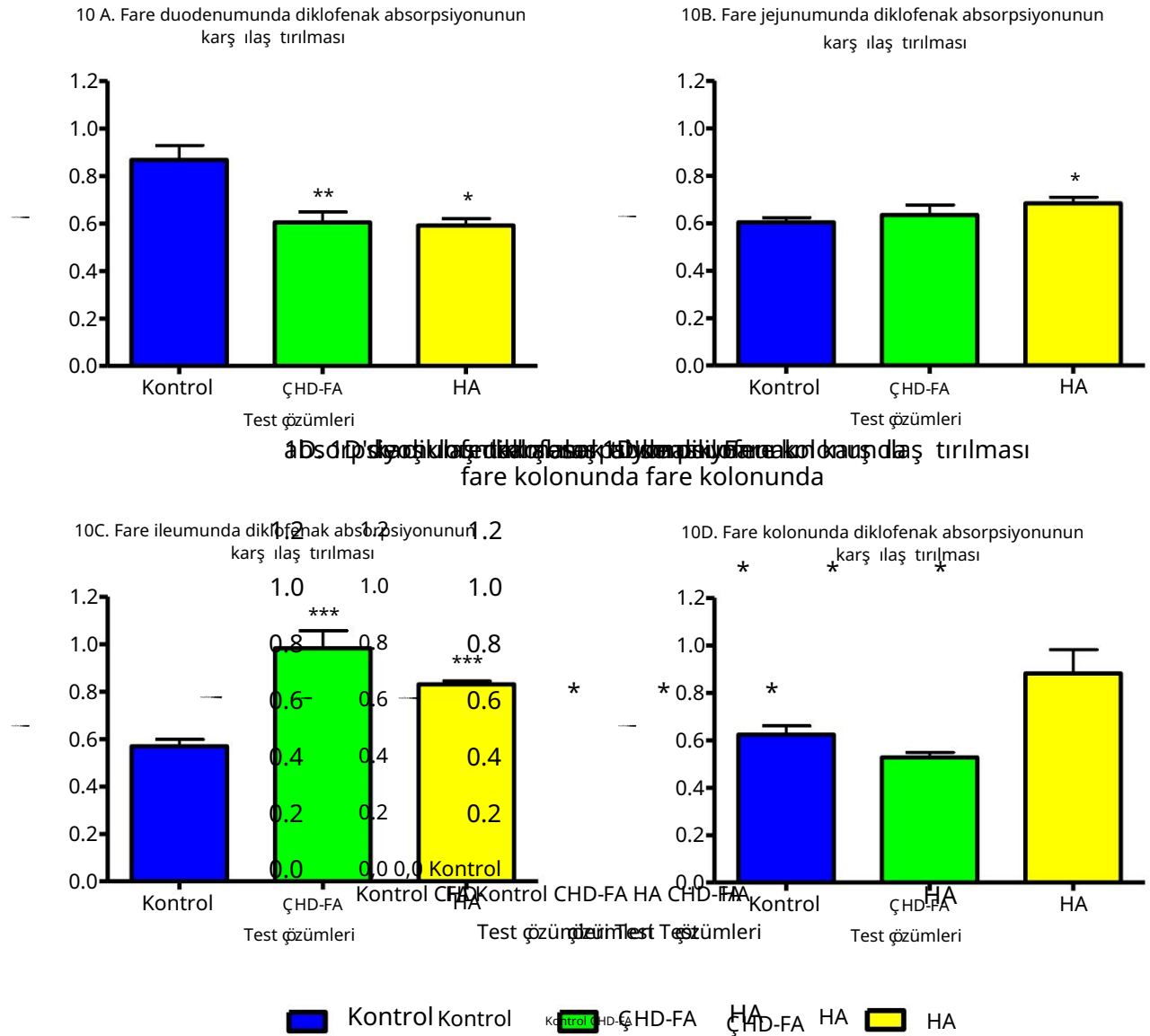
Eğim	Kesiş me	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )
3,57 x 10 <sup>-3</sup>	1.43 x 10 <sup>-2</sup>	0,9996

Tablo 9. Diklofenak için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml) 50	gün iç (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Anlam konsantrasyon (ng/ml) ± SD	% Orgeemiş	% Kesinlik	Anlam konsantrasyon (ng/ml) 46,3 ± 0,9	% Orgeemiş	% Kesinlik
100	47,5 ± 1,1	2.4	95.1	± 0,9	1.8	92.6
250	95,3 ± 3,5	3.7	95.3	96,9 ± 5,0	5.2	96.9
500	250,5 ± 13,3	5.3	100.2	252,9 ± 10,7	4.2	101.2
750	511,1 ± 3,19	0.6	102.2	506,9 ± 7,3	1.4	101.4
1000	751,2 ± 13,0	1.7	100.2	750,4 ± 9,3	1.2	100.1
	993,3 ± 9,6	0.97	99.3	994,7 ± 8,5	0.9	99.5

Gün iç ve günler arası kesinlik %0,6 ila %5,3 CV ve %0,9 ila %5,2 CV arasında değiş miş tir, sırasıyla.

Gün iç ve günler arası doğruluk %95,1 ila %102,2 ve %92,6 ila %100,4 aralığındaydı, sırasıyla.



Şekil 10 AD: Farklı bölgelerdeki diklofenak absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması

fare bağırsağı (10A: duodenum, 10B: jejunum, 10C: ileum ve 10D: kolon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol) için

İlacın absorpsiyonunda hem karbonhidrat kaynaklı fulvik mevcudiyet asit (CHD-FA) ve hümik asit (HA).

İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar

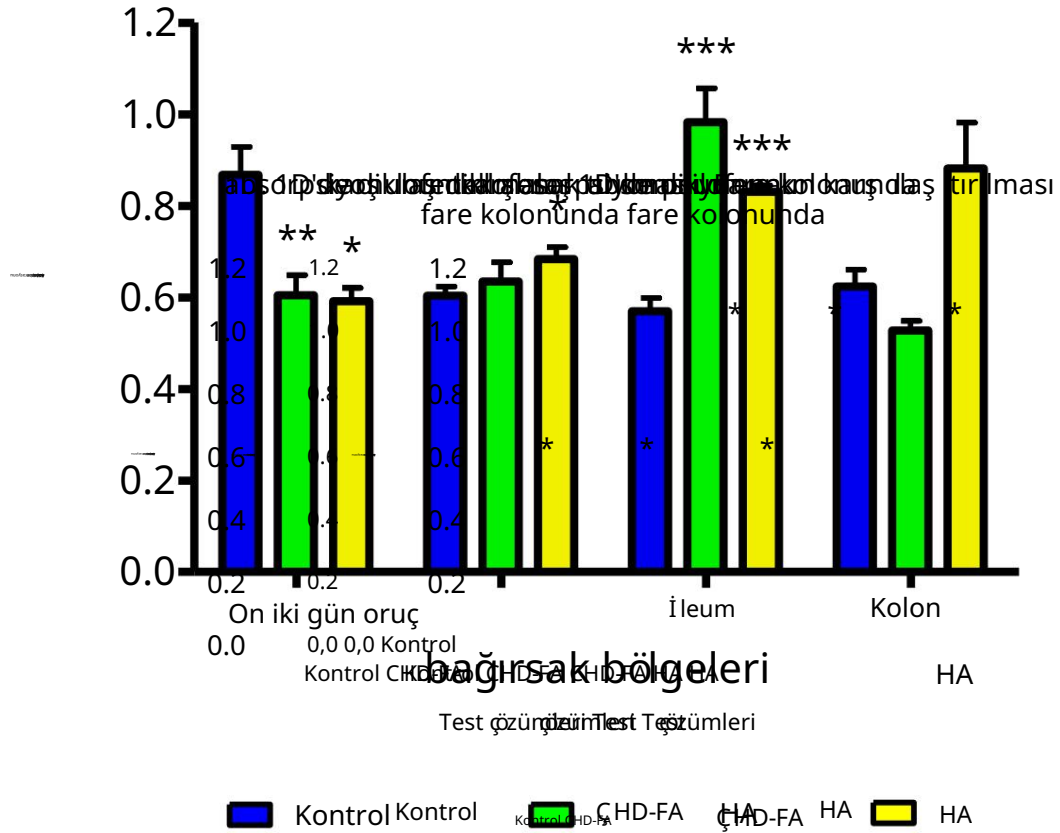
duodenum, jejunum ve ileumda belirgindir.

(n = 3).

\* = <p,0,05 \*\* = <p,0,01 \*\*\* = <p,0,001



### 10E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde diklofenak absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması



Şekil 10E: Kombinasyon

farklı gösteren 10A-D grafiklerinin sayısı

ile ilgili diklofenak

ileum ve kolonun farklı bölgelerinden fare bağırsağı (duodenum, jejunum, absorpsiyon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol) ile karşılaştırılmıştır.

İlacın absorpsiyonunda tam karbonhidrat kaynaklı fulvik mevcudiyet

aset (CHD-FA) ve hümik asit (HA).

İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar

duodenum, jejunum ve ileum. (n=3). belirgin

\* = <p0,05

\*\* = <p0,01

\*\*\* = <p0,001

Tablo 10. Diklofenak emiliminin bağırsağın farklı bölgelerinde karşı ilaç tırılması

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%30	Evet	%32	Evet
oruç	%5	HAYIR	%13	Evet
İleum	%72	Evet	%46	Evet
Kolon	%15	HAYIR	%41	Evet

Tablo 9, vücudun farklı bölgelerindeki diklofenak absorpsiyonunun karşı ilaç tırmasını göstermektedir. CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. artış veya azalma absorpsiyon kontrolün yüzdesi olarak rapor edilir. Her iki hümkik maddenin varlığının toplamda değiş ikliklere yol açtığı aştır. karşı ilaç tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen diklofenak miktarı kontrole. Bununla birlikte, hümkik maddelerin hiçbir diklofenakta tutarlı bir eğilim ortaya çıkarmamış tır. Bağırsakların tüm bölgelerinde emilim.

CHD-FA varlığında diklofenak emiliminin arttığı görüldü. jejunum ve ileum ile duodenum ve kolona göre azalmış kontrol. Artış lar jejunumda %5'ten ileumda %72'ye kadar değiş irken, düş üş ler kolonda %15'ten duodenumda %30'a kadar değiş mekteydi. Tutarlı diklofenak absorpsiyonunda önemli değiş iklikler sadece duodenumda görüldü ve ileum.

Diklofenakın HA varlığında absorpsiyonunun jejunumda arttığı görüldü, ileum ve kolon ve kontrol ile karşı ilaç tırıldığında duodenumda azalma. Artış lar %13 ila %46 arasında değiş mekte olup, en büyük artış ileum. Diklofenak alımında önemli değiş iklikler, hariçtüm segmentlerde görülmüş tür. kolon.

## 4.2 Penisilin V

### Arka plan

Fenoksimetilpenisilin olarak da bilinen Penisilin V, kullanılan bir  $\beta$ -laktam antibiyotiktir. Bademcik iltihabı, farenjit gibi bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve çoğunlukla gram pozitif bakterilerin neden olduğu romatizmal ateş (Manyemba & Mayosi, 2002). Penisilin V, bakteriyel enfeksiyonların akut tedavisinde kullanılmaktadır. kronik olarak kullanıldığında ilaca karşı direnç gelişme riski vardır. Penisilin V asidik koşullara daha dirençli olduğu için ağızdan uygulanabilir. diğer penisilin türevlerinden daha mide. Penisilin V sadece şekerde elde edilebilir: bir reçetedir ve programlanmış geleneksel ilaç kategorisine girer (S4) reçete gerektiren.

### Hareket mekanizması

$\beta$ -laktam antibiyotikler, peptidoglikan çapraz bağlanma oluşumunu inhibe eder. bakteri hücre duvarı, hücre duvarının eksik oluşumuna ve sitolize yol açar ve ozmotik basınç nedeniyle bakteri hücrelerinin ölümü (Tenover, 2006).

### Toksisite belirtileri

En yaygın yan etki mide rahatsızlıkları ve aşırı duyarlılıktır. Daha yüksek Birkaç gün boyunca normal penisilin V dozları kafa karışıklığına, şiddetli deriye neden olabilir. döküntü ve böbrek yetmezliği.

### Özellikler

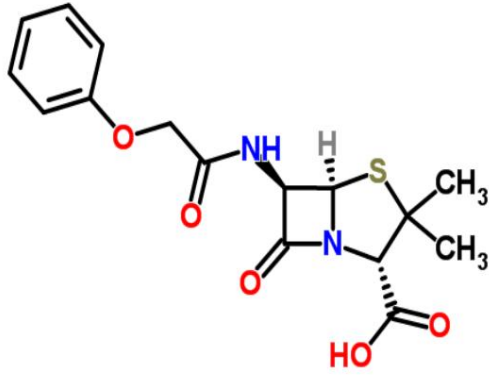
IUPAC adı: (2S,5R,6R)-3,3-Dimetil-7-okso-6-[(fenoksiasetil)amino]-4-tia-1-azabisiklo [3.2.0]heptan-2-karboksilik asit

Moleküler kütle: 350,39 g/mol

Moleküler formül: C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S

Günlük P: 1.88

LogD: -0,85 (pH 7,4)



Şekil 11, Penisilin moleküler yapısı

ICINDE (ChemSpider, 2014)

### LC-MS/MS analizi

analizi için LC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler penisilin V aşığıdaki gibiydi:

Penisilin V 11 için tablo HPLC koşulları.

Mobil aşama	A: %0,1 formik asit (FA), seyreltik amonyum hidroksit (NH <sub>4</sub> OH) kullanılarak pH 3,5'e ayarlandı B: Asetonitril
Analitik sütun	Apollo C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) (Alltech)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	35° C
Gradyan	0dk-1dk; %57 Bir 1dk- 2.2dk; %37 A 2,2 dk- 2,6 dk; %37 A 2,6 dakika - 3,2 dakika; %20 A 3.2dk- 3.5dk; %20 A 3,5dk- 3,8dk; %57 Bir 3.8dk-6dk; %57 Bir



## Yöntem geçerliliği

Tablo 13. Penisilin V için doğrusalılığı kanıtlayan kalibrasyon verileri

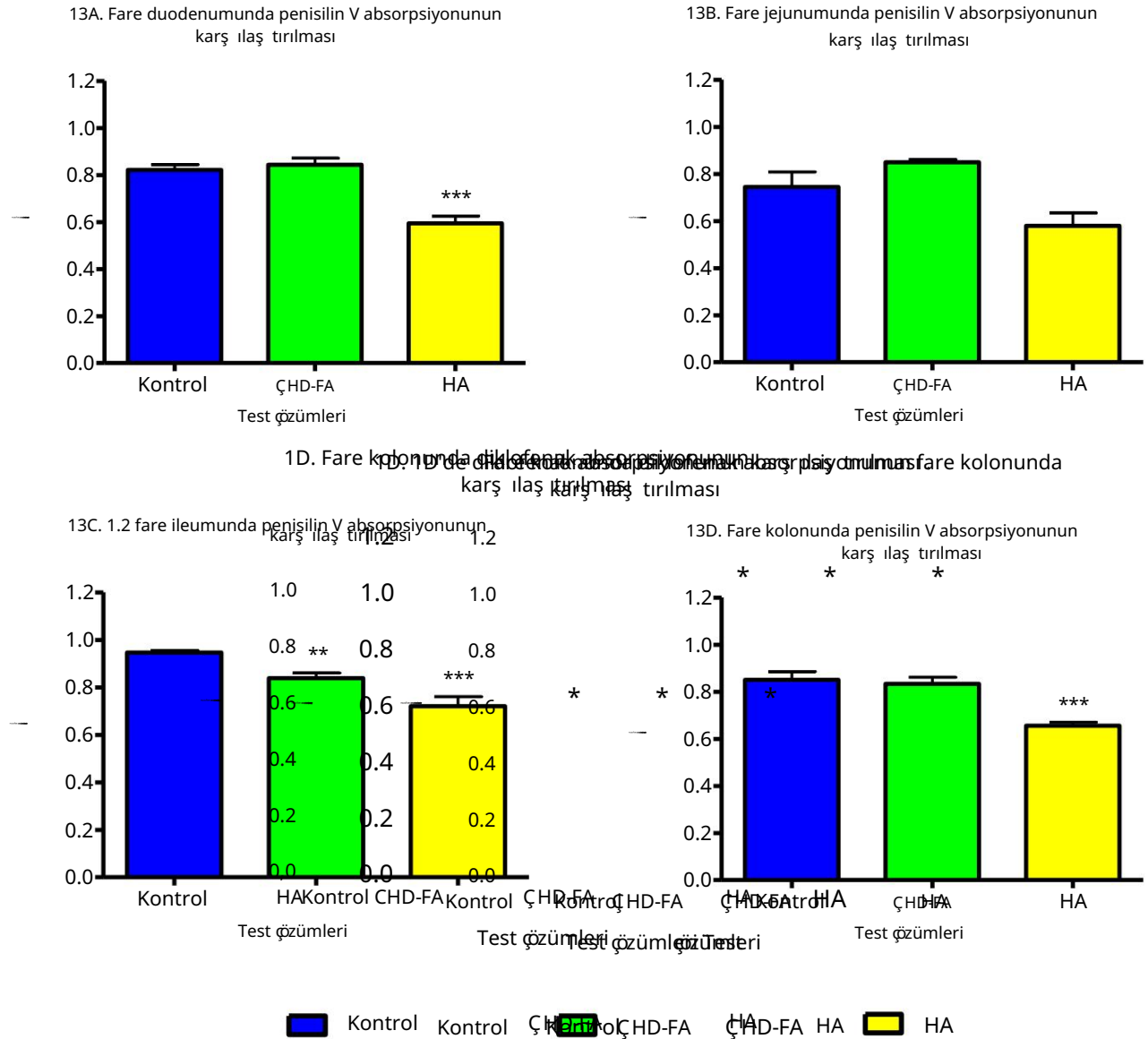
Eğim	kesişme 0	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> ) 0.9998
8,44 x 10 <sup>-4</sup>		

Tablo 14. Penisilin V için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml)	gün iç (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Ortalama konsantrasyon (ng/ml) ± SD	% Kesinlik	% Kesinlik	Ortalama konsantrasyon (ng/ml)	% Kesinlik	% Kesinlik
25	25,8 ± 1,1	4.0	103.2	25,4 ± 0,9	3.4	101.5
50	51,6 ± 0,7	4.1	103,2	51,2 ± 0,6	1,3	102,4
125	123,1 ± 0,8	1,4	98,5	123,9 ± 1,8	1,5	99,1
250	251,5 ± 4,2	0,8	100,6	252,6 ± 5,4	2,1	101,0
500	514,5 ± 7,3	7.3	102.9	500,3 ± 14,7	2.9	100.1
1000	983,5 ± 0,7	0.7	98.3	992,9 ± 14,9	1.5	99.3

Gün iç ve günler arası kesinlik %0,7 ila %7,3 CV ve %1,3 ila %3,4 CV arasında değişmiş tir, sırasıyla.

Gün iç ve günler arası doğruluk %98,5 ila %103,2 ve %99,1 ila %102,4 aralığındaydı, sırasıyla



Figür bir 13 D: penisilin karşı ilaç tırılması. Farklı bölgelerde V emilimi

fare bağırsağı (13A: duodenum, 13B: jejunum, 13C: ileum ve 13D:

kolon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol) için.

İlacın hem karbonhidrat türevi fulvik varlık asidi (CHD-FA) hem de hümik asit (HA) içinde emilimi.

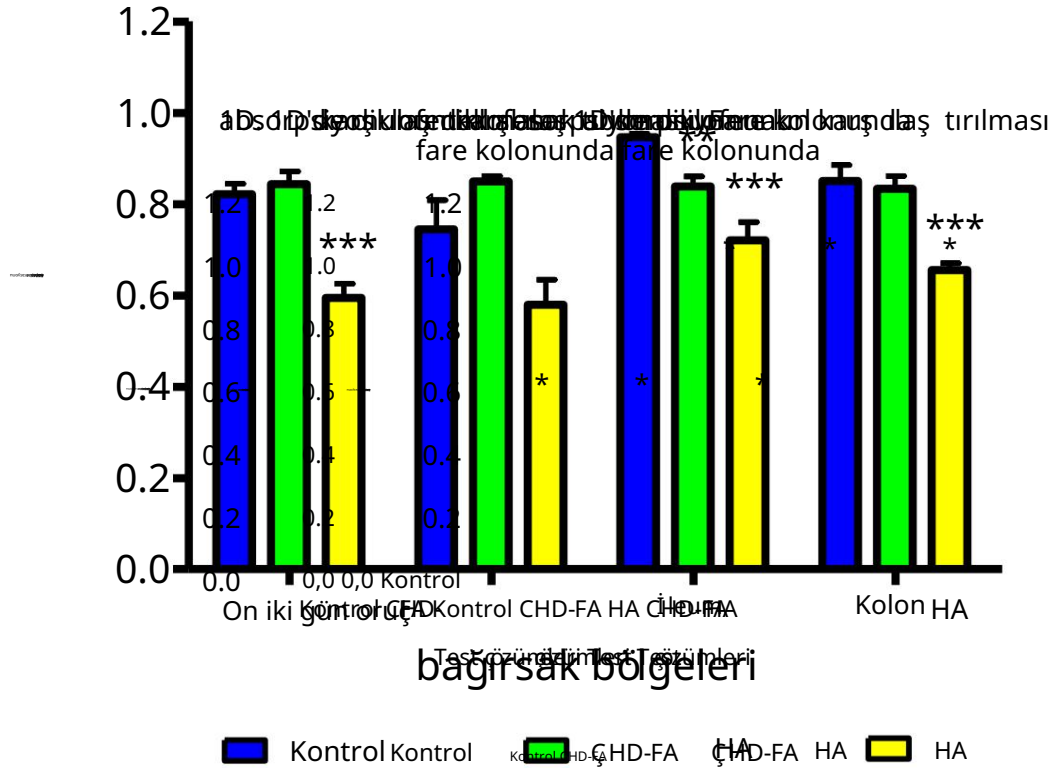
İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

parametrik test kullanılmadığından, anlamlı farklılıklar olup

duodenum, jejunum ve ileumda belirgindir, (n = 3).

\* = <p0,05 \*\* = <p0,01 \*\*\* = <p0,001

### 13E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde penisilin V absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması



Şekil 13E: Kombinasyon grafiklerin 13 AD karşı ilaç tırmayı gösteriyor penisilin içinde farklı bölgelerinde emilimi. emilimi fare bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve kolonun tek başına ilaç(kontrol) karşı ilaç tırıldı ile Her iki karbonhidrat türevi fulvik ilacın mevcudiyetinde absorpsiyon asit (CHD-FA) ve hümik asit (HA). İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar duodenum, ileum ve kolonda belirgindir, (n = 3).

\* = <math>p < 0,05</math>

\*\* = <math>p < 0,01</math>

\*\*\* = <math>p < 0,001</math>



Tablo 15. Penisilin V emiliminin bağırsağın farklı bölgelerindeki karşı ilaç tırılması

bağırsak bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%3	HAYIR	%28	Evet
oruç	%14	HAYIR	%22	Evet
İleum	%11	Evet	%24	Evet
Kolon	%2	HAYIR	%23	Evet

Tablo 14 penisilin V emiliminin farklı bölgelerdeki karşı ilaç tırmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. artış veya

absorpsiyonda görülen azalma kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi. Bu

Her iki hümk maddenin varlığının, miktarında değişikliklere yol açtığı aşktır.

penisilin V, kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilir.

penisilin V absorpsiyonunda küçük bir genel azalmış absorpsiyon eğilimi

HA varlığı gözlenirken, CHD-FA varlığında herhangi bir eğilim görülmedi.

CHD-FA varlığında penisilin V emiliminin minör etkisi görülmüş tür.

kontrole kıyasla absorpsiyon üzerindeki etkiler, sadece ileum ile

istatistiksel olarak anlamlı sonuç En büyük artış jejunumda görüldü.

%14 ve en büyük azalma %11 ile ileumdadır.

Penisilin V emiliminin HA varlığında azaldığı görüldü.

kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bağırsak bölgeleri. Düşüşler %22 ile %28 arasında değişiyordu

en büyük düşüş duodenumda görülmektedir. Tüm GIS'te önemli düşüşler

bölgelerin HA varlığında penisilin V alımı için görüldü.

## 4.3 Varfarin

### Arka plan

Warfarin, sıklıkla kronik olarak kullanılan yaygın olarak kullanılan bir oral antikoagülandır. atriyal fibrilasyon, derin ven trombozu ve tromboembolizmin tedavisi ve önlenmesi (Eby 2003). Ayrıca warfarin rutin olarak ve al. , alanlarda pıhtı oluşumunu engellemek için hastalara ameliyat sonrası bazda uygulanır. birikmeye ve daha yavaş kan akışına daha yatkındır.

Warfarin yüksek oranda serum proteinlerine bağlanır ve çok dar bir terapötik indekse sahiptir. Bu nedenle, yalnızca reçeteyle (S4) temin edilebilir ve hastalar pıhtılaşma süreleri sağlık uzmanları tarafından sürekli izlenir. Küçük warfarinin biyoyararlanımındaki dalgalanmalar, olumsuz etkilere neden olabilir. terapötik başarısızlık veya yan etkiler olarak hasta.

### Hareket mekanizması

Warfarin, K vitamini geri dönüşümünü inhibe ederek pıhtılaşmanın karboksilasyonunu azaltır. Kandaki II, VII, IX ve X faktörlerini tamamen azaltan potansiyel kanın pıhtılaşmasına izin veren pıhtılaşma kademesini etkinleştirir (Hirsh yaş ta, 2001).

### Toksisite belirtileri

Normal dozdan daha yüksek warfarin dozları kolay morarma, artmış kanama, damar sızıntısını durduramama ve cilt nekrozu.

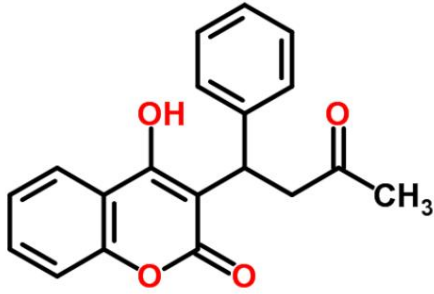
### Özellikler

Moleküler kütle: 308,33 g/mol

IUPAC adı: 4-hidroksi-3-(3-okso-1-fenilbütül)kromen-2-on

Moleküler formül: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> LogP: 3,42 LogD:

0,61 (pH7,4)



Şekil 14'ün moleküler yapısı.

varfarin (ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

analizi için LC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler

varfarin aşağıdaki gibidir:

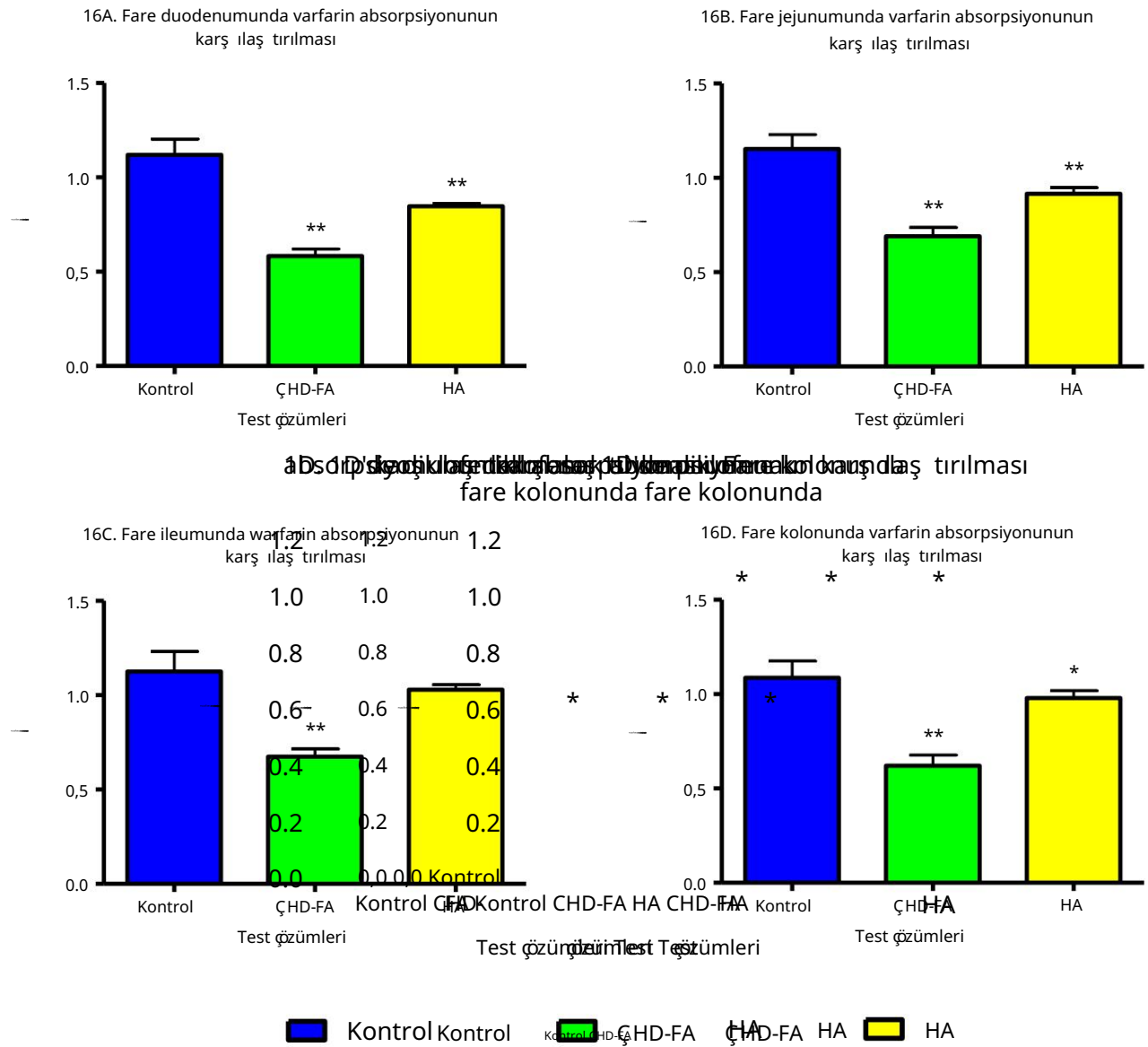
Tablo 16. Varfarin için HPLC koşulları

Mobil aşama	A: Suda 5 mM amonyum format B: Metanol
Analitik sütun	Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) (Agilent)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
Kolon sıcaklığı 35° C	
izokratik	0 dak - 4 dak; %40 Bir

Tablo 17. Varfarin için bileşim özgü kütle spektrometresi koşulları

	varfarin	p-kloro-varfarin (IS)
İyonizasyon Modu	Olumsuz	Olumsuz
öncü iyon	307	341
Ürün iyonları	160	283
	249,7	120
Kümeleme Potansiyeli	-60	-60
	-60	-60
Çarpışma enerjisi	-28	-34
	-34	-30





Şekil 16 A - D: Farklı bölgelerde varfarin absorpsiyonunun karşılaştırılması fare

bağırsak (16A: duodenum, 16B: jejunum, 16C: ileum ve 16D: kolon). bu

absorpsiyon tek başına ilaç(kontrol) emilimi ile karşılaştırıldı.

varlığında ilaç hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümik asit (HA)

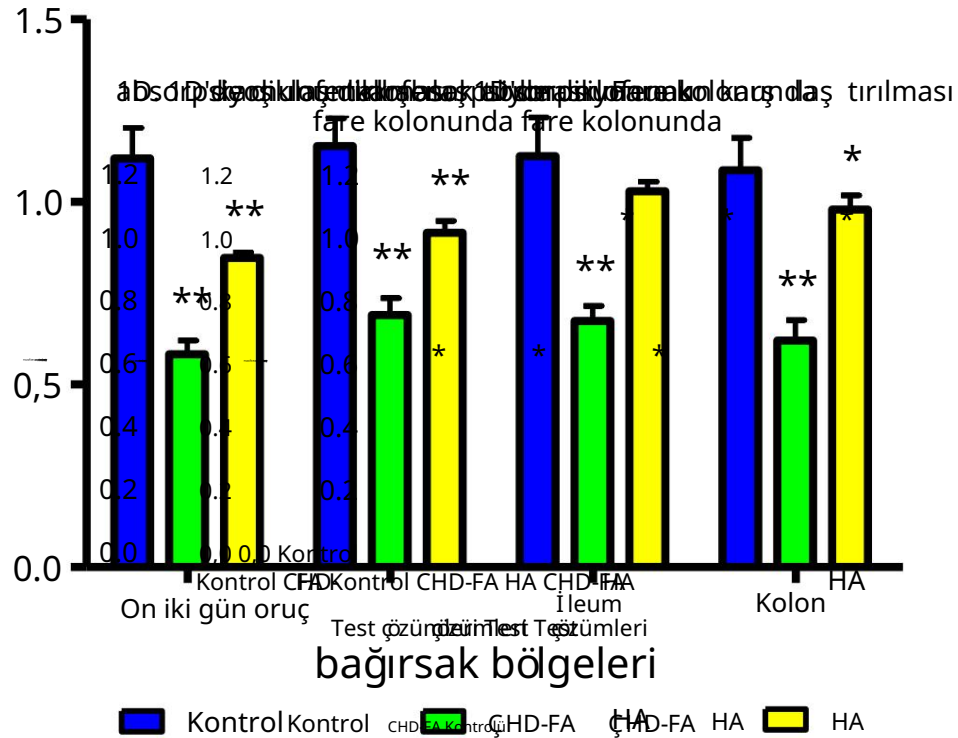
İki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi,

Kullanılan analiz sonuçlarında,(n duodenum, jejunum ve ileumda) önemli farklılıklar belirgindi,

= 3).

\* = <p,05 \*\* = <p,01 \*\*\* = 0.001 <p

## 16E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde varfarin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması



Şekil 16E: Fare bağırsağında (duodenum, jejunum, ileum ve bağırsağın farklı bölgelerinde) varfarin absorpsiyonunun

karşı ilaç tırılmasını gösteren 16A-D grafiklerinin kombinasyonu

kolon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol)

için

İlacın hem karbohidrat türevli fulvik asit (CHD-FA) hem de hümkik asit (HA) varlığında emilimi.

Parametrik olmayan iki kuyruklu bir Mann-Whitney

tümünü analiz etti.

Sonuçlar, önemli farklılıklar belirgindi testi kullanıldı ve

(bağırsağın n bölgeleri,

= 3).

\* = <p0,05

\*\* = <p0,01

\*\*\* = <p0,001

Tablo 20. Varfarin emiliminin bağırsağın farklı bölgelerinde karşı ilaç tırılması

bağırsak bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%48	Evet	%24	Evet
oruç	%40	Evet	%21	Evet
İleum	%40	Evet	%9	HAYIR
Kolon	%43	Evet	%10	Evet

Tablo 19, vücudun farklı bölgelerinde varfarin absorpsiyonunun karşı ilaç tırmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. Açtır ki,

Her iki Hümkik Maddenin varlığı, toplam miktarda önemli düşüşlere neden oldu.

varfarin, kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilir.

CHD-FA ve HA'nın varfarin emiliminde genel bir azalmaya yol açtığı görülmüş tür.

fare bağırsağı boyunca.

KKH-FA varlığında varfarin emiliminin tüm hastalarda azaldığı görüldü.

kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bağırsak bölgeleri. Düşüşler yüzde 40'a ulaşmıştır

jejunum ve ileumda duodenumda %48'e kadar. Hepsinde önemli düşüşler görüldü

bağırsak bölgeleri.

HA varlığında varfarin absorpsiyonunun da tüm hastalarda azaldığı görüldü.

kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bağırsak bölgeleri. Düşüşler %9 arasında değişiyordu.

duodenumda ileumda %24'e kadar. Varfarin alımında önemli değişiklikler görüldü

ileum hariç tüm bölgelerde.

## 4.4 Rifampisin

### Arka plan

Rifampisin, öncelikle kombinasyon tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. tüberküloz (TB) gibi mikobakteriyel enfeksiyonlar. Rifampisin, kombinasyon halinde izoniazid, etambutol ve pirazinamid ile birlikte ilk basamak tedaviyi oluşturur. tüberküloz ve tüberkülozlu hastalar tarafından bir süre kronik olarak kullanılmaktadır. yaklaşık altı aydır (Dünya Sağlık Örgütü, 2010). Rifampisin oral olarak uygulanır ve sadece reçete ile temin edilebilir ve bu nedenle reçete edilen geleneksel ilaç kategorisi.

TB ve HIV, Güney Afrika'da ve dünyanın büyük bir bölümünde yaygın olarak görülen komorbiditelerdir. Nüfus, her iki bozukluğun tedavisi için kronik ilaçlara bağımlıdır.

Ayrıca bu hastaların birçoğu alternatif ilaçlardan da faydalanmaktadır.

geleneksel ve reçetesiz satılan bitkisel ilaçlar gibi, ayrıca şunları da içerebilir: hümkik maddeler. Potansiyel etkileşim riski bu nedenle daha fazla olmalıdır.

değerlendirildi.

### Hareket mekanizması

Rifampisin, RNA'ya bağlanarak mikobakterilerde RNA sentezini inhibe eder polimeraz. Böylece mikobakterilerin replikasyonu durdurulur ve enfeksiyon kısıtlıdır (Wehrli, 1983). Enzim mutasyonu nedeniyle rifampisin direnci gelişir nispeten hızlıdır ve bu nedenle genellikle diğer ilaçlarla kombinasyon halinde verilir. antimikrobiyal ilaçlar.

### Toksikite belirtileri

Normalden daha yüksek rifampisin dozları, aşırı ateş, titreme, artralji ve kırgınlık gibi karın rahatsızlıkları mide bulantısı, kusma ve karın krampları.



## Özellikler

Moleküler kütle: 822,94 g/mol

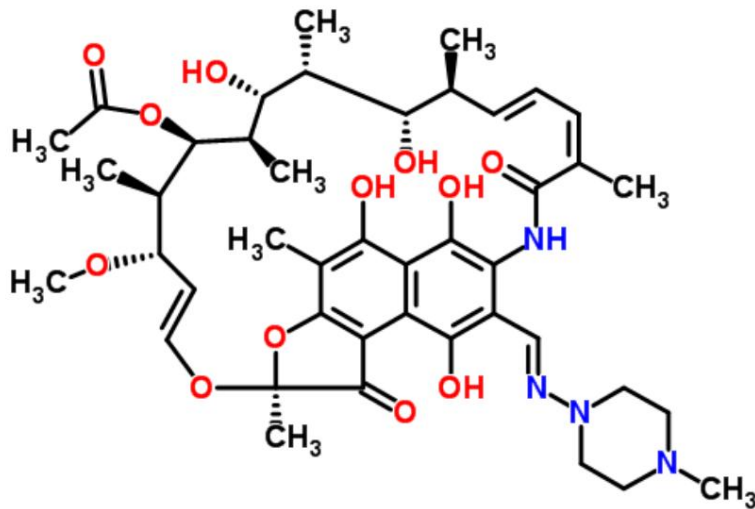
IUPAC adı: (7S,9E,11S,12R,13S,14R,15R,16R,17S,18S, 19E Pentahidroksi-11-metoksi-3,7,12,14,16,18,22-heptametil-26-[(E)-[(4-metil-1-piperazinil)imino]metil]-6,23-diokso-8,30- dioksa-24-azatetrasik

lo[23.3.1.14,7.05,28]triakonta-1(28),2,4,9,19,21,25(29),26-oktaen-13-il asetat

Moleküler formül: C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>

GünlükP: 1.09

LogD: -1,43 (pH7,4)



Şekil 17. moleküler yapısı

rifampisin (ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

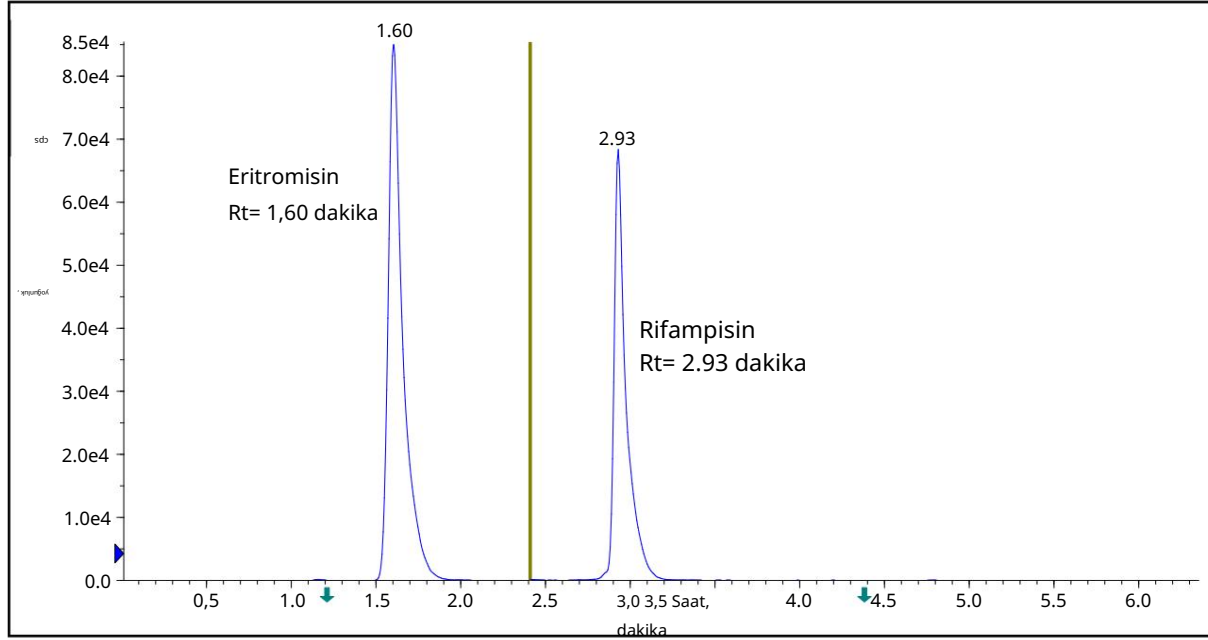
Rifampisin analizi için LC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler aşağıdaki gibidir:

Rifampisin 21 için tablo HPLC koşulları.

Mobil aşama	A: %0,1 formik asit (FA) B: Metanol
Analitik sütun	Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 5µm) (Agilent)
Akış hızı	1 ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	40° C
Gradyan	0 dak- 0,75 dak; %35 Bir 0.75dk-1.5dk; 10 A 1.5dk-3.0dk; 10 A 3.0dk-4.0dk; %35 Bir 4.0dk-6.5dk; %35 Bir

Tablo 22. Rifampisin için bileşim özgü kütle spektrometresi koşulları

	rifampisin	Eritromisin (IS)
İyonizasyon Modu	Olumsuz	Pozitif
öncü iyon	821.60	734,00
Ürün iyonları	397,00 297,00	576.90 158.00
Kümeleme Potansiyeli	-115 -115	61 61
çarpışma enerjisi	-60 -69	29 41



Şekil Rifampisin'in ters fazlı kromatografisi, alıkönme süresi 2.93 dakika, 18 kullanat (Rt).  
dahili standart dakikası biriktirecektir. Eritromisin (Rt=1.60 dakika) Tez dakikası 2.0 dakikası

rifampisin tespitinden negatif çalış mardır ve  
periyot 2'yi tespit edin 90 dakikaya kadar absorpsiyonda sonra bağırsak keselerinde bulunan rifampisin 5

#### Yöntem geçerliliği

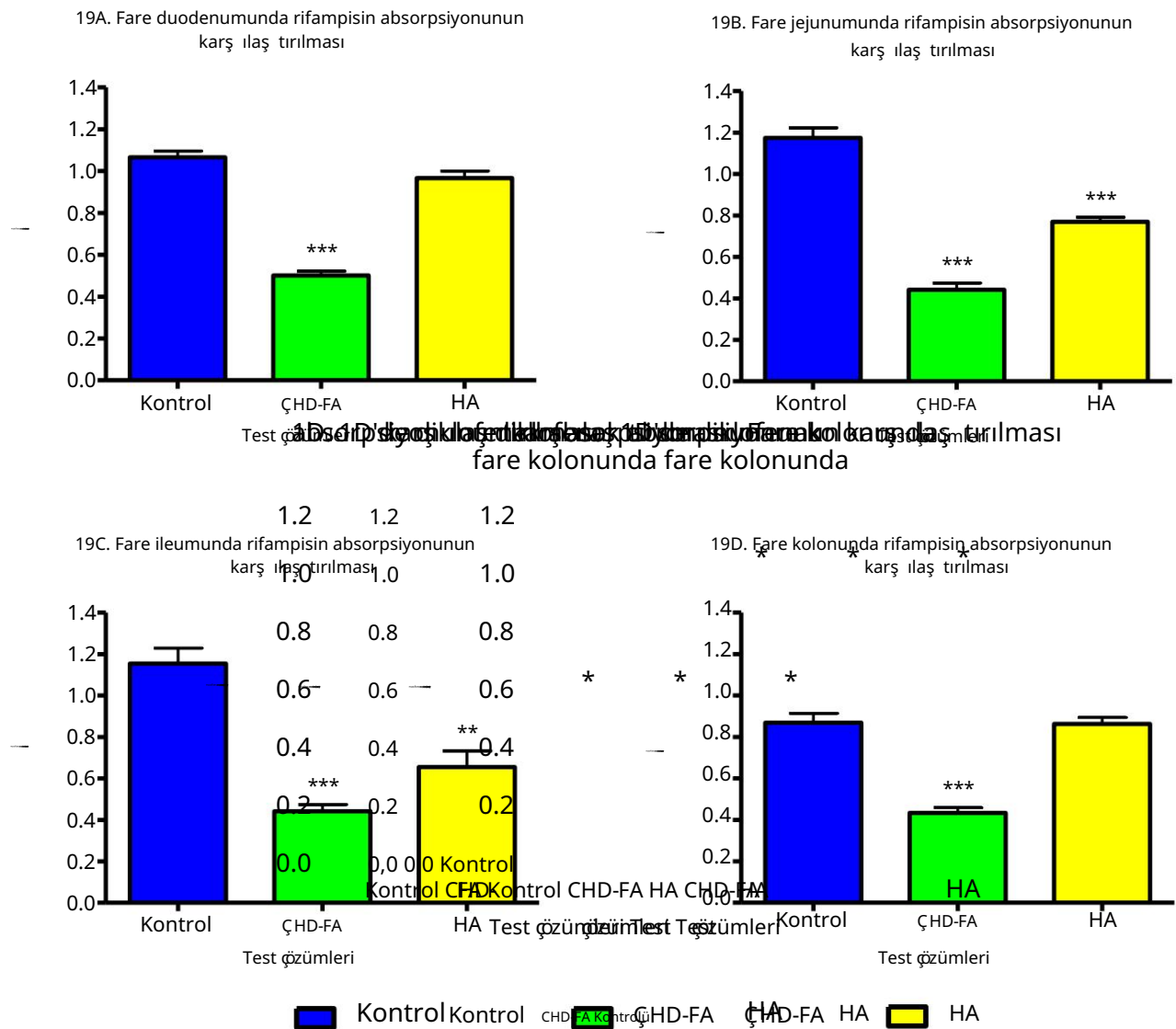
23. Rifampisin için doğrusalılığı kanıtlayan kalibrasyon verileri Tablo

Eğim	Tutmak	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )
3,36x10 <sup>-3</sup> _	-4,69 x 10 <sup>-2</sup>	0,9999

Tablo Rifampisin 24 için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk.

Beklenen konsantrasyon (ng/ml)	gün iç (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Ortalama % konsantrasyon (ng/ml) ± SD	Öğemiş	% Kesinlik	Ortalama % konsantrasyon (ng/ml) ± SD	Öğemiş	% Kesinlik
25	25,9 ± 0,3	1,2	103,7	26,6 ± 4,3	14,1	106,4
55	61,4 ± 2,0	3,2	110,6	59,9 ± 2,0	3,3	107,9
100	105,1 ± 1,9	1,8	105,1	103,4 ± 1,8	1,8	103,4
250	236,0 ± 4,2	1,8	94,4	234,2 ± 4,5	2,0	93,7
1330	1331,0 ± 11,8 0,9 1996,7		100,1	1330,0 ± 11,2	0,8	100,0
2000	± 7,2 0,4		99,8	2025,4 ± 0,1	0,0	101,3

Gün iç ve günler arası kesinlik %0,4 ila %3,2 CV ve %0,0 ila %14,1 CV arasında değişmiş tir, sırasıyla. Gün iç ve günler arası doğruluk %94,4 ile %105,1 arasında değişmektedir ve Sırasıyla %93,7 ila %106,4.



Şekil 19A-D:

Farklı bölgelerde rifampisin absorpsiyonunun karşılaştırılması

fare bağırsağı (19A: duodenum, 19B: jejunum, 19C: ileum ve 19D: kolon). emilimi

tek başına ilaç(kontrol) karşılaştırıldı için

absorpsiyonunun karşılaştırılması. Asit (ÇHD-FA) ve hüyük asit (HA) varlığında ilacın hem karbonhidrattan türetilen fulvik

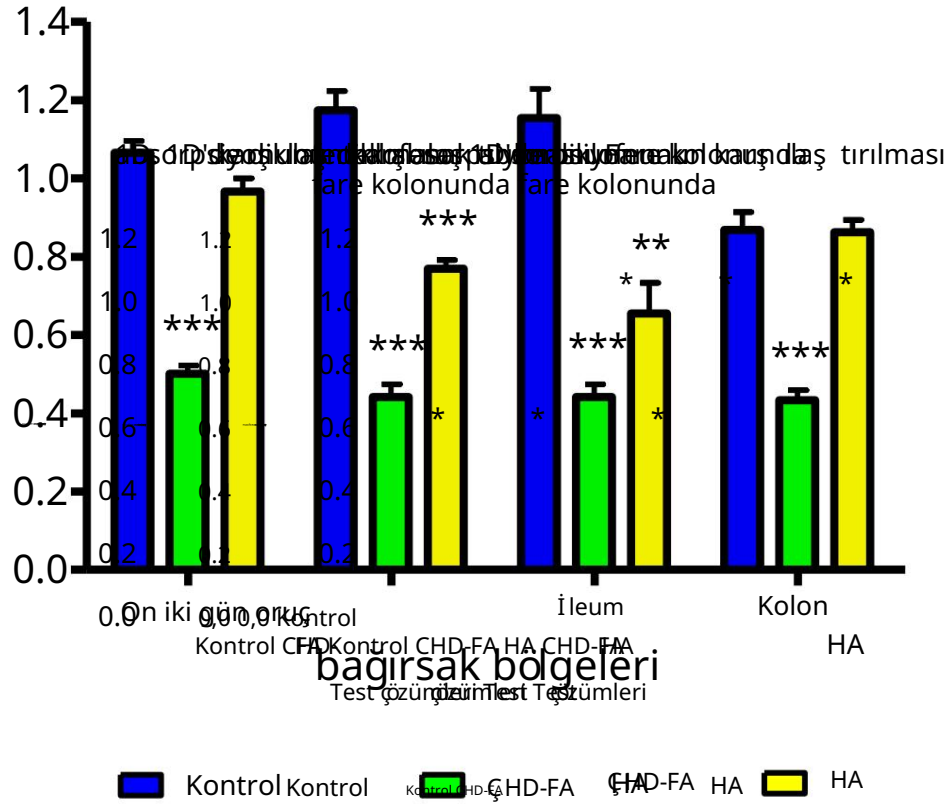
iki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar

duodenum, jejunum ve ileumda belirgindir, (n = 3).

\* = &lt;p0,05 \*\* = &lt;p0,01 \*\*\* = &lt;p0,001

## 19E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde rifampisin absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması



Şekil 19E: Fare bağırsağında (duodenum, jejunum, ileum ve kolonun farklı bölgelerinde) rifampisin absorpsiyonunun

başına absorpsiyon ilacı (kontrol) karşı ilaç tırmasını gösteren 19A-D grafiklerinin kombinasyonu. Tek

İlacın absorpsiyonunda hem karbonhidrat türevi fulvik asit mevcudiyeti

(CHD-FA) ve hümik asit (HA).

Parametrik olmayan iki kuyruklu bir Mann-Whitney

testi sonuçları analiz etmek için kullanıldı, hepsinde önemli farklılıklar belirgindi

(bağırsak bölgelerinin n'si, = 3).

\* = <math>p < 0,05</math>

\*\* = <math>p < 0,01</math>

\*\*\* = <math>p < 0,001</math>

Tablo 25. Bağırsakların farklı bölgelerinde rifampisin absorpsiyonunun karşılaştırılması

bağırsak bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%53	Evet	%10	HAYIR
oruç	%62	Evet	%34	Evet
İleum	%62	Evet	%43	Evet
Kolon	%50	Evet	%1	HAYIR

Tablo 30, vücudun farklı bölgelerinde rifampisin absorpsiyonunun karşılaştırılmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. görülen düşüş

absorpsiyon kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi. Açık ki,

her iki hümk maddenin varlığı, toplam rifampisin miktarında değişikliklere neden oldu

kontrole kıyasla bağırsağın tüm bölgelerinde emilir. İki kişi de

HS bölgeleri boyunca rifampisin absorpsiyonunda tutarlı bir eğilim ortaya çıkardı.

bağırsak.

CHD-FA varlığında rifampisin emiliminin tüm hastalarda azaldığı görüldü.

kontrol ile karşılaştırıldığında bağırsak bölgeleri. Büyük düşüşler

kolonda %50 ile jejunum ve ileumda %62 arasında değişiklik gözlenmiştir.

Tüm bölgelerde rifampisin absorpsiyonunda önemli değişiklikler görüldü.

bağırsak.

HA varlığında rifampisin emiliminin tüm hastalarda azaldığı görüldü.

kontrol ile karşılaştırıldığında bağırsak bölgeleri, ancak aynı ölçüde değil

CHD-FA'da olduğu gibi. Azalmalar kolonda %1'den ileumda %43'e kadar değişmekteydi.

Rifampisin alımındaki önemli değişiklikler sadece jejunum ve ileumda görülmüştür.

## 4.5 Valsartan

### Arka plan

Valsartan, kronik için kullanılan bir anjiyotensin II reseptör antagonistidir (ARB). hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsünün tedavisi (Cohn & Tognoni, 2001; Holwerda 1996; Pfeffer, 2000). Valsartan ağızla alınır ve üyör reçete edilen geleneksel ilaç kategorisi.

### Hareket mekanizması

Valsartan, anjiyotensin reseptörüne (AT1-reseptör) bağlanarak ve onu bloke ederek etki eder. vasküler düz kas gibi vücuttaki farklı dokularda bulunur. Reseptöre bağlanarak valsartan, anjiyotensin II'nin reseptöre bağlanmasını inhibe eder. alıcı. Bu, vasküler düz kasın gevşemesine ve ardından genişleme ve kan basıncında azalma (Siragy Sende. , 2000).

### Toksisite belirtileri

Önerilenden daha yüksek valsartan dozları ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir, hipotansiyon ve taşikardi. Nadir görülen diğer etkiler arasında nefrotoksisite, baş dönmesi ve aşırı duyarlılık.

### Özellikler

Moleküler kütle: 435,52 g/mol

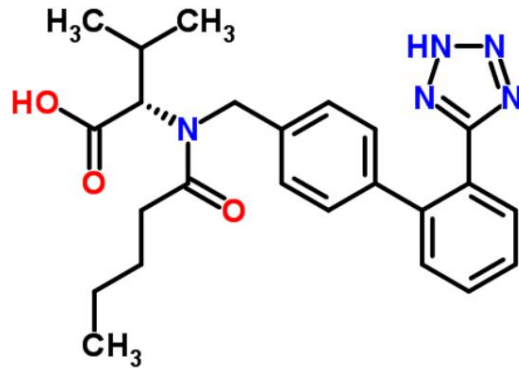
IUPAC adı:

N-Pentanoil-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)-4-bifenilil]metil]-L-valin

Moleküler formül: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

GünlükP: 4.74

LogD: 0,01 (pH7,4)



Şekil 20. moleküler yapısı valsartan (ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

Valsartan analizi için HPLC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler aşağıdaki gibidir:

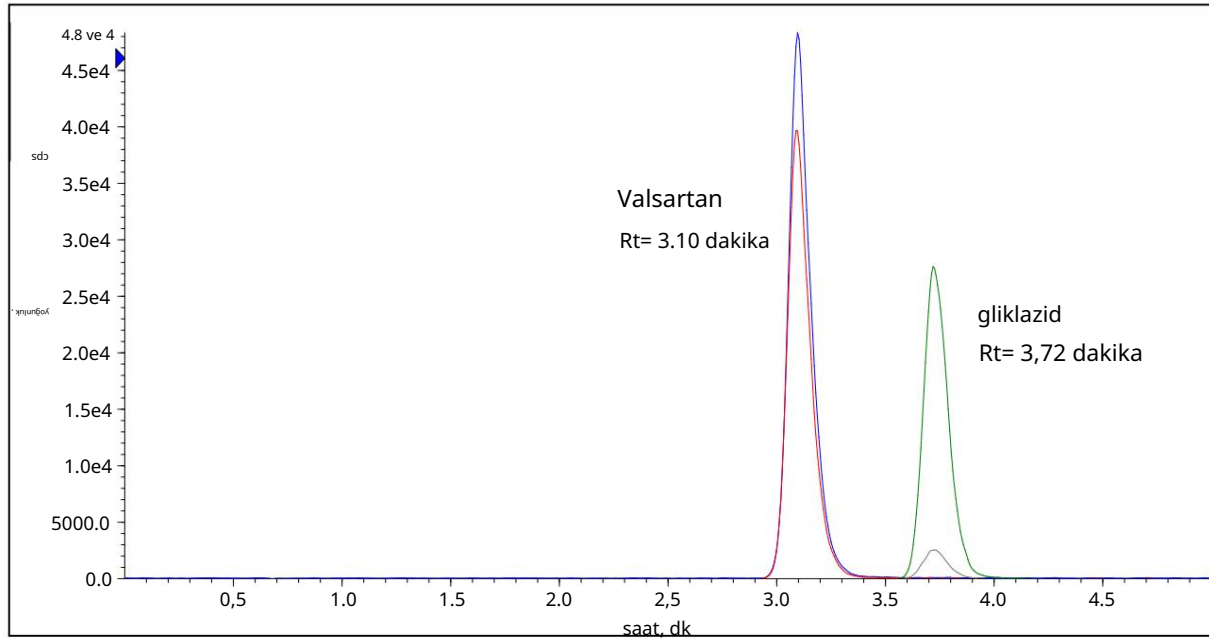
Valsartan için tablo HPLC koşulları.

Mobil aşama	A: %0,1 formik asit (FA) B: Metanol
Analitik sütun	Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 5µm) (Agilent)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	40° C
izokratik	5 dakika; %43 Bir

Tablo 27. Valsartan için bileşim için özgü kütle spektrometresi koşulları

	Valsartan	gliklazid (IS)
İyonizasyon Modu	Olumsuz	Olumsuz
öncü iyon	434.50	322.50
Üretme	178.5	170.1
	349.7	105.6
Kümeleme Potansiyeli	-70	-80
	-70	-80
çarpışma enerjisi	-36	-22
	-26	-34





Ters fazlı kromatografi valsartan, tutma süresi (Rt) dakika, (IS) Şekil  
 standart olarak gliklazid kullanılarak, 3,72 dakika (IS) (Rt=3,72 dakika) ile gliklazid, tutma süresi (Rt) dakika

#### Yöntem geçerliliği

Tablo 28. Kalibrasyon verileri, valsartanın

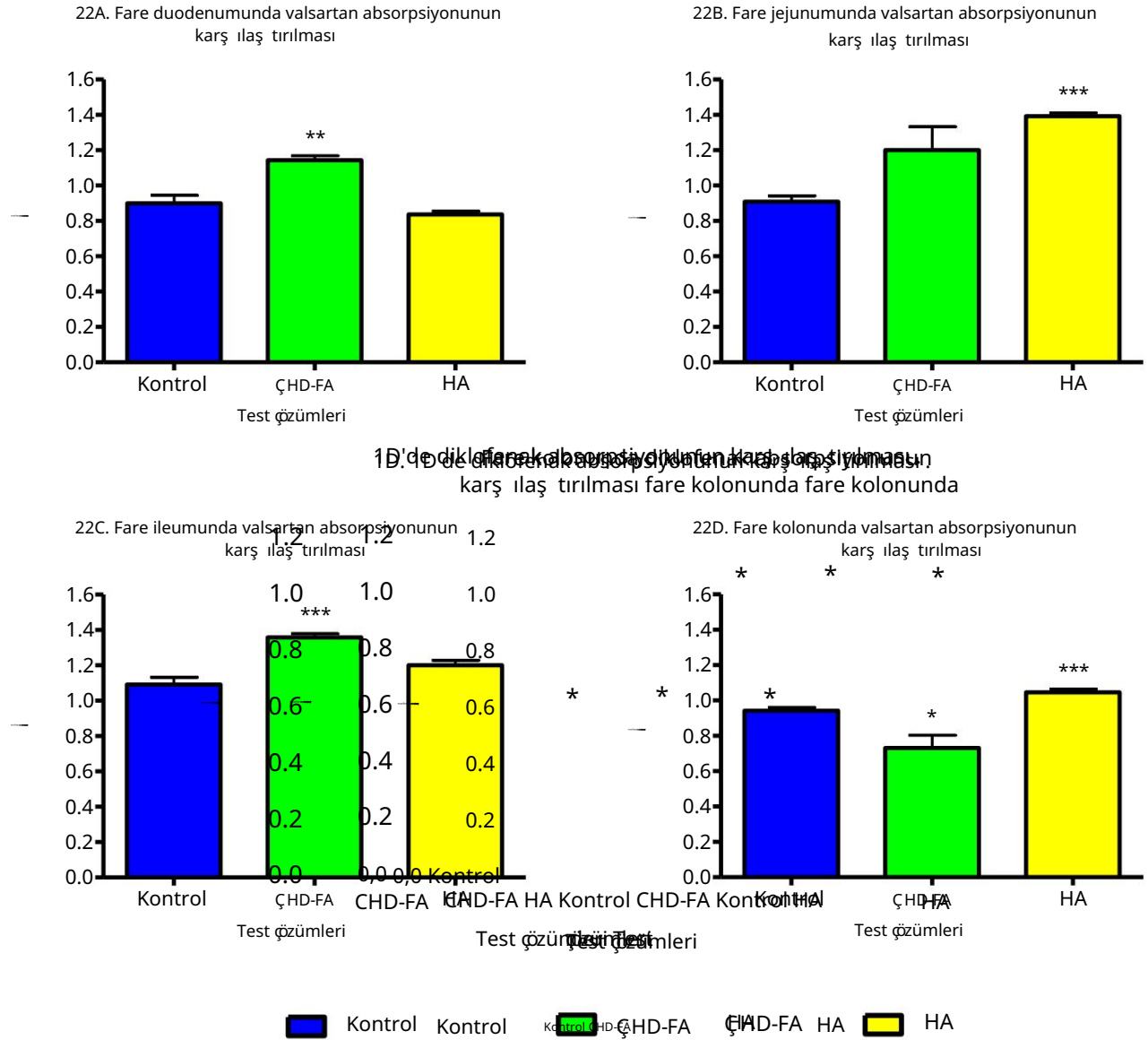
Eğim	Kesiş me	Korelasyon katsayısı (r2 )
$3,57 \times 10^{-3}$	$1.43 \times 10^{-2}$	0,9996

Tablo 29. Valsartan için gün iç ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml) 50	Gün iç (n=3 )			Günler arası sayı=9		
	Ortalama konsantrasyon (ng/ml) $\pm$ SD $51,4 \pm 1,3$	% Kesinlik	% Kesinlik	( Ortalama konsantrasyon (ng/ml) $\pm$ SD $47,7 \pm 0,9$	% Kesinlik	% Kesinlik
100	$102,0 \pm 6,7$	2,6	102,7	$97,4 \pm 5,2$	1,9	95,5
250	$255,8 \pm 7,7$	6,5	102,0	$254,4 \pm 9,6$	5,4	97,4
500	$500,5 \pm 12,5$	3,0	102,3	$503,5 \pm 11,3$	3,8	101,7
750	$747,6 \pm 11,1$	2,5	100,1	$749,1 \pm 8,6$	2,2	100,7
1000	$997,0 \pm 11,4$	1,4	99,7	$997,5 \pm 12,4$	1,1	99,9
		1,1	99,7		1,2	99,8

Gün iç ve günler arası kesinlik %1,1 ile %6,5 CV ve %1,1 ile %5,4 CV arasında değişmiş tir, sırasıyla.

Gün iç ve günler arası doğruluk %99,7 ile %102,7 ve %95,5 ile %101,7 arasında, sırasıyla.



Figür AD: 22'nin farklı bölgelerinde valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması fare

bağırsak (22A: duodenum, 22B: jejunum, 22C: ileum ve 22D: kolon). bu

tek baş ına ilaç(kontrol) emilimi karşı ilaç tırıldı emilimi

hümitik asit (HA) varlığında ilaç hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de

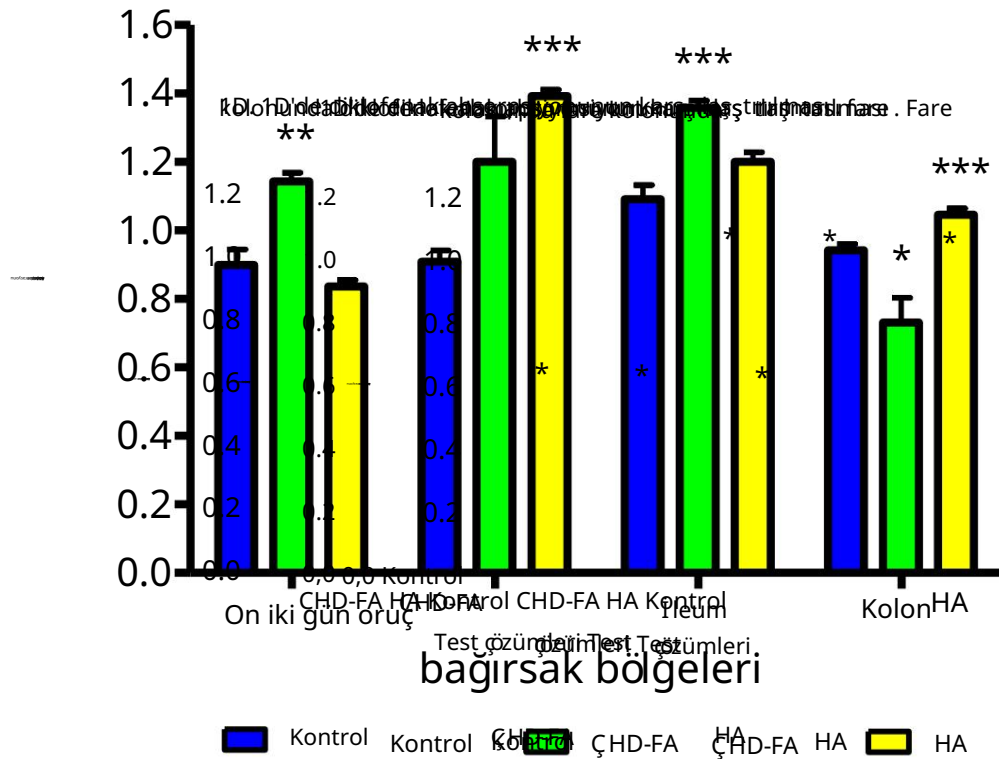
İki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi,

Kullanılan analiz sonuçlarında, (n duodenum, jejunum ve ileumda) önemli farklılıklar belirgindi,

= 3).

\* = 0,05 \*\* <math>p < 0,01</math> \*\*\* <math>p < 0,001</math>

## 22E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılması



Şekil 22E: Valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılmasını gösteren 22A-D grafiklerinin kombinasyonu

fare bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve

kolon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol)

için

İlacın hem karbohidrat türevli fulvik asit (CHD-FA) hem de hümkik asit (HA) varlığında emilimi.

Parametrik olmayan iki kuyruklu bir Mann-Whitney

testi sonuçları analiz etmek için kullanıldı, hepsinde önemli farklılıklar belgindi

(bağırsağın n bölgeleri,  $n = 3$ ).

\* =  $<p0,05$

\*\* =  $<p0,01$

\*\*\* =  $<p0,001$

Tablo 30. Bağırsakların farklı bölgelerinde valsartan emiliminin karşı ilaç tırılması

bağırsak bölgesi	CHD-FA Önemli	HA Önemli		
duodenum	%27	Evet	%7	HAYIR
oruç	%32	HAYIR	%53	Evet
İleum	%24	Evet	%10	HAYIR
Kolon	%22	Evet	%11	Evet

Tablo 35, vücudun farklı bölgelerinde valsartan absorpsiyonunun karşı ilaç tırılmasını göstermektedir. CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı, artış veya azalma absorpsiyonda görülen kontrol yüzdesi olarak rapor edildi. Her iki hümkik maddenin varlığının toplamda değişikliklere yol açtığı aşktır. karşı ilaç tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen valsartan miktarı kontrol. Hümkik maddelerin hiçbir valsartan emiliminde tutarlı bir eğilim ortaya çıkarmadı bağırsağın tüm bölgeleri için.

KKH-FA varlığında valsartanın emiliminin arttığı görüldü. duodenum, jejunum ve ileum ve kolona göre küçülme kontrol. Artış lar ileumda %24'ten jejunumda %32'ye kadar değişik mekteydi. Kolonda %22 azalma görüldü. Valsartan emiliminde önemli değişik iklikler sadece duodenum, jejunum ve ileumda görüldü.

HA varlığında valsartan emiliminin jejunumda arttığı görüldü, ileum ve kolon ve kontrol ile karşı ilaç tırıldığında duodenumda azalma. Artış lar ileumda %10'dan jejunumda %53'e kadar değişik irken, %7 duodenumda azalma görüldü. Valsartan alımında önemli değişik iklikler sadece jejunum ve kolonda görülür.

## 4.6 Zidovudin

### Arka plan

Zidovudin, bir nükleosid analog ters transkriptaz inhibitörüdür (NRTI), HIV/AIDS'in birinci basamak tedavisi için kombinasyon halinde kullanılan antiretroviral ilaç enfeksiyonlar (Dünya Sağlık Örgütü, 2014). Kombinasyon tedavisi oluşturulmuş birlikte uygulanan en az üçantiretroviral ilaç Bu ilaçlar ş unları içerir: Tenovir, lamivudin ve zidovudin gibi NRTI'ler ve nükleosid olmayan ters efavirenz ve nivrapiin gibi transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler). (Dünya Sağlık Örgütü, 2014)

Bu ilaçların kombinasyon halinde kullanılması viral enfeksiyonun azaltılmasına büyük ölçüde yardımcı olmuştur. HIV ile yaşayan birçok hasta var, ancak bunlar bir tedavi sağlamaz ve sıklıkla bir dizi yan etki eşlik eder. Bu nedenle birçok hasta aynı anda alternatif ilaçlar gibi diğer ilaçları almak, bir tedavi ile sonuçlanan veya getirilen olumsuz yan etkilere karşı koymak için kombinasyon kongre ilacı tarafından.

Daha önce bahsedildiği gibi, TB ve HIV Güney Afrika'da yaygın olarak görülen komorbiditelerdir. ve nüfusun büyük bir kısmı kronik ilaçlara bağımlıdır. Her iki bozukluğun tedavisi. Böylece bileşiklerle ilaç etkileşimi şansı alternatif ilaçlarda olduğu kadar konvansiyonel ilaçlarda da görülme olasılığı yüksektir.

Zidovudin oral yoldan verilir ve sadece reçete ile alınabilir.

### Hareket mekanizması

Zidovudin, virüsün DNA'sını seçici olarak inhibe ederek viral DNA replikasyonunu inhibe eder. ters transkriptaz, böylece viral replikasyonu durdurur. (Furman ve Barry, 1988). Bununla birlikte, bazılarında mitokondriyal DNA inhibisyonunun belirtileri de olmuştur. Dokular. (Dalakas ve diğerleri, 1990)

## Toksosite belirtileri

Önerilenden daha yüksek zidovudin dozları ciddi hepatotoksositeye neden olabilir.

Kalp ve iskelet kası hücresi miyopati anemisi, nötropeni.

## Özellikler

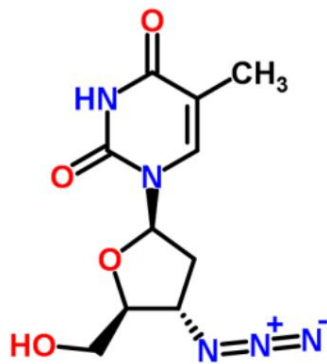
Moleküler kütle: 267,24 g/mol

IUPAC adı: 3'-Azido-2',3'-dideoksi-3,4-dihidrotimidin

Moleküler formül: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Günlük P: -0,53

LogD: -0,53 (pH7,4)



Moleküler yapı

23zidovudin (ChemSpider, 2014), Şekil

## LC-MS/MS analizi

analizi için LC-MS/MS yöntemi için koşullar ve parametreler

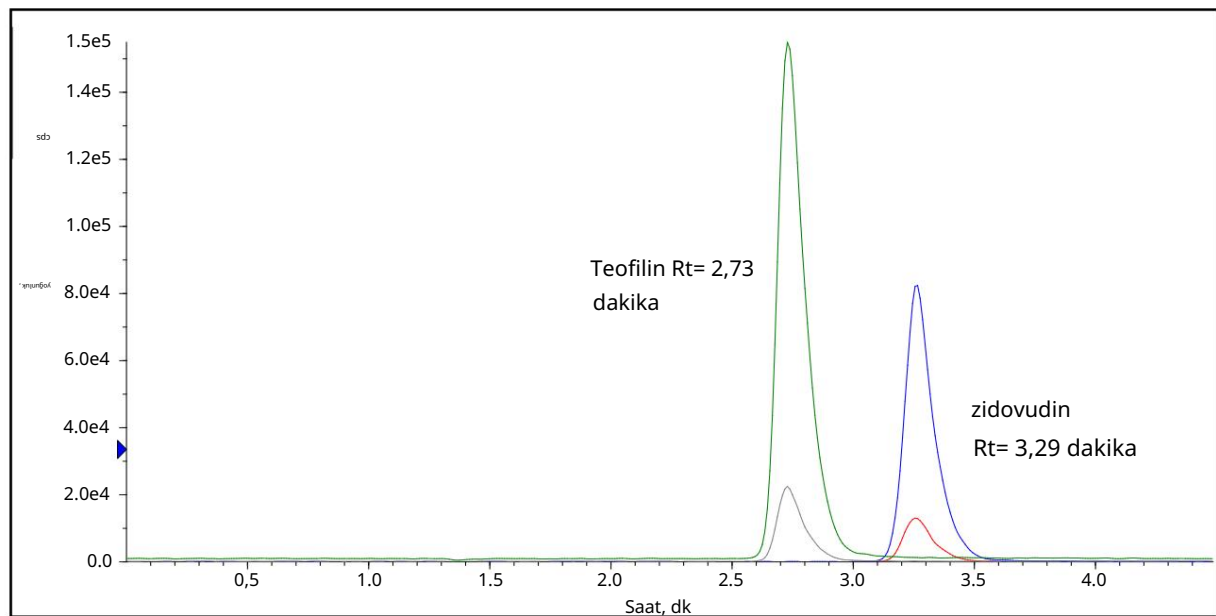
zidovudin aşığıdaki gibidir:

Zidovudin 31 için tablo HPLC koşulları.

Mobil aşama	A: %0,1 formik asit (FA) B: Metanol
Analitik sütun	Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) (Agilent)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	35° C
izokratik	0 - 4,5 dakika; %57 Bir

Tablo 32. Zidovudin için bileşim için özgü kütle spektrometresi koşulları

	zidovudin	Teofilin (IS)
İyonizasyon Modu	Pozitif	Pozitif
Öncü iyon	268.3	181.0
Ürün iyonları	127.2 110.0	124 96
Kümeleme Potansiyeli	35	85
	35	85
Çarpışma enerjisi	10	26
	45	26



Ters fazlı kromatografi zidovudin, alıkonma süresi 2,73 (IS) Şekil  
 kullanılarak toplam çalışma süresi minimum 4,5 dakikaya indirilmiştir. (Rt= 3,29 dakika) Bilinmeyenler olarak teofilin  
 öyleydi

#### Yöntem geçerliliği

Zidovudin için doğrularlığı kanıtlayan Tablo Kalibrasyon verileri.

Eğim	Tutmak	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )
8,54x10 <sup>-4</sup>	1.08x10 <sup>-4</sup>	0,9999

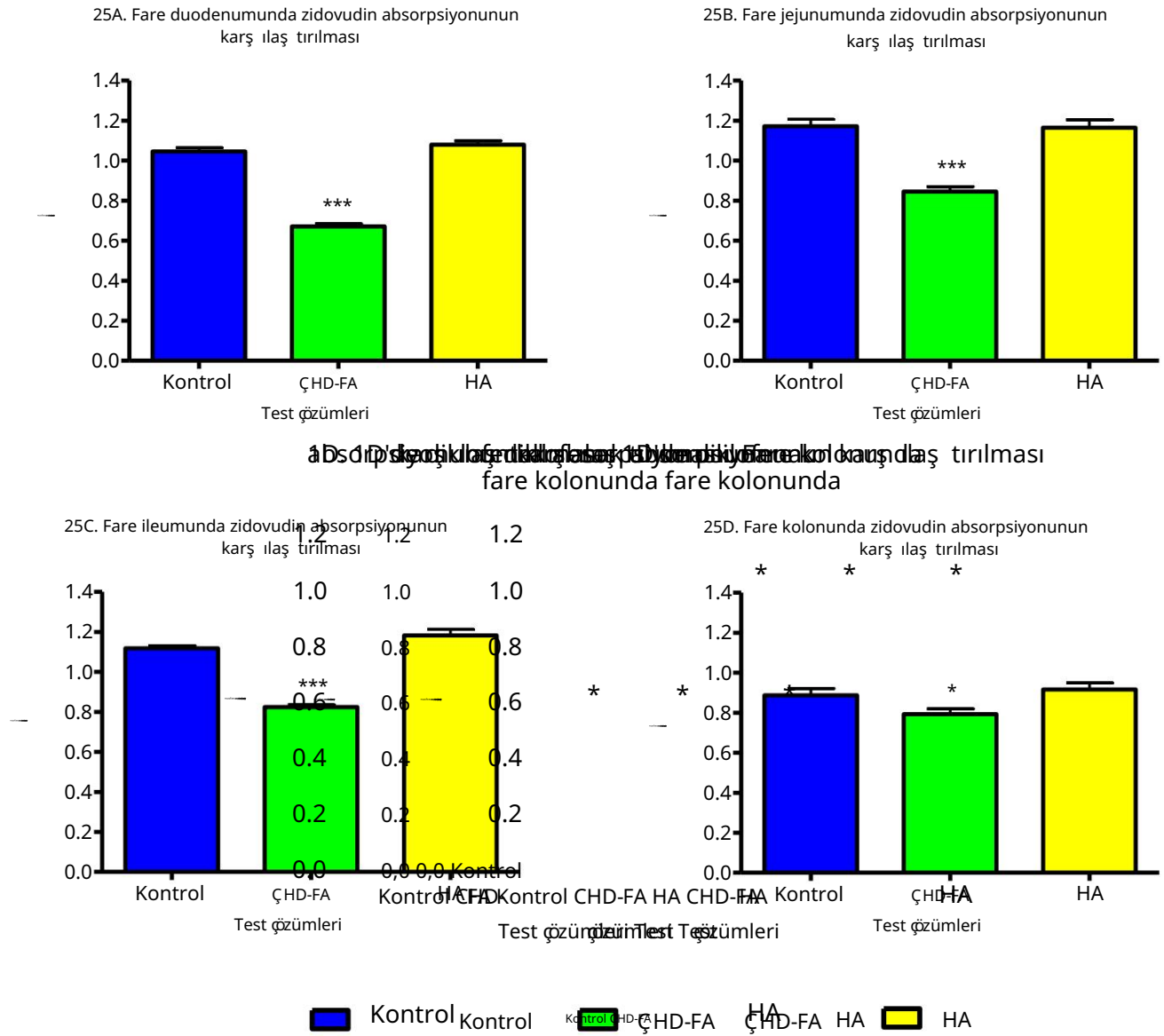
Tablo 34. Zidovudin için gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml)	gün içi (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Anlam konsantrasyon (ng/ml) ± SD	% Örneği	% Kesinlik	Anlam konsantrasyon (ng/ml)	% Örneği	% Kesinlik
25	25,5 ± 0,6	2.2	102.2	24,9 ± 0,8	3.4	99.8
50	51,4 ± 1,0	1.8	102.8	50,5 ± 0,6	1.3	100.9
125	121,6 ± 0,6	0,5	97.3	122,3 ± 1,8	1.5	97.9
250	251.0 ± 7.1	2.8	100.4	249,5 ± 5,4	2.1	99.8
500	495,2 ± 3,5	0.7	99.0	496,0 ± 2,8	0.6	99.2
1000	1006,6 ± 11,9 1,9		100.6	1006.0 ± 0.9	0.9	100.6

Gün içi ve günler arası kesinlik %0,5 ila %2,8 CV ve %0,6 ila %3,4 CV arasında değişmiş tir, sırasıyla.

Gün içi ve günler arası doğruluk %97,3 ila %102,8 ve %97,9 ila %100,9 aralığındaydı, sırasıyla.

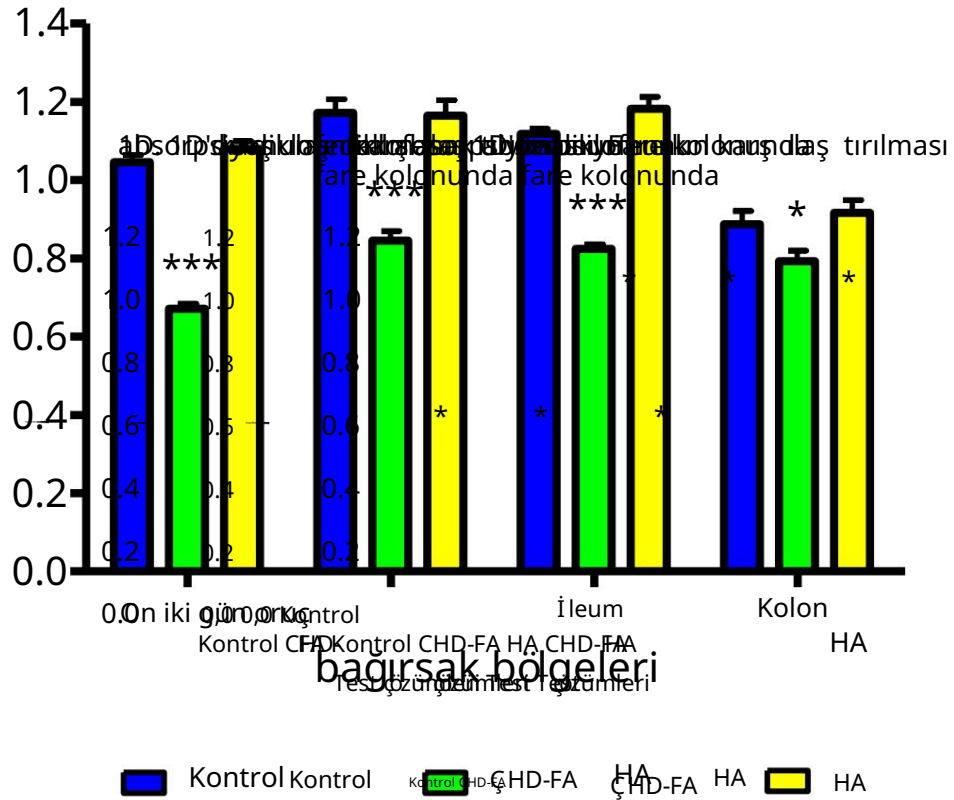




Figür AD: 25 Fare bağırsağının farklı bölgelerinde zidovudin absorpsiyonunun karşılaştırılması (25A: duodenum, 25B: jejunum, 25C: ileum ve 25D: kolon). Tek başına absorpsiyon ilacı (kontrol) için ilacın hem karbonhidrat türevi fulvik asidi (CHD-FA) hem de hümitik asit (HA) içinde emilimi. İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar tüm bölgelerde belirgindir (n = 3).

\* = <math>p < 0,05</math> \*\* = <math>p < 0,01</math> \*\*\* = <math>p < 0,001</math>

## 25E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde zidovudin absorpsiyonunun karşılaştırılması



Şekil 25E: Kombinasyon

ile ilgili karşılaştırma gösteren 25A-D grafikleri

ile ilgili zidovudin

kolonun farklı bölgelerinde emilim). Tek başına absorpsiyonun (kontrol) ile karşılaştırılması.

İlacın absorpsiyonunda nem karbonhidrat kaynaklı fulvik mevcudiyet

asit (CHD-FA) ve hümitik asit (HA).

İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar

tüm bölgelerde belirgindir, (n = 3).

\* = <math>p < 0,05</math>

\*\* = <math>p < 0,01</math>

\*\*\* = <math>p < 0,001</math>

Bağırsakların farklı bölgelerinde zidovudin absorpsiyonunun Tablo Karş ilaç tırması 35.

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Önemli	HA Önemli		
duodenum	%36	Evet	%3	HAYIR
oruç	%28	Evet	%1	HAYIR
İleum	%26	Evet	%6	HAYIR
Kolon	%11	Evet	%3	HAYIR

Tablo 40, vücudun farklı bölgelerinde zidovudin absorpsiyonunun karşı ilaç tırmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. artış veya azalma

absorpsiyonda görülen kontrol yüzdesi olarak rapor edildi.

Sadece KKH-FA varlığının toplamda değiş ikliklere yol açtığı ağıttır.

karşı ilaç tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen zidovudin miktarı

kontrol. Her iki hümkik madde de, emiliminde tutarlı ancak zıt eğilimler gösterdi.

GİS'in tüm bölgelerinde zidovudin.

CHD-FA varlığında zidovudin emilimi tüm GİS'lerde azalmış tır.

kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bölgeler. Azalmalar kolonda %11 ile

%36 duodenumda. Zidovudin emilimindeki değiş iklikler,

tüm bölgeler.

HA varlığında zidovudin absorpsiyonunun anlamlı olmadığı görülmüş tür.

kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bölgelerin herhangi birinde etkiler. İhmal edilebilir artış lar

en büyük artış ın görüldüğü duodenum, ileum ve kolonda görülmüş tür.

%6 ileumda. Jejunumda %1'lik bir azalma görüldü.

## 4.7 İlaçlar: Birleş tirilmiş sonuçözeti

Tablo 36. Bağırsağın farklı bölgelerinde ilaçemiliminin özeti

Diklofenak				
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%30	Evet	%32	Evet
oruç	%5	HAYIR	%13	Evet
İleum	%72	Evet	%46	Evet
Kolon	%15	HAYIR	%41	HAYIR
Penisilin V				
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%3	HAYIR	%28	Evet
oruç	%14	HAYIR	%22	Evet
İleum	%11	Evet	%24	Evet
Kolon	%2	HAYIR	%23	Evet
varfarin				
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%48	Evet	%24	Evet
oruç	%40	Evet	%21	Evet
İleum	%40	Evet	%9	HAYIR
Kolon	%43	Evet	%10	Evet
rifampisin				
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%53	Evet	%10	HAYIR
oruç	%62	Evet	%34	Evet
İleum	%62	Evet	%43	Evet
Kolon	%50	Evet	%1	HAYIR
Valsartan				
Bağırsak Bölgesi	KKH-FA	Anlamli HA	Anlamli	
duodenum	%27	Evet	%32	%24
oruç	%7	HAYIR	%53	%22
İleum	%10	Evet	%10	HAYIR
Kolon	%11	Evet	%11	Evet
zidovudin				
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%36	Evet	%3	HAYIR
oruç	%28	Evet	%1	HAYIR
İleum	%26	Evet	%6	HAYIR
Kolon	%11	Evet	%3	HAYIR

#### 4.8 Tartış ma

Bir dizi akut hastalığın tedavisi ve önlenmesi için tıbbi ilaçlar gereklidir. ve kronik hastalıklar. Bir ilacın etkili olabilmesi için bu ilaçların doğru dozda verilmesi hayati önem taşımaktadır. vücutta tam etkinliğini elde etmek için terapötik eş iğe ulaşmak mümkün olan en az yan etkiyi ortaya çıkarmak. Bir ilacın terapötik indeksi, terapötik olan bir ilacın dozu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek anlamına gelir ve toksik yan etkilere neden olan doz. İlaç miktarındaki değişiklikler özellikle küçük bir etkiye sahip ilaçlar söz konusu olduğunda, sistemik dolaşımın ulaşan terapötik indeks, ilaç etkisinde önemli değişikliklere neden olabilir; sub-terapötik veya toksik etkide.

Bu çalışmada, KKH varlığında test ilaçlarının alımındaki değişiklikler GİS'in farklı bölgelerindeki FA veya HA değerlendirildi. İlaç seşmi Güney Afrikalı erişkinlerde yaygın olarak uygulanan ilaçlara dayanılarak yapılmıştır. nüfus. Çoğu durumda, her iki Hüyük Maddenin de emiliminde değişiklikler ortaya çıkardığı görülmüştür. ilaçlar ve bu, fare bağırsağının tüm bölgelerinde gözlemlendi. Bazı ilaçlar bağırsağın dört bölgesinin hepsinde emilimde tutarlı değişiklikler gösterdi HS içermeyen bir kontrolle karşılaştırıldığında, diğerleri tutarlı bir eğilim göstermedi. bağırsak uzunluğu boyunca emilimdeki değişiklikler.

KKH-FA varlığında ilaçların emiliminde görülen değişiklikler ve HA ilişkili nedenlere bağlı olabilir. bağlanması olasılığı mevcuttur. İlaç HS kompleksi oluşturmak için hüyük maddelere ilacın alımı üzerinde bir etkisi vardır. ilaç Bu etki, farklı ilaçların potansiyel bağlanma afinitesine bağlı olabilir. alımı etkileyen hüyük maddelere; veya ilaçları fizikokimyasal değişiklikler olarak özellikler. İlaçlardaki değişikliklerden LogP'deki bir değişiklik sorumlu olabilir bağırsak zarında farklı bir taşıma mekanizmasının olduğu düşünülmektedir kullanıldı. Bu değişiklik az ya da çok uygun bir taşıma mekanizmasına yol açabilir. kullanılması emilimde artışlara veya azalmalara yol açar.

Ayrıca, kompleks oluş umu, ilaçHS kompleksinin çok fazla olmasına neden olabilir. ücretsiz tarafından kullanılan geleneksel yollarla bağırsak zarını geçmek için büyük ilaç Çözeltide bağlanmamış CHD-FA ve HA moleküllerinin varlığı, ayrıca taş ıma mekanizmalarıyla doğrudan etkileş ime girerek doygunluğa neden olur ve ilaçılımının inhibisyonu.

CHD-FA ve HA varlığında her bir ilacın absorpsiyonu üzerindeki etkiler ş unlardır: aş ağıda daha ayrıntılı olarak tartış ılmış tır.

#### Diklofenak

Diklofenak, çeş itli akut hastalıkların tedavisi için yaygın olarak kullanılan bir NSAID'dir. enflamatuar veya ağrılı bozuklukların yanı sıra osteoartrit gibi kronik bozukluklar ve romatoid artrit. Ağrıya karşı geniş etki yelpazesi nedeniyle ve inflamasyonda diklofenak içeren ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. nüfus. Diğerlerinin yanı sıra aş ağıdakilerde aktif olarak bulunabilir Güney Afrika'daki ilaçlar: Cataflam, Dicloflam, Veltex ve Voltaren. HA formülasyonların anti-enflamatuar özelliklere sahip olduğu ve güvenli olduğu iddia edilmektedir. Bu maddeleri takviye etmek için ideal kılan yan etkileri yoktur. birkaçkuyuya sahip geleneksel anti-enflamatuar ilaçların uygulanması bazı ciddi GIT, cilt ve CNS etkileri dahil olmak üzere bilinen olumsuz yan etkiler.

Diklofenak zayıf asidik ( $pK_a=4$ ), lipofilik ( $\text{Log}P=4.06$ ) bir ilaçtır. pH 7.4'te ( $\text{Log}D=0.95$ ), ilaçdaha hidrofilik hale gelir ancak yine de lipofilik özelliğini korur. eğilimler. Lipofilik yapısından dolayı, serbest ilacın kullanılması muhtemeldir. bağırsak zarını geçmek için transselüler taş ıma.

Her iki hümkik maddenin varlığında diklofenak absorpsiyonundaki önemli değiş iklikler duodenumda azalma, ileumda ise artma olarak görülür. olarak değiş iklikler segmentler boyunca tutarlı değildi, büyük olasılıkla ilacın ve hümkik maddelerin bağlanma afinitesinden veya fizikokimyasal karmaş ıklığın getirdiği değiş iklikler. Absorpsiyondaki bu önemli değiş iklikler bununla birlikte, belirli bir maddenin engellenmiş veya yardımcı taş ınmasından kaynaklanabilir.

serbest hümkik maddeler tarafından farklı anatomik bölümlerde taş ıma mekanizması kendileri.

Bu nedenle, aş ığıdakileri içeren geleneksel ilaçların eş zamanlı olarak alınması:

Bu hümkik maddelerden herhangi birini içeren alternatif ilaçlarla birlikte diklofenak neden olabilir diklofenak alımındaki değiş ikliklerde terapötik etki eksikliğine veya advers ağrı veya enflamatuar rahatsızlıklardan muzdarip hastalarda yan etkiler. Gibi diklofenak içeren ilaçlar reçetesiz, ürün etiketlerinde ücretsiz olarak satılmaktadır. HS ile ilaç etkileş im potansiyeline iliş kin uyarılar göstermelidir.

#### Penisilin V

Penisilin V, hafif ila orta ş iddetle tedavi için kullanılan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. enfeksiyonlar ve yaygın gram pozitiflerle savaş mak için tercih edilen ilaçlardan biridir.

bakteriler. Diğerlerinin yanı sıra, aş ığıdakilerin aktif farmasötik bileş enidir:

Güney Afrika'da bulunan ilaçlar: Oracillin VK, Novo-VK, Len VK ve V

Çil-K. Hem FA hem de HA formülasyonları bağış ıklık tepkilerini iyileş tirdiğini iddia ettiğinden, inancına göre geleneksel antimikrobiyal ilaçlarla birlikte alınması muhtemeldir.

kalıcı enfeksiyonların ortadan kaldırılmasına yardımcı olabileceğini söyledi.

Penisilin V asidik ( $pK_a=2.79$ ), fakat nispeten lipofilik bir ilaçtır ( $\text{Log}P=1.88$ ). -de

pH 7.4, penisilin V biraz daha hidrofilik hale gelir ( $\text{Log}D=-1.85$ ). Böylece,

sıkı bağlantılardan geçen paraselüler taş ıma en muhtemel olacaktır.

Bu deneyde ilaç için taş ıma mekanizmaları.

Absorpsiyonda önemli düş üş lerde sürekli bir eğilim,

sadece HA varlığında bağırsak. Absorpsiyondaki bu tutarlı azalma,

boyutuna göre taş ıma mekanizmasının engellenmiş taş ınmasına bağlı olabilir.

serbest HA molekülleri tarafından oluş an veya doygunluk nedeniyle oluş an kompleks.

HA sonuçlarına kıyasla CHD-FA sonuçlarında görülen trend eksikliği,

CHD-FA ve HA arasındaki yapı farkından dolayı. Penisilin V olabilir

iki HS için farklı bir bağlanma afinitesi sergiler, aş ığı yukarı kompleksler oluş turur

her biri ile kolayca. Alternatif olarak, serbest CHD-FA doymayabilir ve penisilin V alımında yer alan taş ıma mekanizmaları aynı ölçüde ücretsiz HA olarak.

Penisilin V içeren geleneksel ilaçların aynı anda alınması Bu hümkik maddeleri, özellikle HA'yı içeren alternatif ilaçlar, penisilin V alımında azalmaya yol açarak terapötik etkinin olmamasına neden olur. antibiyotik. Bu, enfeksiyonun yayılmasını ve olası bakteriler tarafından antibiyotik direncinin geliş tirilmesi. Bunu reçete ettikten sonra antibiyotik, sağlık uzmanları eş zamanlı kullanımına karşı tavsiyede bulunmalıdır. HA içeren tıbbi müstahzarlarla antibiyotik.

#### varfarin

Varfarin, kumarin sınıfı bileş iklere aittir ve yaygın olarak yoluyla leke pıhtı oluş umunu engellemek için bir antikoagülan olarak uygulanır kandaki çes itli pıhtılaş ma faktörlerinin inhibisyonu. Aktif olarak bulunabilir. diğerlerinin yanı sıra, Güney'de aş ağıdaki ilaçlardaki farmasötik bileş en Afrika: Cipla-Warfarin ve Lennon-Warfarin. Warfarin çok dar terapötik indeks ve uzun bir eliminasyon yarısına bağlı yüksek bir protein bağlanması Bu nedenle kandaki konsantrasyonların yakından izlenmesi gerekir. seviyeleri sınırlı bir konsantrasyon aralığında tutun. hafif artış lar Varfarinin plazma konsantrasyonu içkanamaya neden olabilirken, azalmalar, pıhtılaş ma önleyici aktivitenin eksikliğine yol açarak, pıhtılaş ma riskini artırabilir. tromboembolizm. Birçok yaş lı hasta ve ameliyattan iyileş en hastalar potansiyel tromboembolizmi önlemek için varfarin ile kronik olarak dozlanmış tır. Bunlar Aynı hastalar, iddia edilen nedenler nedeniyle genellikle FA veya HA formülasyonlarını kendi kendine uygular. yara iyileş tirme özellikleri ve iyileş meyi artıran bağış ıklık modüle edici etkiler Ameliyattan sonra ve genel bir esenlik hissini teş vik edin.

Varfarin zayıf asidik ( $pK_a=5.08$ ), lipofilik ( $\text{Log}P=3.42$ ) bir ilaçtır. pH 7.4'te varfarinin lipofilikliği azalır ( $\text{Log}D=0.61$ ). Transselüler taş ıma yoluyla Bağırsak zarı, bu deneyde en olası taş ıma yoludur.



Absorpsiyonda önemli düş üş lerde sürekli bir eğilim, hem CHD-FA hem de HA varlığında bağırsak. Penisilin V'e benzer ş ekilde, bunlar Emilimdeki düş üş ler, sorumlu kiş inin engellenmiş faaliyetinden kaynaklanabilir. ya oluş an kompleksin boyutuna göre ya da nedeniyle taş ıma mekanizmaları serbest CHD-FA ve HA molekülleri ile doygunluk. KKH-FA'nın daha fazla olduğu görüldü. Muhtemelen farklılıktan dolayı varfarin absorpsiyonu üzerinde HA'dan önemli etki iki hümkik madde için bağlanma afinitesinde, kompleksleri aş ağı yukarı/az kolaylıkla oluş turur.

Varfarinin dar terapötik indeksi nedeniyle, bunun emiliminde azalmalar terapötik baş arısızlıkla sonuçlanma olasılığı çok yüksektir. Varfarinin terapötik baş arısızlığının, tedavi gören hastalar üzerinde ciddi etkileri olacaktır. antikoagülasyon tedavisi. Böylece hem sağlık profesyonelleri hem de hastalar varfarin ve formülasyonların eş zamanlı alımının bu HS'leri içeren içeriklerden kesinlikle kaçınılmalıdır.

### rifampisin

Rifampisin, öncelikle TB enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan bir antibiyotiktir. nedeniyle Tüberküloz ilaçlarına karşı direncin ortaya çıkması tek baş ına uygulandığında uygulanır. diğer üçilağa kombinasyon halinde: izoniazid, etambutol ve pirazinamid, TB için birinci basamak tedaviyi oluş turmak için. Kombinasyon tedavisi kullanılır yaklaşık 6 aylık bir süre boyunca TB ile enfekte hastalar tarafından kronik olarak (Dünya Sağlık Örgütü, 2010).

Güney Afrika'da, nüfusun büyük bir kısmı devlet tarafından sağlanan Tüberküloz tedavisi için kronik konvansiyonel ilaç Ancak bunlardan pek çoğu hastalar ayrıca bitkisel veya bitkisel ilaçların kullanımını teş vik eden güçlü kültürel inançları takip eder. Bu ve diğer durumları tedavi etmek için alternatif ilaçlar. Ayrıca, nedeniyle her kombinasyonda alınan çok sayıda ilaç bir dizi olumsuz yan etki yaygın olarak deneyimlidir. getirdiği bu olumsuz yan etkilere karşı koyma ihtiyacı geleneksel tedavi ile birlikte eş zamanlı kullanımını daha da teş vik eder.

yan etkileri gidermeyi veya iyileş tirmeyi amaçlayan alternatif ilaçlar tedavi sonucu.

Bu bileş ik, lipofilik maddenin ne kadar büyük olduğunu değerlendirmek için bir model bileş ik olarak seçilmiş tir. molekül, iki H<sub>2</sub>S ile olası kompleksleş meden etkilenecektir. daha büyük Moleküller daha fonksiyonel gruplara ve artan yüzey alanına sahiptir. diğer bileş iklerle etkileş im ve bağlanma. Bunun doğrudan etkisi olabilir kompleksteki bileş iklerin bağlanma afinitesi.

Rifampisin zayıf bazik (pKa= 7.53), nispeten polar olmayan (LogP= 1.09) bir ilaçtır. pH 7.4'te, ilaca göre rifampisin LogD'sinin -1.43 olduğu tahmin edilmektedir. ChemSpider'da görüntülenen belirli değerler (ChemSpider, 2014). Bu değer önerir pH 7.4'te ilacın lipofilikliği azalır ve hidrofilik hale gelir. doğa. Bununla birlikte, rifampisin beyin omurilik sıvısında kolaylıkla dağıldığı bilinmektedir. kan beyin bariyerini ve plasentayı geçer ve büyük ölçüde dış kıyla atılır, ilaçların lipofilik doğasını doğrulayan. aracılığıyla elde edilen LogD değerleri ChemSpider hesaplanan değerlerdir ve deneysel olarak elde edilmez. sahip önceki bir çalış mada rifampisin için elde edilen tahmini LogD verilerinin bir yazılım paketi kullanmak, deneysel olarak elde edilen değerlerden önemli ölçüde farklıydı (Mariappan et al., 2007). Geniş bir pH aralığında yazılım tarafından tahmin edilen değerler gösterdi negatif değerler olarak (hidrofilik eğilimleri gösterir), oysa deneysel değerler pozitif (lipofilik eğilimleri gösterir). Böylece daha olasıdır rifampisin, deneyin pH 7.4 ortamında lipofilikliğini korur ve bağırsakları geçmek için transselüler taş ıma mekanizmalarını kullanır. zar.

Rifampisin absorpsiyonundaki azalmalar, tüm HS'lerin varlığında görüldü. kontrol solüsyonu ile karşı ılaş tırıldığında bağırsağın bölgeleri. azalmalar emilim, sorumlu taş ımanın engellenmiş faaliyetinden kaynaklanabilir oluş an kompleksin boyutu veya serbest doygunluk nedeniyle mekanizmalar CHD-FA ve HA molekülleri. Daha büyük olanın potansiyel olarak daha güçlü bir bağlanma afinitesi ilaçmolekülünün hümkik maddelere bağlanması, daha yüksek miktarda rifampisin ilacı ile sonuçlanabilir

Bağırsak boyunca taşınmasını takiben molekülün kompleks halinde kalması zar. Böylece azalmış bir serbest rifampisin konsantrasyonu mevcut olacaktır. vücutta terapötik kullanım için plazmada. Varfarin sonuçlarına benzer şekilde, CHD-FA'nın absorpsiyon üzerinde HA'dan daha anlamlı bir etkiye sahip olduğu görüldü, muhtemelen iki hümkik madde için bağlanma afinitesindeki farklılıktan dolayı, az/çok kolayca kompleksler oluş turmak.

Absorpsiyondaki büyük düşüşlerin neden olma olasılığı çok yüksektir. kombine tüberkülozu tehlikeye atabilecek rifampisinin terapötik baş arısızlığı Tedavi rejimi. Ayrıca tedavinin baş arısızlıkla sonuçlanabilmesi tedavide kullanılan diğer antimikobakteriyellere karşı direnç geliş imi rejim, daha dirençli TB suş larına yol açar. Bu nedenle tavsiye edilir rifampisin ve bu hümkik maddeleri içeren ilaçların birlikte alınması kesinlikle kaçınılır.

### Valsartan

Valsartan, bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir anjiyotensin reseptör blokeridir (ARB). hipertansiyon, miyokard enfarktüsü dahil olmak üzere kalp ile ilgili bir dizi hastalık, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği. Aktif olarak bulunabilir. diğerlerinin yanı sıra, Güney'de aş ağıdaki ilaçlardaki farmasötik bileş en Afrika: Diovan, Exforge, Tareg ve Zomevek.

Valsartan zayıf asidik ( $pK_a=4.37$ ), polar olmayan bir ilaçtır ( $\text{LogP}=4.47$ ). pH 7.4'te, ChemSpider'da (ChemSpider, 2014) bulunan ilaca özgü değerlere göre valsartanın lipofilikte ( $\text{LogD}=0.01$ ) önemli ölçüde azaldığı görülmektedir. Yutulmuş valsartan molekülleri bu nedenle büyük olasılıkla transselüler yoluyla taşınacaktır. Bu deneyde bağırsak zarından geçen yol.

Valsartan absorpsiyonundaki değişiklikler, her iki hümkik maddenin varlığında hepsinde görüldü. kontrol ile karşılaştırıldığında bağırsağın bölgeleri. tutarlı olmasına rağmen Absorpsiyon değişiklikleri dört bölgenin hepsinde gözlenmedi, dört bölgenin üçünde Her iki hümkik madde durumunda bölgeler, absorpsiyonda tutarlı artış lar gösterdi. olarak

değiş iklikler segmentler boyunca tutarlı değildi, büyük olasılıkla ilacın ve hümkik maddelerin bağlanma afinitesinden veya fizikokimyasal kompleksleşmeye bağlı olarak değişir. Valsartan zayıf bir biyoyararlanıma sahiptir ancak çok büyüktür. terapötik indeks, yani biyoyararlanımdaki oldukça büyük artış lar muhtemelen belirgin bir klinik etki göstermez. Absorpsiyondaki değiş iklikler etkilerden kaynaklanıyor olabilir. serbest hümkik maddeler tarafından farklı anatomik bölümlerde taş ıma mekanizması üzerinde kendileri.

Valsartan içeren geleneksel ilaçların aynı anda alınması

Bu hümkik maddeleri içeren alternatif ilaçların

emilen miktarlar, bu sayede dört segmentten üçü artış gösterdi

emilim. Bu artan alım, aş ağıdakilere bağlı olarak klinik sonucu iyileş tirebilir:

hastalarda geliş tirilmiş etkiler sağlayan artan biyoyararlanım. Ancak, sağlık

profesyoneller valsartan alan hastalara reçete ederken dikkatli olmalıdırlar.

HS dahil olma olasılığı olan geleneksel olmayan ilaçlar.

#### zidovudin

TB'ye benzer şekilde, HIV/AIDS enfeksiyonları Güney Afrika'da yaygındır ve

ilaçların bir kombinasyonu kullanılarak tedavi. Tedavi rejimleri aş ağıdakilerden oluş ur:

nükleosid ters transkriptaz inhibitörlerinin (NRTI'ler) ve olmayanların kombinasyonu

nükleosit ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler). Her iki ilaçsınıfı da inhibe eder

sırasında farklı mekanizmalar aracılığıyla virüsün DNA replikasyonu

çöğaltma iş lemi. Zidovudin, genellikle diğer NRTI'lerle kombine edilmiş bir NRTI'dir.

ve HIV/AIDS enfeksiyonlarının birinci basamak tedavisinde NNRTI'ler.

TB enfeksiyonlarına benzer şekilde, Güney Afrika nüfusunun büyük bir kısmı

HIV tedavisi için devlet tarafından sağlanan kronik konvansiyonel ilaçlar.

Ayrıca, bu hastaların birçoğu aynı zamanda teş vik eden kültürel inançları da takip etmektedir.

tedaviye yardımcı olmak veya karşı koymak için bitkisel veya alternatif ilaçların kullanılması

tedavi kombinasyonunun yan etkileri.

Zidovudin bazik ( $pK_a=9.96$ ), polar bir ilaçtır ( $\text{Log}P= -0.53$ ). pH 7.4'te, zidovudinin hidrofiliğinin aynı kaldığı görülmektedir ( $\text{Log}D= -0.53$ ). bu yüzden zidovudinin bağırsak zarından taşınması muhtemeldir. Bu deneyde parasetamol yol.

Absorpsiyonda önemli düşüşlerde sürekli bir eğilim, sadece CHD-FA varlığında bağırsak. Absorpsiyondaki bu tutarlı azalma asidik CHD-FA ile kompleks oluşurma veya engellenmiş taşınma nedeniyle olabilir. oluşumun kompleksin boyutu veya doyumluk nedeniyle taşınma mekanizması Serbest HA molekülleri tarafından. HA varlığında elde edilen sonuçlar çok yakın kontrol sonuçlarını yansıttı ve bu nedenle hiçbir değişiklik gözlenmedi.

CHD-FA sonuçlarına kıyasla HA sonuçlarında görülen trend eksikliği, iki hümkik asit arasındaki asitlik veya yapı farkından dolayı. Benzer şekilde penisilin V, Zidovudin ayrıca iki HS için farklı bir bağlanma afinitesi gösterebilir, her biri ile az/çok kolaylıkla kompleksler oluşturmak. Alternatif olarak, ücretsiz HA olmayabilir alımında yer alan taşınma mekanizmalarını doyurur ve inhibe eder. zidovudin, serbest CHD-FA ile aynı ölçüde.

HIV içeren geleneksel ilaç rejimlerinin eş zamanlı alımı içeren alternatif KKH-FA ilaçları ile birlikte zidovudin muhtemelen emilen ilaç miktarı üzerinde azalmış bir etkiye sahiptir ve sonuçlanabilir tedavi başarısızlığı Bu nitelikteki tedavi başarısızlığı aşığıdakilere katkıda bulunabilir: ilaç kombinasyonuna ve sağlık hizmetlerine karşı direnç gelişimi profesyoneller, hastaların CHD-FA kullanıp kullanmadığının farkında olmalıdır kronik HIV tedavisi reçete etmeden önce içeren ilaçlar. Tersine, HA varlığının zidovudin üzerinde herhangi bir anlamlı etkisi yok gibi görünmektedir. alımı, bu nedenle eş zamanlı yutulmasından kesinlikle kaçınılması gerekmeyecektir. Olması gerekiyor birkaç hümkik madde içeren ürünün özel olarak pazarlandığına dikkat edilmelidir. HIV ile enfekte hastalar.

### Absorpsiyon değış ikliklerindeki eğilimler

Fare bağırsağının ayrı bölgelerinin biraz farklı olduğu bilinmektedir. anatomi ve mevcut taş ıyıcı tiplerinde. Bunun üzerinde etkisi vardır yutulmuş bileş iklerin alımı ve bazı ilaçların daha iyi görünmesine neden olur Belirli bir bağırsak bölgesinde emilim. Böylece varlığı mümkündür HS, spesifik histoloji ile olumlu/olumsuz etkileş ime girebilir ve her bağırsak bölgesinin fizyolojisi, böylece tutarlı bir geliş me/ o bölgede absorpsiyonun inhibisyonu.

Tutarlı bir geliş tirme/inhibisyon, ücretsiz varlığıyla sağlanabilir. H<sub>2</sub>S moleküllerinin kendileri, belirli durumlarda taş ıma mekanizmalarını doğrudan etkiler. GIT bölgeleri. Ayrıca, fizikokimyasal özelliklerdeki değış iklikler nedeniyle İlaçHS kompleksinin oluş umundan sonra ilaçların belirli fizikokimyasal değış iklikler belirli bir bölgenin lehine olacak/olmayacak.

Tablo 42, fare bağırsağının en büyük bağırsak bölgesini gösterir. her test ilacı için CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyondaki değış iklik.

Her iki HS'nin mevcudiyetinde, belirli bir bölgenin sürekli olarak tercih edildi / tercih edilmedi. Her biri için en büyük değış im bölgesi ilacın duodenum, jejunum ve ileum arasında değış tiği görüldü. Kolon yapar herhangi biri için en büyük değış ikliği gösteren bir bölge olarak tabloda görünmez. ilaçlar. Bu sonuç beklenmeyen bir durum değildir, çünkü kolon esas olarak ilaçmoleküllerinin alımından ziyade su ve elektrolitlerin alımıdır.

Görülen absorpsiyon değış ikliklerinin doğrudan bir iliş kisi olup olmadığını değerlendirmek için ilaçların ana fizikokimyasal özelliklerinden herhangi birine, ilaçları farklı fizikokimyasal parametrelere göre sıralayan çeş itli tablolar (Tablo 43-46)

Tasarlandı. Her tablo, ilaçları aş ağıdakilere göre artan değerlerde sıralar: moleküler ağırlıkları (Tablo 43), LogP (Tablo 44), LogD (Tablo 45) ve pKa (Tablo 46) değerleri. Benzer özelliklere sahip ilaçların olması beklenir.

hümik maddeler ile benzer bir şekilde etkileşime girer ve absorpsiyonda benzer eğilimler gösterir. değişiklikler.

Tablo 37. Varlığında emilimde en büyük değişikliği gösteren bağırsak bölgesi CHD-FA ve HA

İlaç	bağırsak segmenti en büyük değişikliği gösteren (CHD-FA)	bağırsak segmenti en büyük değişikliği gösteren (HA)
Diklofenak	İleum	İleum
Penisilin V	oruç	duodenum
varfarin	duodenum	duodenum
rifampisin	jejunum/ileum	İleum
Valsartan	oruç	oruç
zidovudin	duodenum	İleum

Tablo 38. İlaç artan moleküler kütleyle göre sıralanmış tır 38. İla

İlaç	Absorpsiyon üzerindeki etkisi KKH-FA varlığı	Absorpsiyon üzerindeki etkisi HA'nın varlığı
zidovudin (267,24 gr/mol)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri	Önemli bir değişiklik yok
Diklofenak (296,15 gr/mol)	Tutarlı değişiklik yok	Tutarlı değişiklik yok
varfarin (308,33 gr/mol)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri
Penisilin V (350,39 gr/mol)	Şunun için tutarlı değişiklik yok: tüm bölgeleri	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri
Valsartan (435,52 gr/mol)	Tutarlı değişiklik yok	Tutarlı değişiklik yok
Rifampisin (822.94 g/mol)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri	Hepsinde sürekli düşüş bölgeleri

Tablo 39. Artan LogP'ye göre sıralanan ilaçlar

İlaç	Absorpsiyon üzerindeki etkisi KKH-FA varlığı	Absorpsiyon üzerindeki etkisi HA'nın varlığı
zidovudin (GünlükP -0,53)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Önemli bir değişim yok
rifampisin (GünlükP 1.09)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
Penisilin V (GünlükS 1.88)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
varfarin (GünlükS 3.42)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
Diklofenak (GünlükP 4.06)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca
Valsartan (GünlükS 4.74)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca

Tablo 40. Artan LogD'ye göre sıralanan ilaçlar (pH 7.4)

İlaç	Absorpsiyon üzerindeki etkisi KKH-FA varlığı	Absorpsiyon üzerindeki etkisi HA'nın varlığı
Penisilin V (GünlükD -1.85)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
Rifampisin (LogD -1.43)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
zidovudin (LogD -0,53)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Önemli bir değişim yok
Valsartan (LogD 0.01)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca
varfarin (GünlükD 0.61)	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler	Hepsinde sürekli düşüş bölgeler
Diklofenak (GünlükD 0.95)	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca	Tutarlı değişim yok bölgeler boyunca



Tablo 1 İlaçlar artan pKa 41'e göre sıralandı.

İlaç	Absorpsiyon üzerindeki etkisi KKH-FA varlığı	Absorpsiyon üzerindeki etkisi HA'nın varlığı
Penisilin V (pKa 2.79)	Tutarlı değiş iklik yok bölgeler boyunca	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler
Diklofenak (pKa 4.00)	Tutarlı değiş iklik yok bölgeler boyunca	Tutarlı değiş iklik yok bölgeler boyunca
Valsartan (pKa 4.37)	Tutarlı değiş iklik yok bölgeler boyunca	Tutarlı değiş iklik yok bölgeler boyunca
varfarin (pKa 5.08)	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler
Rifampisin (pKa 7.53)	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler
zidovudin (pKa 9.96)	Hepsinde sürekli düş üş bölgeler	Önemli bir değiş iklik yok

Tablo 43, artan moleküler ağırlığa göre sıralanmış test ilaçlarını ve

CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyon üzerindeki etkisi. İlaçmolekül kütleleri

Bu çalışmada kullanılan 200 g/mol ile 900 g/mol arasında değiş mektedir. Daha büyük kitle ilaçları

H<sub>2</sub>S'ye bağlanmak için daha büyük bir yüzey alanına sahiptir, bu nedenle olması beklenir

daha büyük ilaçların hümk maddelere bağlanma afinitesi, hümk maddelerinkinden daha büyük olacaktır.

daha küçük ilaçlar ve alımda bir eğilim gözlemlenecektir. Alternatif olarak, bir kez

daha büyük ilaçmolekülleri H<sub>2</sub>S'ye bağlanırsa, ortaya çıkan ilaçHS kompleksi

taş ımanın çoğu yoluyla bağırsak zarını geçemeyecek kadar büyük olmak

mekanizmalar ve azalan absorpsiyon eğilimi gözlemlenecektir.

artan moleküler kütle.

Tablo 43'teki sonuçlar, ilacın boyutu arasında açık bir iliş ki olmadığını göstermektedir.

ve H<sub>2</sub>S'lerden herhangi birinin varlığında absorpsiyondaki değiş imi, ş unu gösterir:

Moleküler kütle, ilaçHS'nin taş ınması üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir.

bağırsak zarı boyunca karmaş ıktır ve tahmin aracı olarak kullanılamaz  
diğer ilaçları kullanarak absorpsiyon eğilimlerini tahmin edin.

Tablo 44, artan LogP değerlerine göre sıralanmış ilaçları ve  
CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyon. Kullanılan ilaçların LogP değerleri  
bu çalış ma -0,53 ile 4,74 arasında değiş mektedir. Ancak bu değerler hesaplanmış tır.  
ChemSpider'dan alınan değerler ve gerçek değerlerden biraz farklı olabilir  
deneysel prosedürler sırasında elde edilmiş tir. Bu tartış manın amacı doğrultusunda,  
hesaplanan değerler kullanılmış tır.

Sıfırdan küçük bir LogP, ilacın daha fazla hidrofilik eğilime sahip olduğunu gösterir,  
sıfırdan büyük bir LogP, lipofilik eğilimleri gösterirken. LogP  
bir ilaçözünürlüğünü ve aynı zamanda kullanılan taşı ma mekanizması tipini yönetir.  
bağırsak zarını geçer.

Tablo 44'teki sonuçlar hesaplanan LogP ile net bir iliş ki göstermemektedir.  
ilacın ve hümitik maddelerin herhangi birinin varlığında absorpsiyondaki değiş iklik,  
hesaplanan LogP'nin nakliye üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı  
İlaçHS kompleksi bağırsak zarından geçer ve ilaç olarak kullanılamaz.  
diğer ilaçları kullanarak absorpsiyon eğilimlerini tahmin etmek için tahmin aracı.

Tablo 45, artan LogD değerlerine göre sıralanmış ilaçları ve  
CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyon. LogD, polaritesini temsil eder  
ilaçbelirli bir pH'ta. Bu çalış mada LogD, bir pH değerinde ilaçpolaritesini temsil eder.  
7,4, tahlillerde kullanılan KRB'nin pH değeridir.

LogP değerlerine benzer şekilde, bu çalış mada kullanılan ilaçların LogD değerleri de  
hesaplanan değerler ChemSpider'dan alınmış tır ve -1,85 ile 0,95 arasında değiş mektedir.  
Çıkarılan LogD değerlerinin LogP değerleriyle karşı laştırılması, her bir  
pH 7.4 olan deney ortamında ilaçlar daha az lipofilik hale geldi.

Tablo 45'teki sonuçlar, hesaplanan LogD ile  
ilaçve hümitik maddelerden herhangi birinin varlığında absorpsiyondaki değiş iklik;  
hesaplanan LogD'nin ilacın taşı nması üzerinde önemli bir etkisi yoktur.

Bağırsak zarı boyunca HS kompleksi ve öngörü olarak kullanılamaz  
diğer ilaçları kullanarak absorpsiyon eğilimlerini tahmin etmek için bir araç

Tablo 46, artan pKa değerlerine göre sıralanmış ilaçları ve  
CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyon. İlaç pKa bir gösterge verir  
ilacın daha bazik mi yoksa asidik mi olduğu. pKa > 7 olan ilaçlar temel ve ilaçlardır  
pKa < 7 ile doğada daha asidiktir.

CHD-FA varlığında daha zayıf asidik ve bazik olduğu görülebilir.  
pKa > 5 olan ilaçlar, emilimde tutarlı bir düşüş göstermiş tir. Huzurunda  
HA arasında net bir ilişki görülmedi. Yalnızca KKH varlığında görülen eğilim  
FA, daha zayıf asidik ve bazik hümik maddeler için genel bir afiniteye bağlı olabilir.  
pH7.4 ortamındaki yüklü hallerinden dolayı ilaçlar. Ancak, nedeniyle  
Bu çalışmada kullanılan ilaç sayısı az olduğu için kesin bir yargıya varılamamış tir.

Bu sonuçlar sadece ana fizikokimyasal özellikleri hesaba katsa da  
6 ilaçtan, sonuçlar bu özelliklerin tahmin etmek için kullanılamayacağını göstermektedir.  
hümik maddeler varlığında benzer özelliklere sahip ilaçların emilimindeki değişimler.  
Bir ilacın emilimindeki değişimlerin mevcudiyetinde olup olmadığını güvenle değerlendirmek için  
CHD-FA veya HA'nın bir veya daha fazla fizikokimyasal özelliğe bağlı olması, daha büyük  
ilaç sayısının değerlendirilmesi gerekecektir.

## Bölüm 5

## 5. Vitaminler

Vitaminler vücuttaki normal fizyolojik iş leyiş i sürdürmek için gereklidir. Çeş itli doğal gıda kaynaklarından ve ayrıca diyetle elde edilebilir. takviyeler. On üçvitamin insan için önemli olarak tanımlanmış tır. beslenme ve çözünlüklerine göre iki farklı grupta sınıflandırılabilir özellikler. A, D, E ve K vitaminleri yağda eriyen vitaminler olarak sınıflandırılır, C vitamini, B kompleks vitaminleri (B1, B2, B3, B6 ve B12), pantotenik asit, biotin ve folat suda eriyen vitaminler olarak sınıflandırılır.

Uzun süreli sınırlı diyet alımının ardından bir vitamin eksikliği oluş abilir. dönemler. Eksiklikler, özellikle daha fakir bölgelerde veya geliş mekte olan ülkeler ve birçok olumsuz semptomla bağlantılıdır. Beriberi, iskorbüt, pellagra ve raş itizm, yeterli protein eksikliğinden kaynaklanan hastalıklara örnektir. vitamin alımı. Bununla birlikte, toksik semptomlardan muzdarip olmak da mümkündür. aş ırı vitamin alımı (DiPalma & Ritchie, 1977). Bu yüksek seviyeler genellikle diyet alımından ziyade aş ırı takviye nedeniyle ulaş ıldı.

Uygun fizyolojik iş leyiş i sağlamak ve toksik etkiyi önlemek için semptomlar için düzenli olarak her vitaminden belirli bir miktar alınmalıdır. aralıklar. İlaçlara benzer şekilde, gıda veya gıda ile eş zamanlı olarak alınan hü mik maddeler vitamin takviyeleri alımı ve biyoyararlanımı değiş tirebilir.

Bu çalış mada, fulvik ve hü mik asitlerin bir suyun emilimine etkisi çözünen vitamin ( B3 vitamini) ve bir yağda çözünen vitamin (E vitamini) seçildi. değerlendirme için.

## 5.1 B3 Vitamini (Niasin)

### Arka plan

B3 vitamini , niasin veya nikotinik asit olarak da adlandırılan suda çözünen bir vitamindir.

Vücutta esansiyel bir amino asit olan L-triptofandan sentezlenebilir.

yağsız kırmızı et gibi protein açısından zengin gıdaları yiyerek normal bir diyet yoluyla elde edilen, kümes hayvanları, karaciğer ve baklagiller ve çey itli diyetlerde yaygın bir katkı maddesidir.

B vitamini kompleksi olarak etiketlenmiş takviyeler.

### Vücuttaki işlevler

B3 Vitamini , nikotinamid adenin dinükleotidin önemli bir bileşenidir.

(NAD+) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP+ )

koenzimler olarak hareket ettikleri önemli oksidoredüktaz reaksiyonlarında yer alırlar. Bu glikoliz ve Krebs döngüsünün çey itli dehidrojenaz reaksiyonlarını da içerir

sitokrom P450 vücuttaki reaksiyonları katalize ettiği için. için gerekli

yağ, karbonhidrat ve proteinlerin parçalanma reaksiyonlarına ve ayrıca

yağ asidi ve kolesterol sentezi (Kei Sen de. , 2011). Ayrıca, aynı zamanda

vücutta çey itli cinsiyet ve stresle ilgili hormonların sentezi için gereklidir (Zieve & Eltz, 2011)

ve uygun beyin fonksiyonu için gereklidir (Bourre, 2006).

### Eksiklik ve yüksek dozlar

18 yaş üstü erkek/kadın yetişkinlerin ortalama B3 vitamini miktarı

yılda yaklaşık 14 - 16 mg'dır. Bu vitaminin hafif eksikliği şunları içerir:

yorgunluk ve depresyon gibi belirtiler. Orta ila şiddetli eksiklik sonuçları

Çatlak, pullu cilt, bunama ve ishal ile karakterize olan pellagra'da.

Aşırı B3 vitamini , aşığıdakileri içeren semptomlarla hafif yan etkiler gösterebilir :

kızarma, GİS bozuklukları ve hiperglisemi (Kei yaş ta., 2011).

## Özellikler

Diğer isimler: Niasin, Nikotinik asit

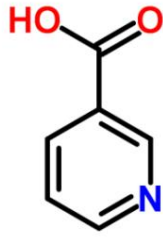
Moleküler kütle: 123,11 g/mol

Moleküler formül: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

pKa: 2,79

GünlükP: 0.15

LogD: -2,93 (pH 7,4)



Şekil B3 vitamininin moleküler yapısı 26.

(ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

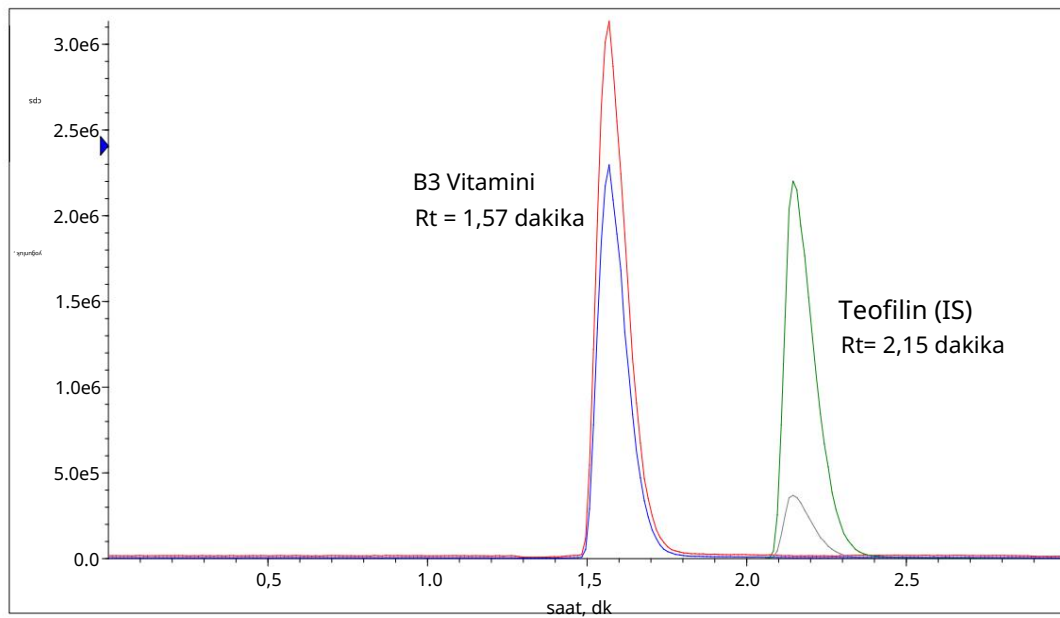
B3 vitamini analizi için LC-MS/MS yönteminin koşulları ve parametreleri aşağıdaki gibidir:

Tablo 42. B3 vitamini için HPLC koşulları

Mobil aşama	A: %0,1 formik asit (FA) B: Metanol
Analitik sütun	Apollo C18 (150 mm x 4,6 mm, 5 µm) (tüm teknoloji)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	45° C
izokratik	0 dak - 2,8 dak; %84 Bir

Tablo 43. B3 vitamini için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koş ulları

Birleş tirme	B3 vitamini	Teofilin (IS)
İyonizasyon Modu	Pozitif	Pozitif
öncü iyon	124.1	181.0
Ürün iyonları	78.0	124.0
	80.1	96.0
Kümeleme Potansiyeli	60	85
	60	85
çarpış ma enerjisi	40	26
	30	26



Şekil B3 vitamininin ters fazlı kromatografisi , tutma süresi 27. 1,57 (IS)

(Rt)

teofilinin kullanıldığı toplam çalış malarının 27. 2,15 dakikası (Rt= 2,15 dakika). Dahili standart olarak

#### Yöntem geçerliliği

44 vitamini için doğrusallığı kanıtlayan Tablo Kalibrasyon verileri.

B3

Eğim	Kesiş me	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )
6,25 x 10 <sup>-3</sup>	2,44 x 10 <sup>-2</sup>	0,9996

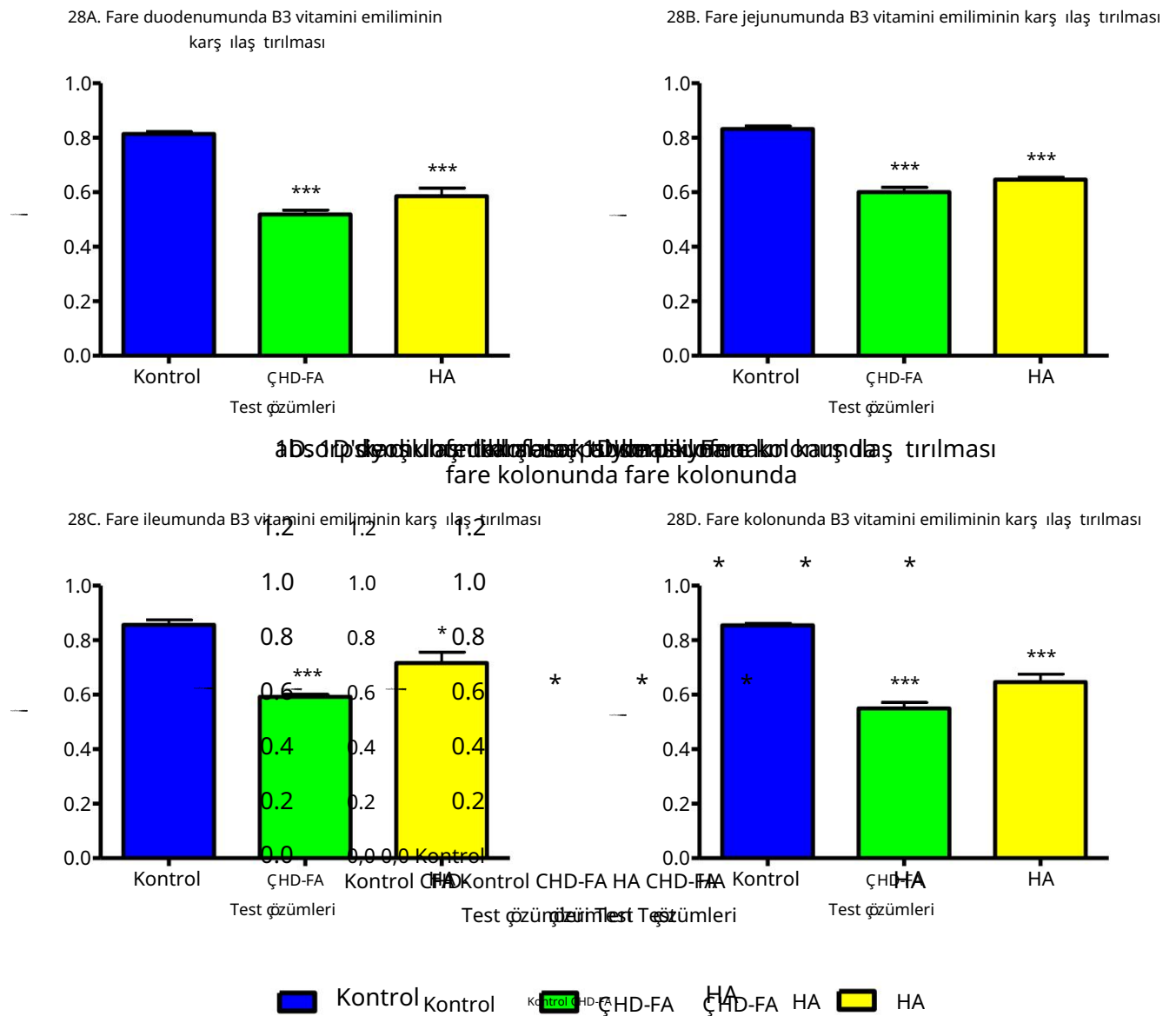
Tablo 45. B3 vitamini için gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml) 50	gün içi (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Ortalama konsantrasyon	% Orgegnış	% Kesinlik	Ortalama konsantrasyon	% Orgegnış	% Kesinlik
	(ng/ml) $\pm$ SD 45,4 $\pm$ 3,45	0,8	90,9	(ng/ml) 46,7 $\pm$ 1,6	3,4	93,5
100	98,5 $\pm$ 0,7	0,8	98,5	98,0 $\pm$ 1,1	1,1	98,0
125	122,4 $\pm$ 2,0	1,6	98,0	121,9 $\pm$ 2,1	1,8	97,5
250	256,0 $\pm$ 2,0	0,8	102,4	254,6 $\pm$ 2,9	1,2	101,8
500	515,8 $\pm$ 12,0	2,3	103,2	514,1 $\pm$ 12,7	2,4	102,8
1000	991,6 $\pm$ 3,5	0,4	99,2	991,4 $\pm$ 17,6	1,8	99,1

Gün içi ve günler arası kesinlik %0,4 ila %3,4 CV ve %1,1 ila %3,4 CV arasında değiş miş tir, sırasıyla.

Gün içi ve günler arası doğruluk %90,9 ila %103,2 ve %93,5 ila %102,8 aralığındaydı, sırasıyla.





Şekil 28 AD: vitamin karşılaştırılması Vücutun farklı bölgelerinde B3 emilimi

fare bağırsağı (28A: duodenum, 28B: jejunum, 28C: ileum ve 28D: kolon). emilimi

tek başına vitamin (kontrol) ile karşılaştırıldı.

İlacın hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümik asit (HA) içinde emilimi.

İki kuyruklu bir Mann-Whitney olmayan

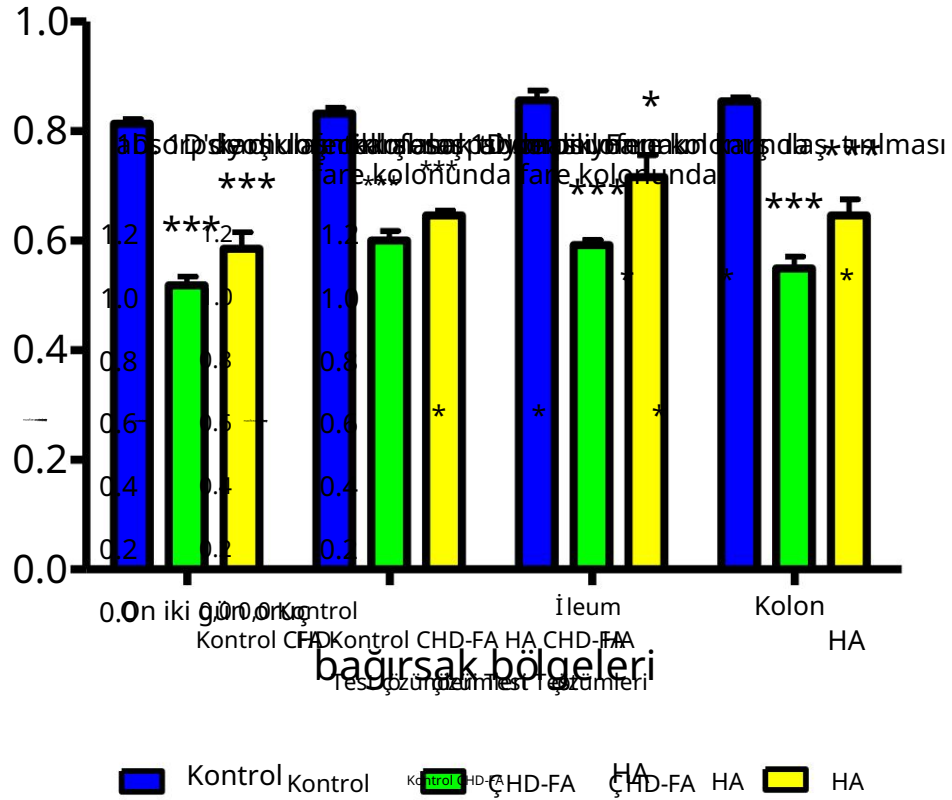
sonuçları analiz etmek için parametrik test kullanıldı, önemli farklılıklar

tüm bölümlerde bariz

bağırsak, (n=3).

\* = <math>p < 0,05</math> \*\* = <math>p < 0,01</math> \*\*\* = <math>p < 0,001</math>

## 28E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde B3 vitamini emiliminin karşı ilaç tırılması



Şekil 28E: Vitamin karşı ilaç tırmasını gösteren 28A-D grafiklerinin kombinasyonu

B3 emilimi

farklı segmentlerinde (kontrol) karşı ilaç tırılması bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve tek başına vitaminin kolon). emilimi için

asit (HA). Hem karbohidrat türevli fulvik asit absorpsiyonu ilaç mevcudiyetinde (CHD-FA) hem de humik

Parametrik olmayan iki kuyruklu bir Mann-Whitney

testi sonuçları analiz etmek için kullanıldı, tüm barsaklarda önemli farklılıklar belgindi, (n=3). segmentlerin

\* = <math>p < 0,05</math>

\*\* = <math>p < 0,01</math>

\*\*\* = <math>p < 0,001</math>

Tablo 46. B3 vitamini emiliminin bağırsağın farklı bölgelerinde karşı ılaş tırılması

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%36	Evet	%28	Evet
oruç	%28	Evet	%22	Evet
İleum	%31	Evet	%24	Evet
Kolon	%36	Evet	%23	Evet

Tablo 51, vücudun farklı bölgelerinde B3 vitamini emiliminin karşı ılaş tırmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. görülen düş üş absorpsiyon kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Her iki hümkik maddenin varlığının toplamda azalmaya neden olduğu ağıktır.

karş ılaş tırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen B3 vitamini miktarı kontrole. Hümkik maddelerin her ikisi de tutarlı bir düş ük emilim eğilimi ortaya ıkardı. Bağırsak bölgeleri boyunca B3 vitamini emilimi.

CHD-FA varlığında vitamin B3 emiliminin tüm hastalarda azaldığı görüldü.

kontrol ile karşı ılaş tırıldığında bölgeler. Düş üş ler jejunumda %28 arasında değış mektedir. H2S'nin olmadığı kontrol örnekleriyle karşı ılaş tırıldığında duodenum ve kolonda %36'ya kadar Sunmak. Tüm bölgelerde B3 vitamini emiliminde önemli düş üş ler görüldü.

HA varlığında B3 vitamini emiliminin de hepsinde azaldığı görüldü.

kontrol ile karşı ılaş tırıldığında bölgeler. Düş üş ler jejunumda %22 arasında değış mektedir. duodenumda% 28'e kadar. B3 vitamini alımında önemli değış iklikler görüldü fare bağırsağının tüm bölgeleri.

## 5.2 E Vitamini ( $\alpha$ -tokoferol)

### Arka plan

“E Vitamini”, tokoferol olarak da adlandırılan, yağda çözünen bir vitamin grubudur. fenil halkası üzerindeki metilasyon sayısı ve pozisyonundaki farklılıklar. dört Her biri farklı seviyelerde biyolojik özelliklere sahip farklı tokoferol formları mevcuttur. aktivite.  $\alpha$ -Tocopherol, insan diyetinde gerekli olan tek formdur (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014). Bu vitamin birçok farklı diyet gıdasında bulunur. karaciğer, yumurta ve fındık gibi çeşitli katı ve sıvı yağlar. B3 vitamini gibi, ayrıca diyet takviyelerinin ortak bir bileşenidir.

### Vücuttaki işlevler

E vitamini lipofilik bir antioksidandır ve hücrelere serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı koruma sağlayabilir (Burton & Traber, 1990).

### Eksiklik ve yüksek dozlar

Bu vitaminin hafif bir eksikliği, kas zayıflığı gibi semptomları içerebilir. anormal göz hareketleri ve görme sorunları.

E vitamini, depresif tiroid gibi bir dizi yan etki gösterir.

kemiklerde fonksiyon bozukluğu, retikülositoz ve çökük kalsifikasyon, aşırı civcivler üzerinde test edildiğinde konsantrasyonlar (Mart Sende, 1972).

### Özellikler

Diğer isimler:  $\alpha$ -tokoferol

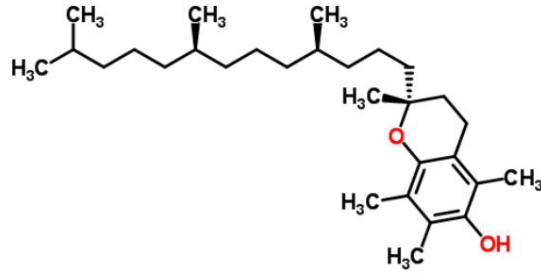
Moleküler kütle: 430,71 g/mol

Moleküler formül: C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub>

pKa: 11.40

GünlükP: 11.90

LogD: 11,90 (pH 7,4)



Şekil 29. E vitamininin moleküler yapısı (ChemSpider, 2014)

## LC-MS/MS analizi

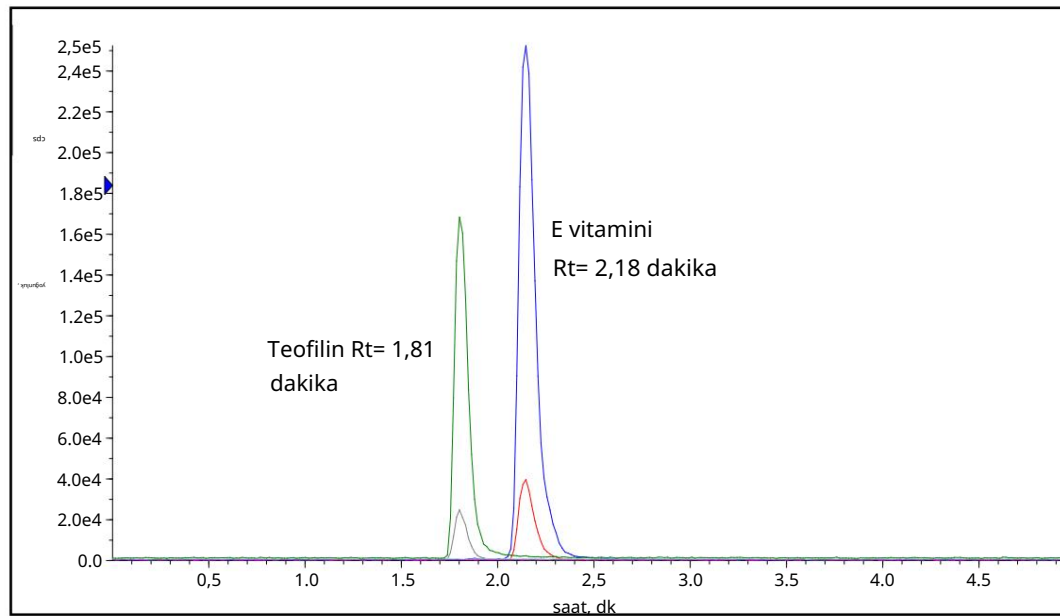
E vitamini analizi için LC-MS/MS yönteminin koşulları ve parametreleri aşağıdaki gibidir:

E vitamini Tablo 47 için HPLC koşulları.

Mobil aşama	A: Asetonitril B: Metanol
Analitik sütun	Eclipse XDB-C18 (150 mm x 4,6 mm, 5µm ) (Çevik)
Akış hızı	1ml/dk
enjeksiyon hacmi	10 ul
sütun sıcaklığı	45 C
izokratik	0dk-5dk; %50 Bir

Tablo 48. E vitamini için bileş iğe özgü kütle spektrometresi koş ulları

Birleş tirme	E vitamini	Teofilin (IS)
İyonizasyon Modu	Pozitif	Pozitif
öncü iyon	431.7	181.0
Ürün iyonları	165.0	124.0
	137.0	96.0
Kümeleme Potansiyeli	35	85
	35	85
Çarpış ma enerjisi	40	26
	60	26



Şekil Ters aş amalı kromatografi vitamin retansiyon süresi 2.18 dk, 30. E, (Rt) olarak teofilin kullanılmı, 5 dakika izokratik. E vitamini emilimi için 1.81 dakika toplam çalış ma süresi, içstandart

### Yöntem geçerliliği

49 vitamini için doğrusallığı kanıtlayan Tablo Kalibrasyon verileri.

VE

Eğim	Kesiş me	Korelasyon katsayısı (r <sup>2</sup> )
2,11 x 10 <sup>-3</sup>	6.25 x 10 <sup>-2</sup>	0,9996

Tablo 50. E vitamini için gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk

Beklenen konsantrasyon (ng/ml)	gün içi (n=3)			Günler Arası (n=6)		
	Ortalama % konsantrasyon ± SD	CV (%)	% Kesinlik	Ortalama % konsantrasyon ± SD	CV (%)	% Kesinlik
25	22,7 ± 0,5	2,1	90,1	25,00 ± 0,6	2,3	99,9
50	122,1 ± 6,3	5,2	96,2	119,1 ± 2,7	2,3	99,4
125	512,7 ± 10,5	2,1	97,7	506,8 ± 10,4	2,1	95,3
250		3,0	102,8		4,2	102,8
500		2,1	102,5		2,0	101,4
1000	994,6 ± 12,5	1,3	99,5	998,9 ± 13,6	1,4	99,9

Gün içi ve günler arası kesinlik %1,3 ila %5,2 CV ve %1,4 ila %4,2 CV arasında değişmiş tir, sırasıyla.

Gün içi ve günler arası doğruluk %90,1 ila %102,8 ve %95,3 ila %102,8 aralığındaydı, sırasıyla.

değerlendirmek için bu çalışmada bir test bileşiği olarak E vitamini seçilmiştir. CHD varlığında yüksek oranda lipofilik yağda çözünen bir vitaminin bağırsak alımı FA ve HA.

Yağda çözünen vitaminleri suda çözündürmeye çalışırken zorluklarla karşılaşıldı. KRB çözümü. KRB çözeltisine E vitamini eklenmesinin ardından, büyük vitaminin çoğunun çözünmez olduğu ve yüzeyde yüzdüğü tespit edildi. yüzey. 20 dakika hafif ısıtma ile kuvvetli manyetik karıştırma kullanılmasına rağmen daha sonra çözünürlüğe yardımcı olmak için 20 dakika daha sonice edildi, vitaminin büyük kısmı çözümsüz kaldı.

E vitamininin oldukça lipofilik doğası (LogD 11.90) nedeniyle, daha iyi çözünürlük oldukça sulu olanın aksine daha polar olmayan bir çözeltide beklenebilir. KRB çözümü. Bununla birlikte, dışa dönük fare bağırsağı modeli taklit etmek için kullanılır. fizyolojik koşullar ve pH 7.4'te KRB'nin muhafaza ettiği gösterilmiştir. Bağırsak dokusunun uzun süre düzgün fizyolojik işlevi. Bu tampon çözeltinin bileşiminde değişikliklere neden olan sapmalar polarite ve pH, istenmeyen çevresel koşullara neden olur. Bağırsak naklinin hala devam edeceği yeteneği ve zamanı olumsuz yönde etkiler. fareden çıkarıldıktan sonra normal fizyolojik süreci temsil eder. Böylece daha iyi uyum sağlamak için KRB çözümünde değişiklikler yapılamadı E vitamini gibi çok lipofilik bileşiklerin çözünürlüğü.

LC-MS/MS analizinin ardından tüm örneklerde E vitamini miktarı bulundu. vitaminin çözünürlüğünün zayıf olması nedeniyle miktar tayini sınırının çok altında olması. Bu nedenle E vitamini emilimine ilişkin sonuçlar elde edilememiştir.



### 5.3 Tartış ma

Vitaminler vücuttaki normal fizyolojik iş leyiş i sürdürmek için gereklidir.

İki farklı gruba giren on üç temel vitamin vardır.

çözünürlük özelliklerine bağlı olarak: suda çözünür ve yağda çözünür

vitaminler. İnsanlar hem suda hem de yağda çözünenlerin düzenli alımını sağlamalıdır.

vitaminleri diyetlerinden alırlar ve bu nedenle genellikle ağız yoluyla alınırlar.

vitamin takviyeleri. Kronik düşük vitamin seviyeleri ve aş ırı yüksek

vitamin seviyeleri normal fizyolojik iş leyiş i değiş tirir ve her iki durum da

bir dizi negatif semptom eş lik eder.

Bu çalış mada, bir suyun toplam miktarındaki genel artış veya azalma

CHD-FA ve HA varlığında emilen çözünür ve bir yağda çözünen vitamin

değerlendirildi.

#### Suda eriyen vitamin: B3 vitamini

B3 Vitamini , çeş itli önemli anabolik ve

katabolik reaksiyonlar, belirli hormonların sentezinin yanı sıra uygun şekilde sağlanması

beyin iş leyiş i.

Bağırsakların tüm bölgelerinde B3 vitamini emiliminde azalma gözlemlendi

kontrol ile karşı laş tırıldığında her iki hümkik asit varlığında. azalmalar

KKH-FA ve HA varlığı %28 ila %36 ve %22 ila %28 arasında değiş miş tir

sırasıyla.

B3 vitamini zayıf asidik ( $pK_a=2.79$ ), suda çözünen bir vitamindir. pH 7.4'te B3 Vitamini oldukça

hidrofiliktir ( $\text{LogD}=-2.93$ ). Böylece parasetil taşı ma

dar kavş aklar veya aktif ulaş ım yoluyla en olası olacaktır

Bu deneyde bu vitamin için taşı ma mekanizmaları.

boyunca absorpsiyonda sürekli bir önemli azalma eğilimi görülmüş tür.

hem CHD-FA hem de HA varlığında bağırsak. Bu sürekli düş üş

absorpsiyon, vitaminin bir kez kompleks içinde çözünürlüğündeki değiş ikliklere bağlı olabilir.

Genel sağlığı geliş tirmek için, nüfusun büyük bir kısmı vitamin takviyeleri günlük olarak. CHD-FA ve HA'nın da düş ünüldüğü gibi çeş itli sağlık yararlarına sahip olduğundan, birleş tirmenin doğal olduğunu varsaymak doğal olacaktır. Bu bileş iklerin tek bir formülasyona dönüş türülmesi, daha iyi bir sağlıkla sonuçlanacaktır. ek. Bununla birlikte, her iki hümkik maddenin varlığının anlamlı bir etkiye sahip olduğu görülmüş tür. B3 vitamini emilimini azaltır ve bu nedenle bunların kullanılması önerilir. bileş ikler iki saat arayla verilmemeli ve kesinlikle tek bir sağlık takviyesi olarak formüle edilmemelidir.

Ayrıca, hastalar tarafından CHD-FA ve HA içeren müstahzarların yutulması standart bir diyetten B3 vitamini emiliminde genel bir azalmaya neden olabilir . Bu ölçekte bir azalma, sağlıklı bir kiş i üzerinde hemen belirgin bir etkiye sahip olmayabilir. hastaların fizyolojik iş leyiş i, ancak bu azalma olumsuz etkilere katkıda bulunabilir. Tutarlı ve dengeli bir diyete sahip olmayan hastalarda fizyolojik semptomlar. Halihazırda eğilimli hastalarda emilen vitamin miktarında küçük düş üş ler azalmış absorpsiyona, negatif semptomları ş iddetlendirebilir. Bu hastalar yaş lıları veya çeş itli kronik GİS bozukluklarından mustarip hastaları içerir. CHD-FA ve HA içeren takviyeler iki saat içinde alınmamalıdır. B3 vitamini içeren bir yemek veya vitamin takviyesi .

#### Yağda eriyen vitamin: E vitamini

Yüksek oranda lipofilik vitaminin sulu KRB'de çözünmemesi nedeniyle E vitamini için sonuçlanmadı. Çoklu denemeler Vitamini çözücüler veya çözüldürme arttırıcılar olmadan çözüldürür. baş arı olmadan çıktı. Dış a dönük fare bağırsağını askıya almak için kullanılan tampon koş ulları değiş tirilemez emiciliği değiş tirecek dokunun bütünlüğünden ödün vermeden Bağırsak dokusunun yetenekleri, bu nedenle bu emilim modeli çok az ş ey gösterecektir. yüksek oranda lipofilik bileş iklerin emilimini değerlendirmek için kullanıldığında baş arı.

## Bölüm 6

### 6. Mineraller

Vitaminlere benzer şekilde, minerallerin sürekli alımı, uygun şekilde korunmak için hayati önem taşır. İnsan vücudunun fizyolojik işleyişini ikiye ana kategori vardır

mineraller: majör (makro) mineraller ve iz (mikro) mineraller. Başlıca mineraller vücut tarafından nispeten büyük miktarlarda gereklidir ve kalsiyum içerir, fosfor, sodyum ve magnezyum. Sadece küçük miktarlarda eser mineraller vücutta gerekli olan demir, bakır, kobalt, potasyum, iyot, çinko, manganez, molibden, florür, krom, selenyum ve kükürt (Soetan al., 2010). Mineraller vücutta sentezlenemez, bu nedenle yeterli miktarda alınır. Dengeli bir diyet yoluyla dış kaynaklardan alınması gereken veya ek takviye.

Ve

Vitaminlerde olduğu gibi, bir mineralin RDI'sı olmadığında bir mineral eksikliği meydana gelebilir. uzun bir süre boyunca sağlanır. Mineral eksikliklerinin belirtileri şunlardır: özellikle fakir bölgelerde veya gelişmekte olan ülkelerde sık görülen bir olay. Anemi ve osteoporoz, yetersizlikten kaynaklanan eksikliklerin yaygın sonuçlarıdır. sırasıyla demir ve kalsiyum alımı. Bu bozukluklar sadece insanlarda görülmez. daha fakir bölgeler veya gelişmekte olan ülkeler, ancak birinci dünya ülkelerinde de yaygındır (Yaralanma, 2001; Killip Sende., 2007). Çoğu zaman, mineral eksiklikleriyle mücadele etmek için, çeşitli mineral takviyeleri düzenli olarak alınır. Aşırı miktarda mineral almak da mümkündür ve şu nedenlerle yaygındır: aşırı mineral takviyesi. Bu yüksek dozlar toksisiteye neden olabilir ve minerale bağlı olarak çeşitli olumsuz belirtilere yol açar.

Toprakta humik maddelerin varlığının alımını teşvik ettiği görülmüştür. bitkiler tarafından minerallerin ve genel büyüme üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (Eyheraguibel Ve al., 2008). Bu artan mineral alımı, mineralin bağlanmasına bağlı olabilir. HS ile. H<sub>2</sub>S'nin metal iyonları ile reaksiyonları kararlı oluşumu ile sonuçlanır. şelasyon yoluyla metal-H<sub>2</sub>S kompleksleri (Pandey Sen de., 2000). Bu olasıdır

Bu maddeler insan GİS'inde ş elasyon reaksiyonları meydana gelir.

eş zamanlı olarak iğilir.

Bu çalış ma iğn, fulvik ve hümik asitlerin iki ana maddenin emilimine etkisi mineraller (kalsiyum ve magnezyum) ve iki eser mineral (çnko ve demir(II)/ demir(III)) değerlendirildi. Absorpsiyon deneyleri aynı ş ekilde gerçekleş tirildi. İlaçlar ve vitaminlere gelince, ancak örneklerin analizi kullanılarak yapıldı. İle organik bileş iklerin sindirimini gerektiren ICP-MS metodolojisi analitik dereceli nitrik asit. Hazırlanan numuneler sözleş meye gönderildi minerallerin kantitatif analizi iğn laboratuvar.

## 6.1 Baş lıca mineraller

### 6.1.1 Kalsiyum

Kalsiyum, insan vücudunda en bol bulunan ve en önemli minerallerden biridir. İnsan vücudu. Çeş itli gıda kaynaklarında bulunur, örneğin: süt ürünleri, yeş il yapraklı sebzeler, fındık ve balık. Kalsiyumun vücuttaki birincil iş levi, sağlıklı kemikler ve diş ler oluş turmak ve korumak; ancak, aynı zamanda önemli bir rol oynar kanın pıhtılaş ma sürecinde protrombinin dönüş türülmesini kolaylaş tıran rol çeş itli metabolik yollarda trombin ve enzim aktivasyonu. Ayrıca, kasları kolaylaş tırmak için zar geçirgenliği için kalsiyum gereklidir. Kasılmaların yanı sıra normal sinir ve beyin fonksiyonunun sağlanması.

18 yaş ın üzerindeki yetiş kinler için günlük kalsiyum alımı yaklaşık 1000 mg'dır. UL 2500 mg/gün.

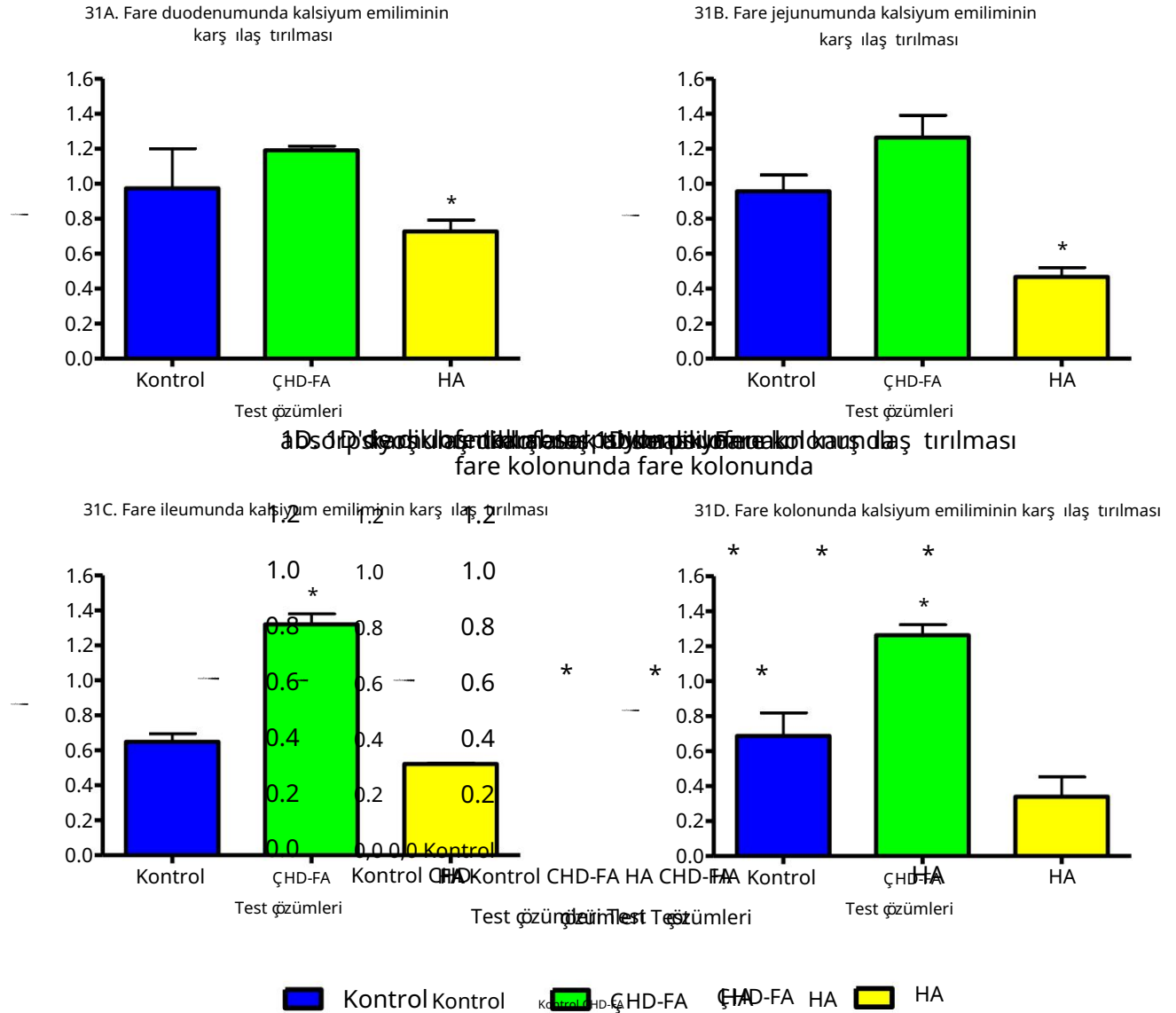
Yutulmasının ardından kalsiyum emilimi, yalnızca %30 ile nispeten zayıftır. Ortalama, insan GIT'inde emilir. Yaş ve cinsiyetin doğrudan etkisi vardır. 50 yaş ın üzerindeki kadınlarda emilimin azalmasıyla birlikte kalsiyum alımı, yanı sıra 70 yaş ın üzerindeki hem erkekler hem de kadınlar (Ulusal Sağlık, 2014). Bu zayıf emilime karşı koymak için, bir dizi diyet Kalsiyum içeren takviyeler ücretsiz olarak mevcuttur ve ek olarak alınabilir. Yutulmuş

### Eksiklik ve yüksek dozlar

Kısa süreli kalsiyum eksikliği belirgin semptomlara neden olmaz. Bununla birlikte, kronik bir kalsiyum eksikliği, kemik gibi semptomlara yol açar. Raş itizme, osteoporoz, uyuş uklığa, iş tahsızlığa ve ayrıca kaslara yol açan yumuş ama zayıflık ve kramplar. Postmenopozal ve amenoreik kadınlar risk altındadır östrojen seviyelerinin neden olduğu negatif kalsiyum dengesi etkisi nedeniyle kalsiyum eksikliklerinin önlenmesi (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014). Diğer gruplar Kalsiyum eksikliğine eğilimli olanlar arasında laktoza tahammülsüz bireyler, yaş lılar bulunur. ve vejeteryanlar.

Vücutta aş ırı yüksek kalsiyum seviyeleri böbrek yetmezliğine neden olabilir, gastrointestinal rahatsızlıklar, böbrek taş ları, hafıza kaybı, depresyon ve ayrıca kemik ağrıları ve ağrıları. UL'nin üzerindeki kalsiyum seviyeleri nadiren aş ırı tüketimin bir sonucudur. Kalsiyum diyetle değil, kalsiyum içerenlerin kullanımıyla elde edilir. takviyeler.

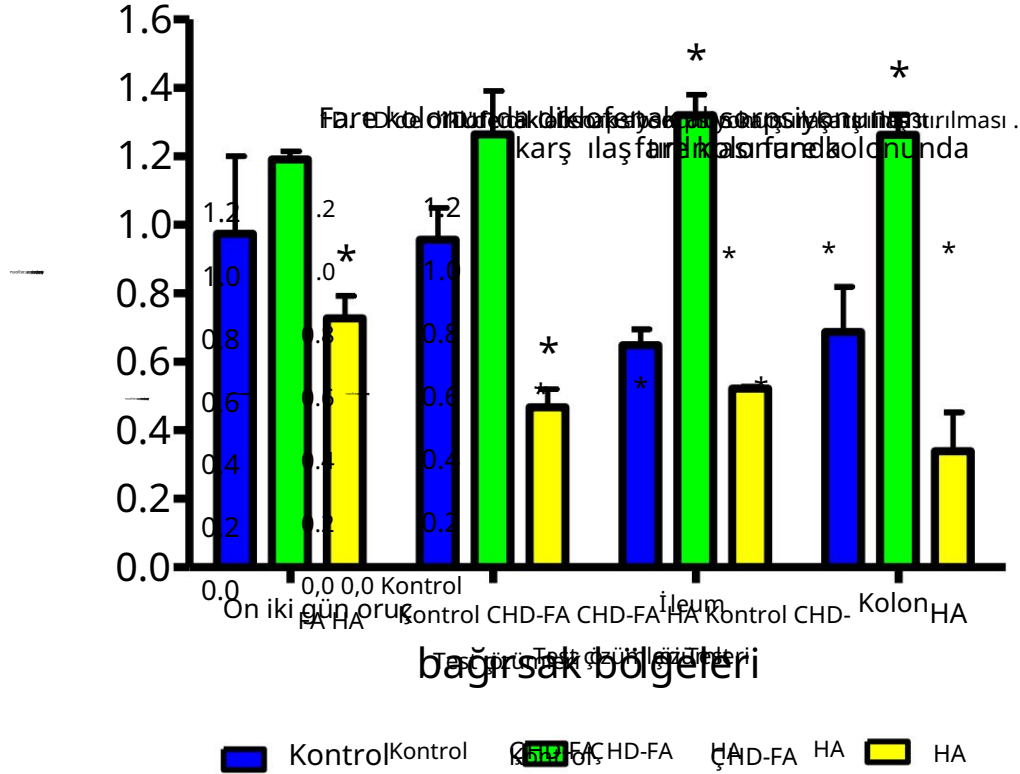
Absorpsiyon analizlerinin sonuçları aş ağıdaki Şekiller 31A-31E'de gösterilmektedir.



Figür 31 AD: Farklı bölgelerdeki kalsiyum emiliminin karşı ilaç tırılması (fare bağırsak (31A: duodenum, 31B: jejunum, 31C: ileum ve 31D: kolon). bu emilimi tek başına mineral (kontrol), hem mineral emilimi mevcudiyetinde mineral karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı. Sonuçlarımız analiz ettiğimizde barsak segmentlerinin tamamında önemli farklılıklar (n=6).

= 0,05 \*\* <p = 0,01 \*\*\* <p = <p0,001

### 31E. Fare bağırsağının farklı bölgelerindeki kalsiyum emiliminin karşı ilaç tırılması



Şekil 31E: 231A-D grafiklerinin kombinasyonu, kalsiyum absorpsiyonunun karşı ilaç tırmasını gösterir.

farklı kesimleri

fare bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve kolon).

Absorpsiyonun absorpsiyonutek baş ına mineral (kontrol) karşı ilaç tırıldı

varlığında

hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de mineral

hümkik asit (HA).

için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı.

Sonuçları analiz ettiğimizde barsak segmentlerinin tamamında önemli farklılıklar görüldü (n=3).

= <math>p < 0,05 < /math> \*\*

= <math>p < 0,01 < /math> \*\*\*

= <math>p < 0,001 < /math>



Tablo 51. Bağırsakların farklı bölgelerinde kalsiyum emiliminin karşılaştırılması

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Anlamı	HA		Önemli
duodenum	%22	HAYIR	%25	Evet
oruç	%32	HAYIR	%51	Evet
İleum	%104	Evet	%20	HAYIR
Kolon	%84	Evet	%51	HAYIR

Tablo 56, vücudun farklı bölgelerindeki kalsiyum absorpsiyonunun karşılaştırılması göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. artışlar veya absorpsiyonda görülen düşüşler kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Her iki hümkik maddenin varlığının toplamda değişikliklere yol açtığı aşktır.

karşılaştırıldığında bağırsağın belirli bölgelerinde emilen kalsiyum miktarı

kontrol. Kalsiyum emilimindeki zıt eğilimler, varlığında görülmüş tür.

fulvik asit hümkik asit karşılaştırılmasında.

CHD-FA varlığında kalsiyum emiliminin tüm hastalarda arttığı görüldü.

kontrol ile karşılaştırıldığında bölgeler. Artışlar duodenumda% 22 arasında değişiyordu

ileumda %104'e kadar. Sadece ileumda kalsiyum emilimindeki artışlar ve

kolon önemli değişiklikler gösterdi.

HA varlığında kalsiyum emiliminin tüm bölgelerde azaldığı görüldü.

kontrol ile karşılaştırılması. Düşüşler ileumda %20'den %51'e kadar değişmektedir.

jejunum ve kolon. Kalsiyum alımındaki önemli değişiklikler sadece

duodenum ve jejunum.

### 6.1.2 Magnezyum

Magnezyum, özellikle yeşil olmak üzere çeşitli gıda kaynaklarında yaygın olarak dağılmıştır. yapraklı sebzeler, baklagiller, fındık ve kepekli tahıllar.

Bu makromineral, çeşitli biyokimyasal işlemlerde bir koenzim olarak işlev görür. protein sentezi, glikoz kontrolü ve enerji üretimi dahil olmak üzere vücut.

Magnezyum ayrıca normal kas ve sinirlerin korunmasında önemli bir rol oynar.

Çalışıyor. Kalsiyum gibi, sağlıklı kemiklerin oluşumuna büyük ölçüde katkıda bulunur. ve dişler.

18 yaşın üzerindeki yetişkinler için magnezyum RDI yaklaşık 300-400'dür.

mg/gün, UL 350 mg/gün ile. Magnezyum için UL'nin şu değerden daha düşük olduğu bulunmuş tür: veya belirli cinsiyet-yaş kombinasyonlarında RDI'ya eşit veya daha fazla vurgulayarak diyet referans alım tablolarının belirsizliği.

Bailey tarafından yapılan bir çalışmada (Sen de. 2011 yılında Sen de. , 2011) miktarının olduğunu göstermiştir. tek başına normal bir diyetten elde edilen magnezyum, her iki erkek için de RDI'nın altındaydı ve dişler. Sadece ek magnezyum takviyesi ile seviyeler mineralin RDI'sı ile karşılaştırılabilir.

### Eksiklik ve yüksek dozlar

Magnezyum eksikliğinin zayıf diyet alımının sonucu olması nadirdir.

böbreklerin magnezyum kaybını düzenlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Fitzgerald & Fourman, 1956). Bununla birlikte, magnezyum eksikliği bir

belirli bozukluklar ve sağlıklı birlikte zayıf diyet alımının sonucu

koşullar. Magnezyum eksikliği riski taşıyan belirli gruplar bireyleri içerir.

GİS hastalıklarından muzdarip (Crohn hastalığı, çölyak hastalığı ve enterit gibi)

engellenen emilim nedeniyle, tip 2 diyabet hastası olan kişilerde

ortalamadan daha yüksek magnezyum atılımı (Tosiello, 1996), kronik alkol bağımlılığı olan bireyler (Kalbfleisch Sende. , 1963) ve yaşlılar.

Kısa süreli magnezyum eksikliğinin belirtileri arasında iştah kaybı,

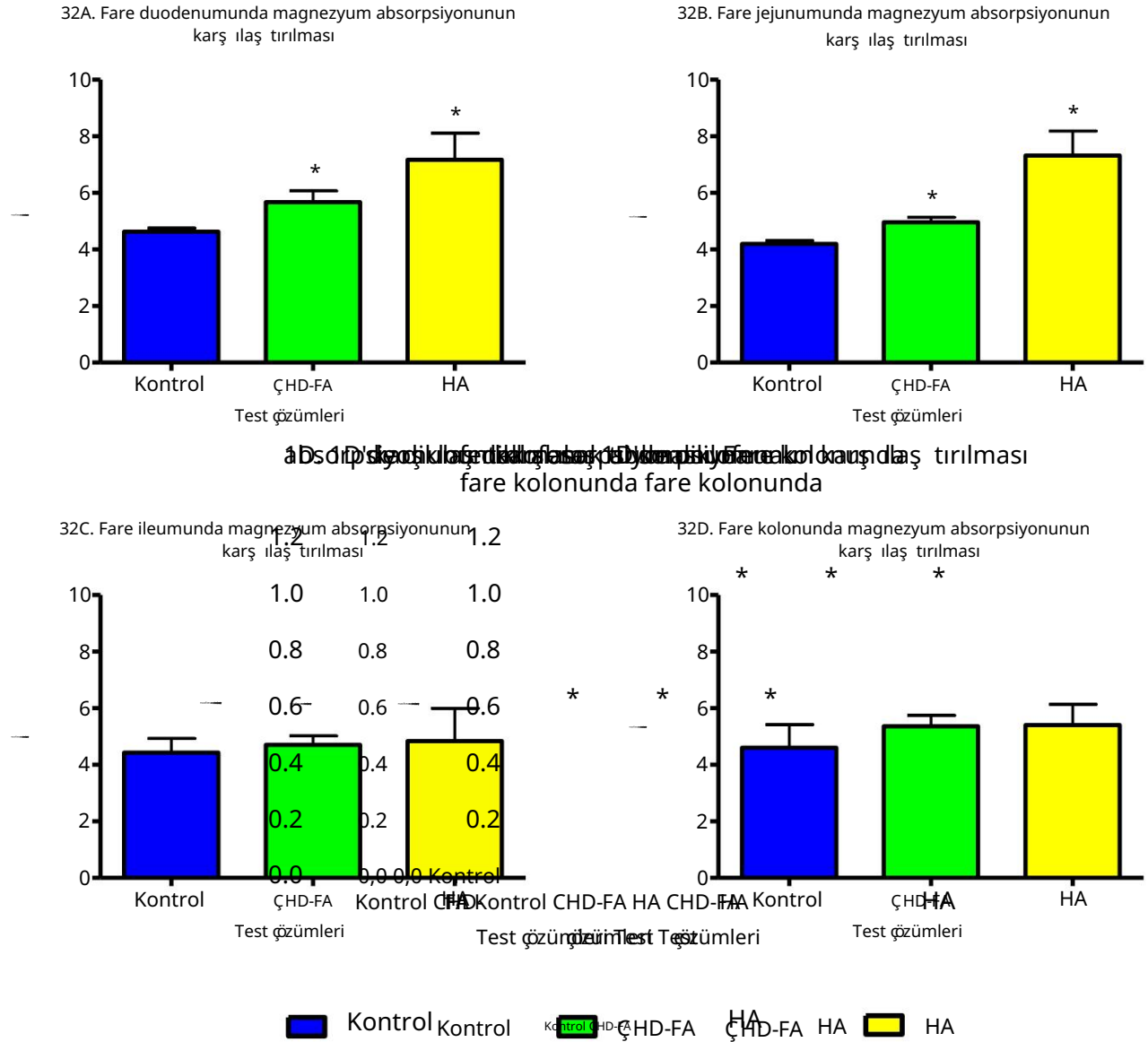
yorgunluk, ajitasyon, anksiyete, mide bulantısı ve kusma. Uzun süreli kıtlık neden olur

anormal kalp ritimleri, nöbetler, kas güçsüzlüğü gibi daha ciddi etkiler

ve kramplar. Nüfusun daha fazla risk altında olan belirli grupları magnezyum eksikliği, tip 2 GIT hastalıklarından muzdarip bireyleri içerir diyabet, alkolikler ve yaşlılar ("Ulusal Sağlık Enstitüleri," 2013).

Vücutta aşırı magnezyum alımı, çeşitli GİS rahatsızlıklarına neden olabilir. ishal, mide bulantısı ve kusma gibi. Aşırı yüksek dozlar mevcutsa, daha fazla solunum felci şeklinde şiddetli belirtiler görülür, aşırı düşük kan basıncı kardiyak aritmiler, ölüme yol açan kalp durması.

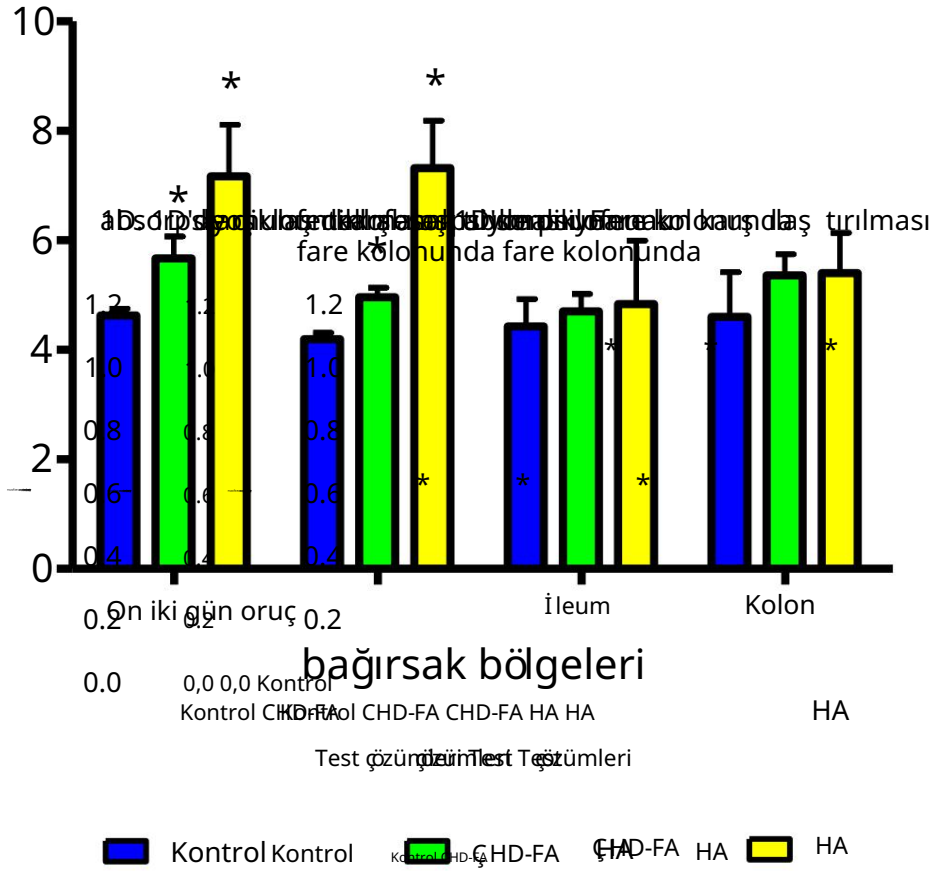
Aşığıdakilerden herhangi birinin varlığında magnezyum için absorpsiyon testinin sonuçları kontrol ile karşılaştırıldığında iki HZ aşığıdaki şekiller 32A –32E'de gösterilmektedir.



Figür AD: 32 Vücutun farklı bölgelerindeki magnezyum absorpsiyonunun karşılaştırılması fare bağırsak (32A: duodenum, 32B: jejunum, 32C: ileum ve 32D: kolon). bu emilimi tek başına mineral (kontrol), hem karbonhidrat emilimi mevcudiyetinde mineral türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı. Sonuçlarımızda, barsakların belirli bölümlerinde (n=3) belirgin farklılıklar görüldü. the

= <math>p<0,05</math> \*\* = <math>p<0,01</math> \*\*\* = <math>p<0,001</math>

### 32E. Fare bağırsağının farklı bölgelerindeki magnezyum emiliminin karşı ilaç tırılması



Şekil 32E: 32A-D grafiklerinin kombinasyonu, magnezyum absorpsiyonunun karşı ilaç tırılmasını gösterir. farklı kesimleri fare bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve kolon). Absorpsiyonun absorpsiyon başına mineral (kontrol) karşı ilaç tırıldı mineral varlığında hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı. sonuçları analiz edin, bağırsağın belirli bölümlerinde önemli farklılıklar belirgindi (n=3).

= 0,05 \*\* <p = 0,01 \*\*\* <p = <p0,001

Tablo 52. Bağırsakların farklı bölgelerindeki magnezyum emiliminin karşı ilaç tırılması

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Anlamı	HA		Önemli
duodenum	%22	Evet	%54	Evet
oruç	%18	Evet	%74	Evet
İleum	%6	HAYIR	%9	HAYIR
Kolon	%16	HAYIR	%17	HAYIR

Tablo 57, vücudun farklı bölgelerindeki magnezyum absorpsiyonunun karşı ilaç tırmasını göstermektedir. CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. Görülen artış lar absorpsiyonda kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Her iki hümk maddenin varlığının, tutarlı artış larla sonuçlandığı ağıdır. karşı ilaç tırıldığında GİS'in tüm bölgelerinde emilen toplam magnezyum miktarı kontrole.

CHD-FA varlığında magnezyum emiliminin tümünde arttığı görüldü. kontrol ile karşı ilaç tırıldığında bölgeler. Artış lar ileumda %6 ile %22 duodenumdadır. Magnezyum emiliminde önemli artış lar görüldü sadece duodenum ve jejunumda.

HA varlığında magnezyum emiliminin tüm bölgelerde arttığı görülmüş tür. kontrol ile karşı ilaç tırıldığında. Artış lar ileumda %9'dan %74'e kadar değiş mektedir. jejunum. Duodenumda magnezyum alımında önemli değiş iklikler görüldü ve jejunum sadece fulvik asit ile muamele edilmiş numunelerle aynıydı.

## 6.2 Eser mineraller

### 6.2.1 Demir

Demir, insan vücudunda önemli bir minör mineraldir ve vücut için gereklidir. metabolik yolların yanı sıra belirli proteinlerin oluşumu. demir bir bileşendir. Oksijenin vücuttan taşınmasından sorumlu hemoglobin proteini. akciğerler sırasıyla dokulara ve kaslara gider. Demir de gereklidir uygun büyüme ve gelişme, normal hücresel işlev, oluşumu nörotransmitterler, bağ dokusu üretiminde rol oynar ve sağlıklı bir bağışıklık sisteminin korunması.

Diyet demiri, heme hem de nonheme olmak üzere iki şekilde bulunur. Hem demir et, deniz ürünleri ve kümes hayvanlarında bulunan hemoglobin ve miyoglobinden elde edilir. Hem olmayan demir bitkilerde bulunur. Heme demirinin daha yüksek bir tahmini vardır absorpsiyon (%15-35), hem olmayan demirden (%3-20), büyük olasılıkla farklılıklar nedeniyle absorpsiyon mekanizmalarında.

18 yaşın üzerindeki yetişkinler için RDI yaklaşık 8-18 mg/gün'dür.

UL 45 mg/gün.

#### Eksiklik ve yüksek dozlar

Demir eksiklikleri büyük ölçüde zayıf beslenmeyle ilişkilidir, bozukluklara neden olur. emilim bozukluğu (çölyak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı) ve kan kaybı. Kronik düşük demir alımı aneminin başlıca nedenidir. GİS bozuklukları gibi semptomlarla ve aynı zamanda bozulmuş bilişsel ve bağışıklık işlevi.

Sağlıklı bireylerin çoğu vücutlarından yeterli miktarda demir alırlar. diyetler, ancak popülasyon içinde daha fazla olan belirli gruplar vardır. demir eksikliğinden muzdarip olma riski, örneğin: küçük çocuklar, kız çocukları gençler, hamile kadınlar ve menopoz öncesi kadınlar (Blanc 2011). Bu Senden, 2005; Mayıs yaşta, gruplar için genellikle ek demir takviyesi gerekir.

Normal GİS iş levine sahip sağlıklı yetiş kinlerin bu hastalıktan muzdarip olma riski çok azdır. Diyet yoluyla elde edilen demir doz aş ımı etkileri. Bununla birlikte, toksik semptomlar mide rahatsızlığı, kabızlık, karın ağrısı ve kusma gibi aş ırı demir takviyeler veya ilaçlar yoluyla çok fazla demir alındığında sıklıkla görülür. Hemokromatoz, aş ırı demir ile iliş kili kalıtsal bir genetik hastalıktır vücutta birikmesi. Günlük demir emiliminin çok daha fazla olması nedeniyle, vücutta mineral formlarının birikmesi ve ciddi semptomlara neden olabilir kalp yetmezliği, karaciğer sirozu ve diyabet gibi. Ek olarak Bu gruptaki takviyeden kesinlikle kaçınılmalıdır.

### Demir takviyesi Demir,

iki oksidasyon durumundan birinde bulunur: demir(II) (demirli) ve demir(III) (ferrik).

Ferröz demir, aş ağıdakiler de dahil olmak üzere herhangi bir pH değerindeki sulu çözeltilerde oldukça çözüdür: midenin asidik ortamı ve bağırsağın alkali ortamı.

Bununla birlikte, ferrik demir sulu bir çözeltili içinde olduğunda, üretmek üzere kompleks oluş turabilir. suda kolayca çökelen çözümez bir kompleks olan ferrik hidroksit çözeltiler, vücutta emilim potansiyelini büyük ölçüde azaltır.

Alternatif olarak, ferrik demir, demirli demire bir redüksiyon reaksiyonuna girebilir.

tarafından emilmek için bağırsaklarda bulunan veya daha fazla redüktaz

enterosit (Miret Sen de. , 2003). Hem olmayan demir ağırlıklı olarak ferrik olarak bulunur gıdadaki demir ve bu nedenle emilmesi için bu reaksiyona girmesi gerekir.

diyet (Santiago, 2012). Absorpsiyondan önce redüksiyon ihtiyacı,

hem olmayan demir için görülen daha düşük emilim seviyelerine katkıda bulunan faktör

heme demir ile karşı ılaştırma.

Demir takviyeleri hem ferrik hem de ferröz formlarda bulunsa da,

biyoyararlanımı 3-4 olduğundan ferröz demir içeren takviyeler tercih edilir.

ferrik demir içeren takviyelerden kat kat daha yüksek (Nagpal & Choudhury, 2004).



Bu alış mada hem demir(II) (demirli) hem de demir(III) (ferrik) demirin emilimi değerlendirilmiş tir.

Demir(III), iyi bilinen zayıflığı olan bir madde olarak bu alış maya dahil edilmiş tir.

etkilerini değerlendirmek için sulu bir çözeltide çözünürlük ve alım

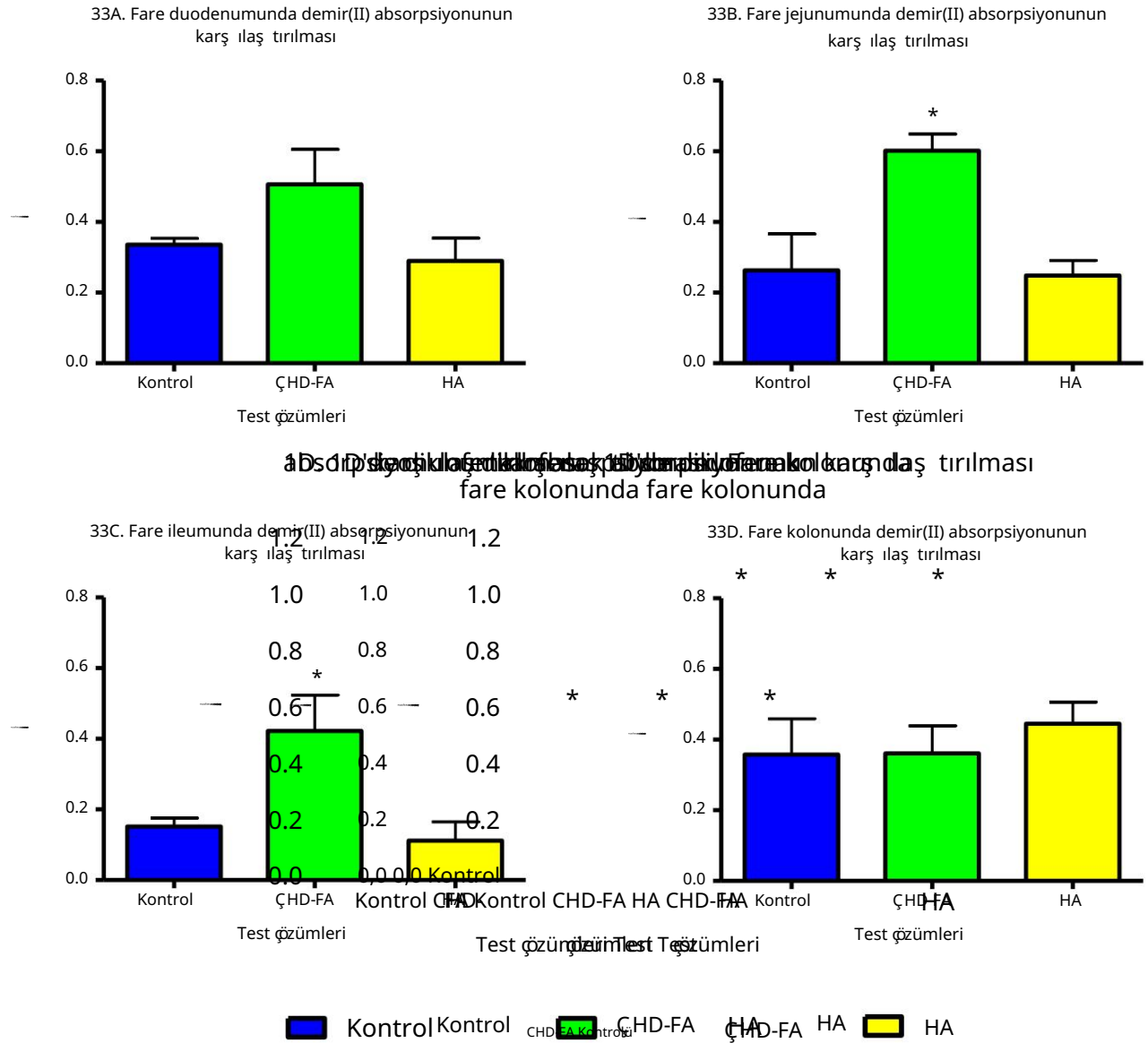
HS ile bağlanma ortaya çıkaracaktır.

Aş ağıdakilerden herhangi birinin varlığında ferröz demir için absorpsiyon testinin sonuğarı

kontrole kıyasla iki HS aş ağıdaki şekil 33A – 33E'de gösterilmektedir ve

ikisinden birinin varlığında ferrik demir için absorpsiyon testinin sonuğarı

Kontrol ile karş ılaş tırıldığında HS, aş ağıdaki şekiller 34A – 34E'de gösterilmektedir.



Figür

AD: 33

farklı bölgelerde karşılaştırılması

fare

bağırsak (33A: duodenum, 33B: jejunum, 33C: ileum ve 33D: kolon). bu

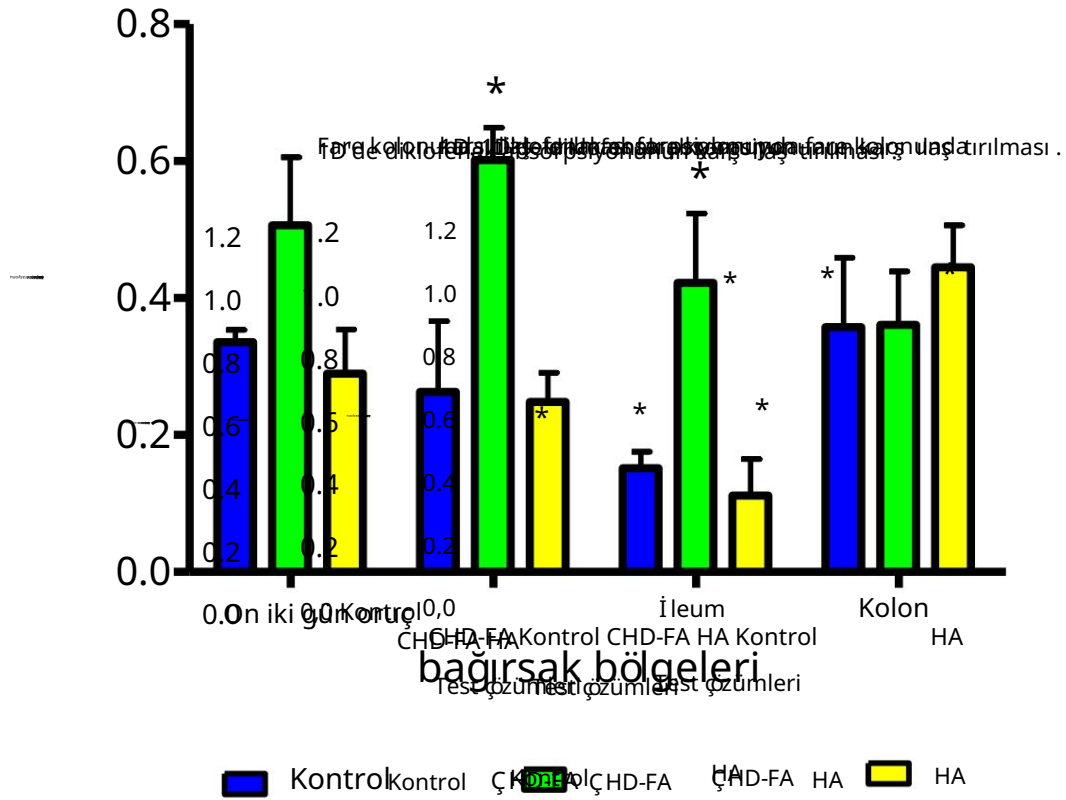
türevi fulvik asidin (CHD-FA) ile mineral (kontrol), hem karbonhidrat emilimi mevcudiyetinde mineral

hümik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı.

Sonuçlarımızda, barsakların belirli bölümlerinde (n=3) belirgin farklılıklar görüldü. the

\* = &lt;math&gt;p &lt; 0,05&lt;/math&gt; \*\* = &lt;math&gt;p &lt; 0,01&lt;/math&gt; \*\*\* = &lt;math&gt;p &lt; 0,001&lt;/math&gt;

### 33E. Fare bağırsağının farklı bölgelerindeki demir(II) emiliminin karşı ilaç tırılması



Şekil 33E: Karşı ilaç tırılmayı gösteren 33A-D grafiklerinin kombinasyonu demir(II) emilimi farklı kesimleri fare bağırsağı (duodenum, jejunum, ileum ve kolon).

Varlığında hem karbonhidratları hem de hümik asit (CHD-FA) ile karşılaştırarak demir(II) emiliminin emilimi

hümik asit (HA). İçin iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı.

sonuçları analiz edin, bağırsağın belirli bölümlerinde önemli farklılıklar belirdi (n=3).

= <math>p < 0,05^{\*\*}</math> = <math>p < 0,01^{\*\*\*}</math> = <math>p < 0,001</math>

Tablo 53. Bağırsakların farklı bölgelerindeki demir(II) emilimi karşılaştırma

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%50	HAYIR	%13	HAYIR
oruç	%128	Evet	%6	HAYIR
İleum	%178	Evet	%26	HAYIR
Kolon	%1	HAYIR	%25	HAYIR

Tablo 58, vücudun farklı bölgelerindeki demir(II) absorpsiyonunun karşılaştırmasını göstermektedir.

CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. artış lar ve

absorpsiyonda görülen düşüşler kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Her iki hümkik maddenin varlığının toplamda değişikliklere yol açtığı açıktır.

karşılaştırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen demir(II) miktarı

kontrol. Bu değişiklikler barsak segmentlerinin çoğunda görüldü.

demir(II) alımında zıt bir eğilim gösteren fulvik ve hümkik asitler.

KKH-FA varlığında demir(II) emiliminin tüm bölgelerde arttığı görüldü

kontrol ile karşılaştırıldığında, ilk üç bölgede önemli artışlarla.

Kolondaki absorpsiyonun kontrolünkiyle eşleştiği görüldü. Aralıklı artışlar

duodenumda %50'den ileumda %178'e. Ancak önemli artışlar

demir(II) emiliminde sadece jejunum ve ileumda görüldü.

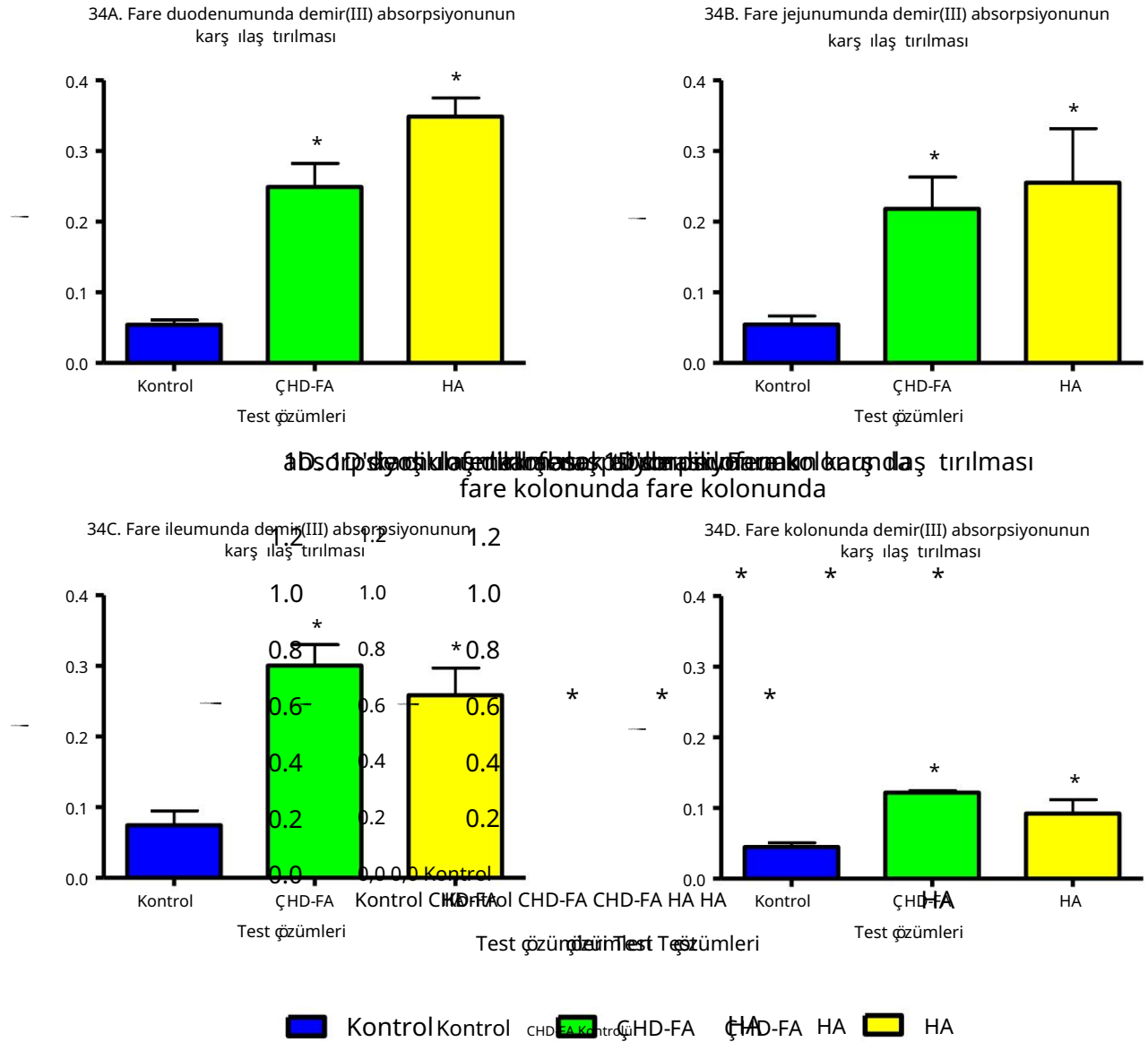
HA varlığında demir(II) emiliminin ilk üç ayda azaldığı görüldü.

bölgeler ve sadece kolonda artış. Düşüşler jejunumda %6'dan ileumda %26'ya kadar değişmekteydi.

HA varlığında demir(II) alımı, hiçbir

muhtemelen küçük olmasından kaynaklanan istatistiksel olarak anlamlı absorpsiyon değişiklikleri

örnek boyutu ve yöntem içinde oldukça büyük değişiklikler.

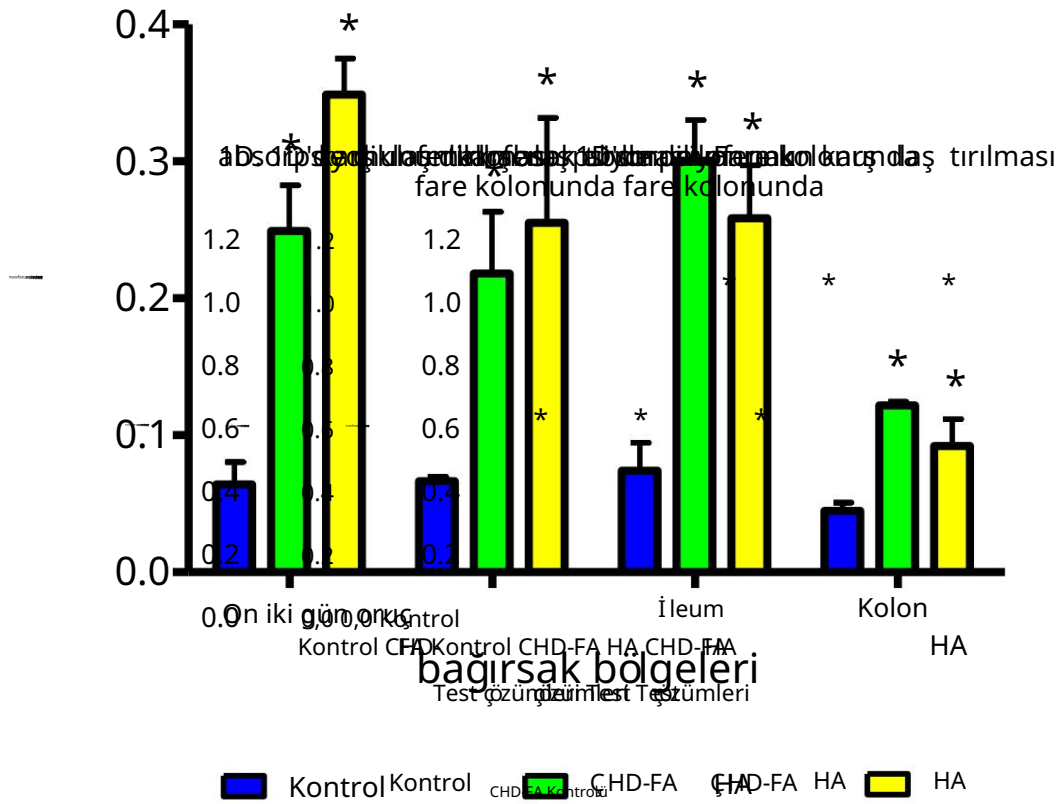


Şekil 34 AD: Fare bağırsağı kalıf (III) emilimi (34A: duodenum, 34B: jejunum, 34C: ileum, 34D: kolon) bu

ile karşılaştırıldı. tek başına mineral (kontrol) absorpsiyonu emilimi hem de mineral varlığında hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hümik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı. Sonuçlarımızda barsak segmentlerinin tamamında önemli farklılıklar (p < 0,05) gözlemlendi.

= 0,05 \*\* <p = 0,01 \*\*\* <p = <p0,001

### 34E. Fare bağırsağının farklı bölgelerindeki demir(III) emiliminin karşılaştırılması



absorpsiyonu Şekil 34E: Fare bağırsağının farklı bölgelerindeki demir(III) emiliminin karşılaştırılması.

ile karşılaştırıldı. tek başına mineral (kontrol) absorpsiyonu emilimi

varlığında hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de mineral

hümkik asit (HA). için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı.

farklılıklar olduğunu gösteren tüm bölgelerinde (n=3) analizlerde önemli

= <p0,05 \*\* = <p0,01 \*\*\* = <p0,001

## 54. Bağırsakların farklı bölgelerindeki demir(III) emilimi karşılaştırma

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Anlamı	HA		Önemli
duodenum	%289	Evet	%444	Evet
oruç	%229	Evet	%284	Evet
İleum	%304	Evet	%248	Evet
Kolon	%172	Evet	%105	Evet

Tablo 59, vücudun farklı bölgelerindeki demir(III) absorpsiyonunun karşılaştırmasını göstermektedir. CHD-FA veya HA varlığında fare bağırsağı. görülen artış lar absorpsiyon, kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Açık ki, her iki hümk asitin varlığı, karşılaştırıldığında bağırsağın tüm bölgelerinde emilen toplam demir(III) miktarı kontrol. Bu değişimler bağırsağın tüm bölgelerinde görüldü ve bununla birlikte demir(III) alımındaki eğilim her iki hümk maddenin varlığında görülür.

CHD-FA varlığında demir(III) emiliminin arttığı görülmüş tür. kontrole kıyasla tüm bölgelerde önemli ölçüde. Artış lar kolonda %172'den ileumda %304'e kadar değişiyordu. Demir(III) emilimindeki tüm artış lar tüm GIS bölgelerinde gözlenen her iki HS için anlamlıydı.

HA varlığında demir(III) emiliminin de arttığı görülmüş tür. kontrole kıyasla tüm bölgelerde önemli ölçüde. Artış lar Kolonda %105'e, duodenumda %444'e. Demirde önemli artış lar(III) absorpsiyon tüm bölgelerde görüldü.

### 6.6.2 Çinko

Çinko, bir dizi biyolojik fonksiyon için hayati önem taşıyan temel bir eser mineraldir. Bu vücuttaki hücrelerde bulunur ve oluşumunda önemli bir rol oynar. Çeşitli enzimler ve diğer proteinlerin yanı sıra genetik materyal. Ayrıca, çinko kısmen sorumlu olduğu için sağlıklı bir bağışıklık sistemini sürdürmek için gereklidir hücre büyümesine ve bölünmesine katkıda bulunarak yara iyileşmesini sağlar. Ayrıca iz mineral tat ve koku almada yardımcı olur. Diyetle alınan çinkonun temel kaynakları şu yollarla elde edilebilir: et, kümes hayvanları, balık, deniz ürünleri, tahıllar ve süt ürünleri.

18 yaşın üzerindeki yetişkinlerde çinko için RDI yaklaşık 8-11 mg/gün'dür. UL 40 mg/gün.

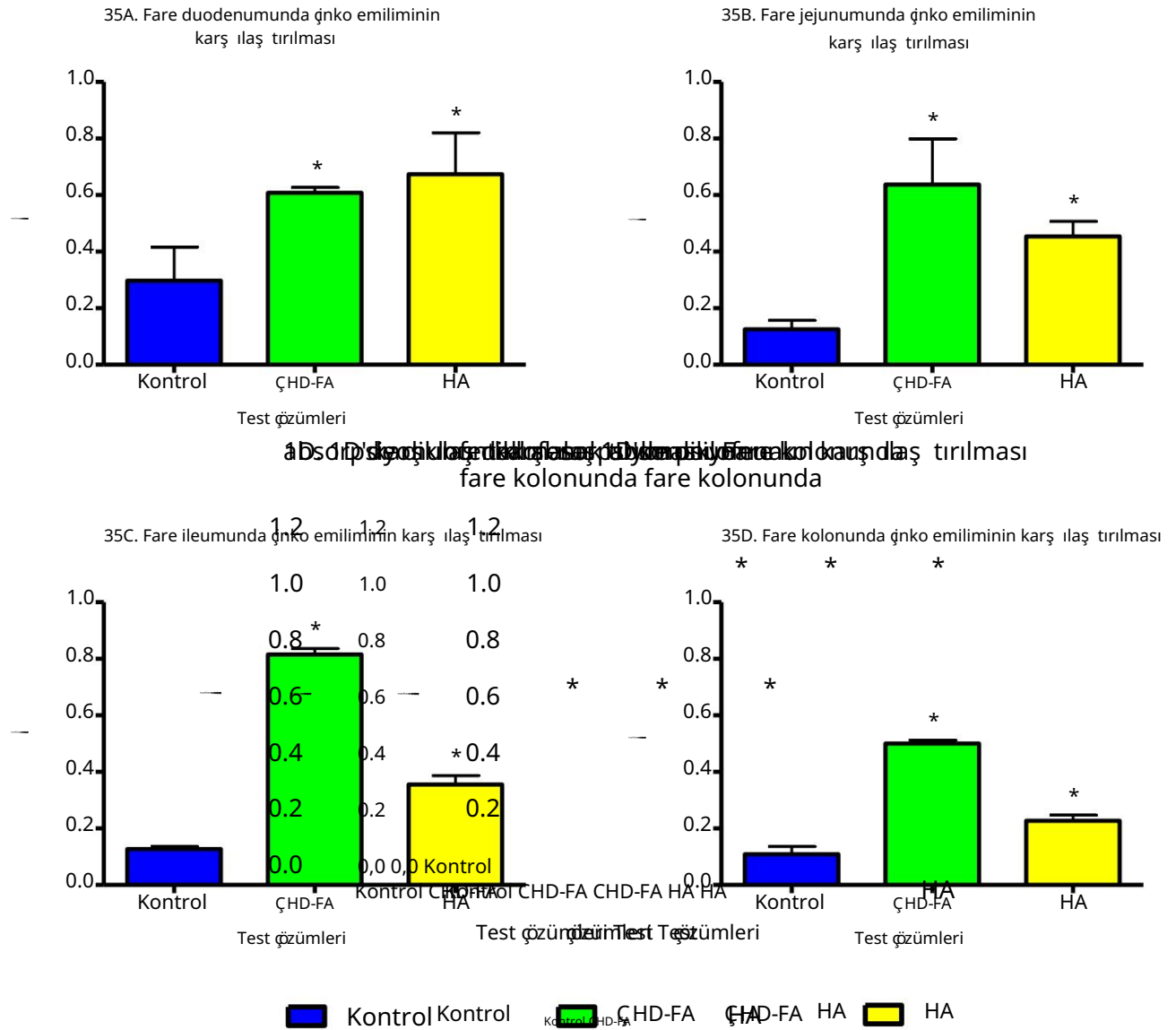
#### Eksiklik ve yüksek dozlar

Yaşlı yetişkinler arasında çinko alımı önerilen ortalamanın altındaydı. Eksiklik (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014). Üstelik belirli popülasyon grupları çinko eksikliği yaşama riski daha fazladır, bunlar GIT bozukluklarından muzdarip bireyleri, vejetaryenleri ve hamileleri içerir ve emziren kadınlar. Azalan çinko alımının kısa vadeli semptomları şunları içerebilir: iş tah kaybı, yara iyileşmesinde gecikme, tat almada sorunlar ve bozulmuş bağışıklık fonksiyonu, kronik bir eksiklik ise büyüme geriliğine neden olabilir, erkeklerde gecikmiş cinsel olgunlaşma ve hipogonadizm.

Akut çinko toksisitesi, kusma, abdominal kramplar ve ishal. Kronik aşırı çinko seviyeleri, aşırı durumlarda yaygındır. Eksikliği ve hastaneye yatışla sonuçlanabilir (Ulusal Sağlık Enstitüleri, 2014).

İki hümit maddeden herhangi birinin varlığında çinko için absorpsiyon testinin sonuçları kontrol ile karşılaştırıldığında aşığıdaki Şekil 35A – 35E'de gösterilmektedir





Figür MS: 35 Fare bağırsağının farklı bölgelerinde çinko emiliminin karşı ilaç tırılması

(35A: duodenum, 35B: jejunum, 35C: ileum ve 35D: kolon). emilimi

the tek baş ına mineral (kontrol) karşı ilaç tırıldı mineralin emilmesi

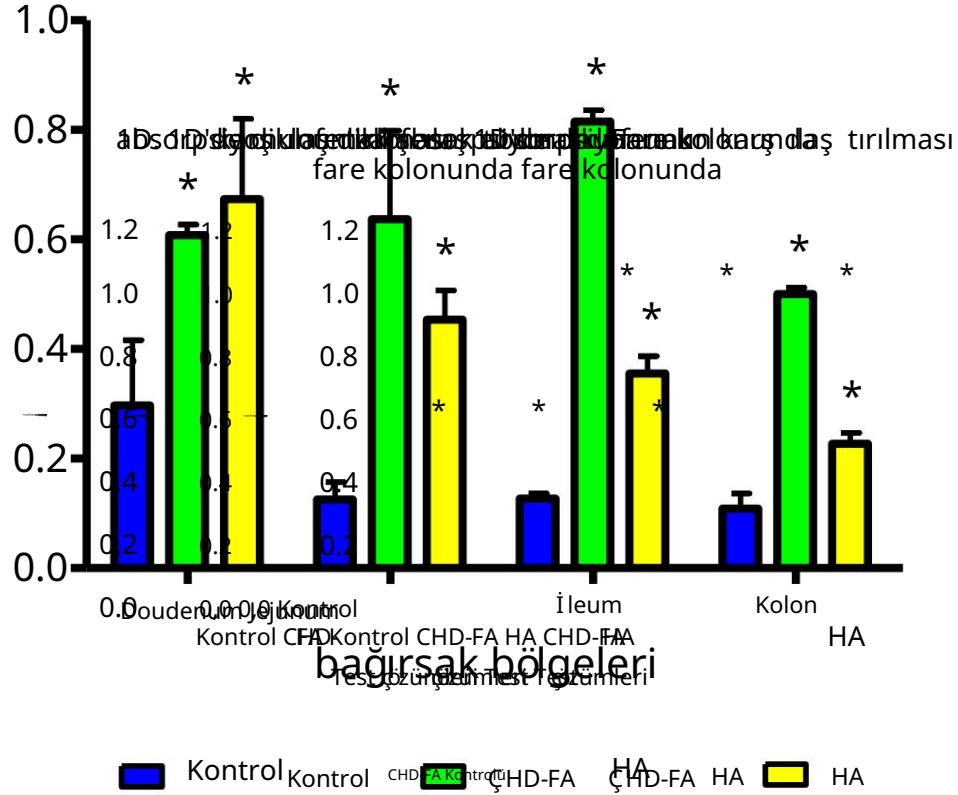
mevcudiyet hem karbonhidrat türevi fulvik asit (CHD-FA) hem de hümk asit

(HA). analiz etmek için iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayartesti kullanıldı.

Sonuçolarak barsak segmentlerinin tamamında (n=3) önemli farklılıklar görüldü.

= <p0,05 \*\* = <p0,01 \*\*\* = <p0,001

### 35E. Fare bağırsağının farklı bölgelerinde çinko emiliminin karşı ilaç tırılması



Şekil 35E: Çinko absorpsiyonunun karşı ilaç tırılmasını gösteren 35A-D grafiklerinin kombinasyonu başına mineral (CHD-FA) ve başlıca bölgelerinde çinko emilimi karşı ilaç tırılması (HA) emilimi

hümk asit (HA). İçin iki kuyruklu bir Mann-Whitney parametrik olmayan testi kullanıldı. Sonuçları analiz edin, bağırsağın tüm bölgelerinde önemli farklılıklar görüldü (n=3).

= <p0,05 \*\* = <p0,01 \*\*\* = <p0,001

Tablo 55. Bağırsakların farklı bölgelerinde çinko emiliminin karşılaştırılması

Bağırsak Bölgesi	CHD-FA	Önemli HA	Önemli	
duodenum	%105	Evet	%127	Evet
oruç	%408	Evet	%261	Evet
İleum	%541	Evet	%179	Evet
Kolon	%360	Evet	%109	Evet

Tablo 60, farenin farklı bölgelerindeki çinko emiliminin karşılaştırmasını göstermektedir. CHD-FA veya HA varlığında bağırsak. görülen artış lar absorpsiyon, kontrolün yüzdesi olarak rapor edildi.

Açık ki, her iki hümkik asitin varlığı,

karşılaştırıldığında bağırsağın tüm bölgeleri için emilen toplam çinko miktarı kontrol.

CHD-FA varlığında çinko emiliminin önemli ölçüde arttığı görülmüş tür.

kontrol ile karşılaştırıldığında tüm bölgelerde. Artış lar yüzde 105'ten baş ladı ileumda% 541'e duodenum. Çinko emilimindeki artış lar, CHD-FA varlığında tüm bölgeler.

HA varlığında çinko emiliminin de önemli ölçüde arttığı görülmüş tür.

kontrol ile karşılaştırıldığında tüm bölgeler. Artış lar yüzde 127'den baş ladı jejunumda% 261'e duodenum. Çinko emilimindeki artış lar önemliydi hümkik asit varlığında tüm GİS bölgelerinde.

## Mineraller: Birleş ik sonuçlar

Bağırsakların farklı bölgelerinde ilaçemiliminin Tablo Özeti 56.

Kalsiyum						
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Önemli	HA Önemli				
duodenum	%22	HAYIR	%25	Evet		
oruç	%32	HAYIR	%51	Evet		
İleum	%104	Evet	%20	HAYIR		
Kolon	%84	Evet	%51	HAYIR		
Magnezyum						
Bağırsak Bölgesi	CHD-FA Önemli	HA Önemli				
duodenum	%22	Evet	%55	Evet		
oruç	%18	Evet	%74	Evet		
İleum	%6	HAYIR	%9	HAYIR		
Kolon	%16	HAYIR	%17	HAYIR		
Demir(II)						
Bağırsak Bölgesi	KKH-FA Anlamli	HA Anlamli	%51	%129	%179	%1
duodenum		HAYIR	%13			HAYIR
oruç		Evet	%6			HAYIR
İleum		Evet	%26			HAYIR
Kolon		HAYIR	%25			HAYIR
Demir(III)						
Bağırsak Bölgesi	KKH-FA Anlamli	HA Anlamli	%289	%289	%304	%172
duodenum		Evet	%444			Evet
oruç		Evet	%284			Evet
İleum		Evet	%248			Evet
Kolon		Evet	%105			Evet
Çinko						
Bağırsak Bölgesi	KKH-FA Anlamli	HA Anlamli	%105	%408	%541	%360
duodenum		Evet	%127			Evet
oruç		Evet	%261			Evet
İleum		Evet	%179			Evet
Kolon		Evet	%109			Evet

### 6.3 Tartış ma

Mineraller vücuttaki normal fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesinde önemlidir. Hem ana hem de eser mineraller, çeş itli farklı minerallerin düzgün çalış masını sağlar. organlar ve biyolojik süreçler. eksikliklerinden herhangi birinin olmadığı tespit edilmiş tir. mineraller çeş itli olumsuz etkilere yol açar (Soetan Sende. , 2010).Aş ırı seviyeler ayrıca toksisite ile sonuçlanabilir ve bir bireyin sağlığı için eş it derecede zararlı olabilir. Bu nedenle, günlük olarak her bir mineralin uygun miktarlarını sağlamak önemlidir. dengeli bir diyet yoluyla veya diyet takviyeleri kullanarak.

Bu çalış mada, emilen toplam miktardaki genel artış veya azalma ana (kalsiyum ve magnezyum) ve eser mineraller (demir(II)/ demir(III) ve çınko) fulvik ve hümitik asitlerin varlığı değerlendirildi.

#### Baş lıca mineral: Kalsiyum

KKH-FA ve HA'nın varlığının alım üzerinde zıt etkilere sahip olduğu görülmüş tür. kalsiyum. varlığında yalnızca kalsiyum emilimindeki artış lar kaydedilmiş tir. KKH-FA (%22-140 arasında) ve sadece HA varlığında düş üş ler görüldü (%20-51 arasında).

Sonuçlar, CHD-FA içeren tıbbi müstahzarların alınmasının Gıda veya kalsiyum takviyeleri ile birlikte, üzerinde geliş miş bir etkiye sahip olabilir. mineral emilimi Bu iyileş tirilmiş alım özellikle ş u durumlarda faydalı olacaktır: Kalsiyum eksikliği riski taşıyan belirli birey grupları, örneğin: postmenopozal ve amenoreik kadın, yaş lı, laktoz intoleransı bireyler ve vejeteryenler. Ayrıca, hem CHD-FA hem de kalsiyumun birleş tirilmesi tek bir takviye formülasyonunda, genel alım üzerinde daha faydalı olabilir Kalsiyum içeren geleneksel takviyelere kıyasla mineralin yalnız.

CHD-FA varlığında emilen kalsiyum miktarının artması olası değildir. aş ırı emilimin olumsuz semptomlarını ortaya çıkarmak için.

Hümik asitlerin varlığında kalsiyum emilimindeki azalmanın bir nedeni hümik asitlerin çözünmeyen kalsiyum tuzları oluş turduğuna dair raporlar olabilir (Petrovic & Kastelan-Macan, 1996). Testte belirgin bir çökelti olmamasına rağmen absorpsiyon sırasında hümik aside kalsiyum ilave edildikten sonra numuneler Tahlil, daha büyük oluş turan bir tür etkileş im olmuş olabilir. 90 dakika boyunca çökmek için yeterince toplanmayan kompleksler tahlilin süresi. Bu kalsiyum kompleksinin, Çalış mada gözlemlenen azalmış emilimin nedeni. bu yüzden değil tıbbi HA içeren müstahzarların gıda ile birlikte alınması önerilir veya özellikle yukarıda belirtilen gruplar söz konusu olduğunda kalsiyum takviyeleri eksikliğine eğilimlidir.

### Baş lıca mineral: Magnezyum

CHD-FA ve HA varlığının alım üzerinde benzer etkilere sahip olduğu görülmüş tür. magnezyum. varlığında magnezyum emilimindeki artış lar kaydedilmiş tir. sırasıyla %6-22 ve %9-74 arasında değiş en KKH-FA ve HA.

Bu sonuçlar, aş ağıdakilerden herhangi birini içeren tıbbi müstahzarların alınmasının Bu hümik maddeler, gıda veya magnezyum takviyeleri ile birlikte, arttırıcı etkiye sahip olabilir. mineralin emilimini etkiler. Bu iyileş tirilmiş alım, özellikle Magnezyum eksikliği riski taş ıyan bazı gruplarda faydalıdır, örneğin: GIT bozuklukları, tip 2 diyabet, alkolizm ve yaş lı. Ayrıca, hümik maddelerden herhangi birini aş ağıdakilerle birleş tiren takviyeler: tek bir formülasyondaki magnezyum, genel alım üzerinde daha faydalı olabilir içeren geleneksel takviyelere kıyasla mineralin yalnız magnezyum.

Magnezyum alımı için UL, yetiş kinler için RDI değerlerine çok yakın olduğundan, Her iki hümik maddenin varlığında emilen artan magnezyum miktarı, muhtemelen aş ırı absorpsiyonun hafif negatif semptomlarına neden olabilir.

### İz mineral: Demir

Bu çalış mada hem demir(II) (demirli demir) hem de demir(III) (ferrik demir) emilimi değerlendirildi. Demir(II)'nin, demir(III) ile karış ılaş tırıldığında GI S'te zayıf çözünlüğü ve alımı olduğu bilinmektedir.

### Demir(II)

CHD-FA ve HA varlığının alım üzerinde benzer etkilere sahip olduğu görölmüş tür. demir(II). KKH varlığında demir(II) emilimindeki artış lar kaydedilmiş tir. Sırasıyla %1-178 ve %6-26 arasında değiş en FA ve HA.

Bu sonuçlar, bu KKH'yi içeren tıbbi müstahzarların alınmasının Gıda veya demir(II) takviyeleri ile birlikte FA, vücut üzerinde geliş miş bir etkiye sahip olabilir. mineral emilimi Bu iyileş tirilmiş alım özellikle ř u durumlarda faydalı olacaktır: Gençler gibi demir eksikliği riski taş ıyan belirli birey grupları çocuklar, ergenlik çağındaki kızlar, hamile kadınlar ve menopoz öncesi kadınlar. Ayrıca, CHD-FA ile demir(II)'yi tek bir üründe birleş tiren takviyeler formülasyon, mineralin genel alımı üzerinde daha yararlı olabilir. tek baş ına demir(II) içeren geleneksel takviyelerle karış ılaş tırıldığında.

Kalsiyuma benzer ř ekilde, HA varlığında genel bir düş üş gözlendi. Bu demir(II) ile çözünmeyen bir kompleks oluş umunun sonucu da olabilir. Vadesi dolmuş Gözlenen azalmış emilime karş ı, tıbbi olarak yutulması önerilmez. Gıda veya demir takviyeleri ile birlikte HA içeren müstahzarlar, özellikle demir eksikliğinden muzdarip olma riski taş ıyan grupların durumu.

Demir alımı için UL 40 ila 45 mg/g arasında değiş tiğinden, 8 - 18'in çok üzerindedir. yetiş kinler için mg/gün RDI değerleri, dolayısıyla vücutta emilen artan demir(II) miktarı her iki HS'nin varlığı, büyük olasılıkla, negatif semptomlarla sonuçlanmayacaktır. aş ırı demir alımı.

### Demir(III)

KKH-FA ve HA varlığının demir(III) alımı üzerinde benzer etkilere sahip olduğu görülmüş tür. demir(III) absorpsiyonunda önemli artış lar kaydedilmiş tir.

%172-304 ve %105-444 arasında değiş en KKH-FA ve HA varlığı sırasıyla.

Demir(III)'ün sulu çözeltilerde çözümediği bilinmektedir ve bağırsak dokusu tarafından emilmesi için önce demir(II)'ye indirgenmesi gerekir, ancak bu sonuçlar CHD-FA ve HA'nın varlığının demire büyük ölçüde yardımcı olduğunu düş ündürür. (III)

GİS'in sulu ortamında çözünlük.

Hemoglobin, demir(II) veya demir(III) kullanılarak oluş turulabilir. Methemoglobin, demir (III) ile oluş an hemoglobini ifade eder. Hemoglobinin aksine, methemoglobin eksiktir.

vücutta oksijen taş ıma yeteneği. Bu nedenle, ortalama miktarlardan daha yüksek vücutta demir(III) (ferrik demir) ve çę itli siyanoz formlarına neden olabilir ve kağnımalıdır.

Bu deneye demir(III)'ün dahil edilmesinin amacı hümk maddelerin demir(III) emilimini artırma potansiyelini göstermek ve böylece mücadelede kullanılabilmesi için değildi.

demir eksikliğini değil, hümk maddelerin demir eksikliğini artırma potansiyelini göstermek içindir. ş elasyon yoluyla son derece zayıf çözünlüğe sahip bir bileş için sulu çözünlüğü.

### İz mineral: Çınko

CHD-FA ve HA varlığının alım üzerinde benzer etkilere sahip olduğu görülmüş tür.

çınko. CHD-FA varlığında çınko emilimindeki artış lar kaydedildi ve

HA, sırasıyla %105-541 ve %109-261 arasında değiş ir.

Bu sonuçlar, bu hümk maddeleri içeren tıbbi müstahzarların alınmasının

Gıda veya çınko takviyeleri ile birlikte, üzerinde geliş miş bir etkiye sahip olabilir.

mineral emilimi Bu iyileş tirilmiş alım özellikle ş u durumlarda faydalı olacaktır:

çınko eksikliği riski taş ıyan bazı birey grupları, örneğin:

GİS bozukluklarından mustarip bireyler, vejeteryanlar, hamile veya emziren kiş iler



kronik alkolizmden muzdarip kadınlar ve bireyler. Üstelik, H<sub>2</sub>S'lerden herhangi birini tek bir formülasyonda çnko ile birleş tiren takviyeler karşı ılaş tırıldığında mineralin genel alımında daha faydalı olabilir. tek baş ına çnko içeren geleneksel takviyelere.

Çnko alımı için UL, RDI'nin yaklaşık dört katıdır. artış lar çnko absorpsiyonunda absorpsiyon HA'nın varlığı negatif sonuçvermemelidir. aş ırı çnko alımının neden olduğu semptomlar, ancak KKH-FA'nın varlığı çnko alımı üzerinde daha da büyük bir etkiye sahip olduğu görülmüş tür ve muhtemelen hafif neden olabilir uzun süre kullanıldığında aş ırı emilimin olumsuz belirtileri.

Tablo 62, fare bağırsağının en büyük bağırsak bölgesini gösterir. her bir mineral için CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyondaki değiş iklilik.

Tablo 57. Varlığında emilimde en büyük değiş ikliliği gösteren bağırsak bölgesi CHD-FA ve HA

Mineral	bağırsak segmenti en büyük değiş ikliliği gösteren (CHD-FA)	bağırsak segmenti en büyük değiş ikliliği gösteren (HA)
Kalsiyum	İ leum	jejunum/kolon
Magnezyum	duodenum	oruç
Demir(II)	İ leum	İ leum
Demir(III)	İ leum	duodenum
Çnko	İ leum	oruç

Her iki HS'nin mevcudiyetinde, belirli bir bölgenin tutarlı bir şekilde artan emilim göstermiş tir. Ancak beş mineralden dördü CHD-FA varlığında ileumda artmış absorpsiyon gösterdi.

Fare bağırsağının ayrı bölgeleri bilindiğinden, biraz farklılık gösterir. Anatominin yanı sıra mevcut taş ıyıcı tiplerinde, CHD-'nin taş ınması

FA-mineral kompleksi, belirli bir taş ıma türü tarafından tercih edilebilir.  
ileumda yaygındır.

HA'nın varlığı, herhangi bir GIT bölgesini tercihli bir bölge olarak göstermedi.  
Test edilen minerallerin emilimi.

Her bir majör ve iz mineralin yeterli alımının sağlanması esastır.  
vücudun uygun fizyolojik iş leyiş ini sürdürmek için. Bu yeterli seviyeler  
dengeli bir diyet veya mineral takviyeleri kullanılarak elde edilebilir. Mineral  
eksikliklere birçok olumsuz etki eş lik eder ve yaygın bir  
yoksul bölgelerde olduğu kadar çeş itli rahatsızlıklardan mustarip bireylerde de görülür.  
bozukluklar. Bir mineralin aş ırı alımı da istenmeyen yan etkilere neden olabilir.

CHD-FA'yı kalsiyum, demir(II) ile birleş tirmenin potansiyel avantajları olabilir.  
ve çınko, genel emilimlerini arttırmak ve olumsuzluklarla mücadele etmek için  
her bir mineraldeki eksikliklere bağlı semptomlar.

CDH-FA ve çınkonun tek bir formülasyonda birleş tirilmesi aş ırı seviyelere neden olabilir  
absorbe edilecek mineraldir.

Genel absorpsiyonlarını arttırmak için HA ile magnezyumun birleş tirilmesi,  
ayrıca düş ük seviyelerle bağlantılı negatif semptomlarla mücadelede yardımcı olur. Benzer ş ekilde  
CHD-FA, HA ve çınkoyu tek bir üründe birleş tirirken dikkatli olunmalıdır.  
formülasyon, emilecek mineralin aş ırı seviyelerine neden olabilir.  
HA'nın kalsiyum ve demir(II) ile birlikte alınması,  
kağııldı.

## Bölüm 7

### 7. Sonuçtartış ması

Dünya nüfusunun büyük çoğunluğu bir veya birden fazla hastalıktan mustarıptır. Belirli bir zamanda hastalıklar. Nitelikli sağlık uzmanları genellikle reçete çeşitli konvansiyonel ilaçlar, kısa süreli veya kronik olarak Bu hastalıkları tedavi etmek için. Ayrıca alternatif ilaçlar tedavi etmek için bu geleneksel ilaçlarla birlikte yaygın olarak alınır. aynı hastalık veya reçete edilen herhangi bir yan etkinin hafifletilmesine yardımcı olmak için ilaçtedavisisi. Birden fazla ilacın aynı anda kullanılması riskleri artırır. ilaçemiliminde değişikliklere neden olabilecek doğrudan ilaçilaçetkileşimleri tedavi baş arızızlığına veya istenmeyen yan etkilere yol açar.

CHD-FA ve HA gibi hümitik maddeler içeren tıbbi müstahzarların çok çeşitli tıbbi özelliklere sahiptir ve kolaylıkla elde edilebilir. bir sağlık profesyonelinin ziyaret etmeye veya bir rapor oluşturmaya gerek kalmadan sayıç reçete. Bu hümitik maddeler, doğada bulunan büyük organik makromoleküllerdir. ve yapı olarak benzerdir, birçok farklı fonksiyonel grup içerir. Bunlar fonksiyonel gruplar, hümitik maddelerin kolaylıkla bağlanmasına ve çeşitli kompleksler oluşturmasına izin verir. bileşiklerin. Bazı bileşiklerin bir H<sub>2</sub>S ile kompleks oluşturduğu görülmüştür. bitkiler, hayvanlar ve insanlarda daha iyi alım potansiyeli göstermiştir. Bu hümitik maddeler müstahzarlarının bilinen birçok tıbbi özelliğinden dolayı, ayrıca elde edilebilme kolaylığı, birçok kişinin muhtemelen bu hazırlıkları bir buna bazında, eş zamanlı olarak diğer ilaçlar ve/veya diyet takviyeleri.

Bu çalışmada, KKH-FA ve HA'nın yaygın olarak kullanılan çeşitli maddelerin alımı üzerindeki etkisi yutulmuş ilaçlar, vitaminler ve mineraller dışındaki fare bağırsağı kullanılarak değerlendirildi modeli.

İlaçların terapötik etki gösterebilmesi için belirli bir miktarın emilmesi gerekir. vücut tarafından. Daha az emilirse, ilacın terapötik potansiyeline ulaş ılmaz. ve daha büyük bir miktar emilirse, olumsuz yan etki riski vardır. Bu özellikle dar bir terapötik indekse sahip ilaçlarla uğraş ırken gereklidir, bir ilacın doğru konsantrasyonunun emilmesini sağlamak için.

Farklı ilaçsınıflarına ait olan ve aş ağıdaki özelliklere sahip, ağızdan uygulanan altı ilaç farklı fizikokimyasal özellikler seçildi (diklofenak, penisilin V, varfarin, rifampisin, valsartan ve zidovudin). CHD-FA ve HA'nın varlığı altı ilacın da alımı üzerinde etkili olduğu görülmüş tür. En çok uyuş turucu görüldü Bağırsak boyunca hümitik maddelerin mevcudiyetinde tutarlı bir azalma göstermek için. Bu düş üş , özellikle varfarin durumunda terapötik baş arısızlıkla sonuçlanabilir. (dar bir terapötik indeksi olan bir ilaç.

İlacın fizikokimyasal özellikleri (boyut, LogP ve LogD) ile absorpsiyonun artması veya inhibisyonu arasında açık bir iliş ki tanımlanamamış tır.

Bu nedenle, CHD-FA ve HA varlığında absorpsiyondaki değiş iklikler fiziko-kimyasal özelliklerine dayalı olarak diğer ilaçların absorpsiyon eğilimlerini tahmin etmek için kullanılır özellikler. Bununla birlikte, ilaçların pKa'sını değerlendirirken bir eğilim görülmüş tür. pKa > 5 olan ilaçların varlığında azalmış emilim gösterdiği yönünde bir eğilim CHD-FA. Bu eğilimi doğru bir ş ekilde değerlendirmek ve doğrulamak için daha geniş bir yelpazede ilaçların değerlendirilmesi gerekir.

Hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcıları potansiyel ilaç konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu ilaçları tıbbi ilaçlarla birlikte alırken ilaç etkileş imleri hümitik maddeler içeren müstahzarlar.

Vitaminler ve mineraller gibi besinler vücudun çalı ş ması için gereklidir.

normal fizyolojik iş leyiş i sürdürmek. Bu besinlerin belirli miktarları dengeli bir diyet veya vitamin ve mineral yoluyla gereklidir. takviyeler. Zaman içinde gerekli miktardan daha azını almak, bağlı olarak bir dizi negatif semptomun eş lik ettiği eksiklik

eksik besin. Ortalamadan daha yüksek alım da istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Etkileri. Bu nedenle, ilaçlara benzer şekilde, doğru miktarları asimile etmek önemlidir.

Bir suda çözünen ( B3 vitamini) ve bir yağda çözünen vitamin (E vitamini) çalış ma için seçilmiş tir. B3 Vitamini , dört bölgenin hepsinde azalmış emilim gösterdi Her iki HS varlığında GİS. Zamanla bu azalma, hafif bir vitamin eksikliği veya zaten var olan semptomları ş iddetlendirebilir yetersiz beslenme nedeniyle eksiklik. Bazı birey grupları daha fazla risk altındadır. Eksikliği olan ve HS içeren ilaçlar alınırken dikkatli olunmalıdır. yemekten sonraki iki saat içinde veya herhangi bir B3 vitamini takviyesi ile müstahzarlar.

Yağda çözünen E vitamini, dış a dönük fare kullanılarak baş arılı bir şekilde test edilemedi sulu suda yüksek oranda lipofilik vitaminin çözünmezliğinden dolayı bağırsak modeli Deney için gerekli ortam.

Bu çalış mada beş mineral değerlendirildi: kalsiyum, magnezyum, demir(II), demir(III) ve çnko. Bağlandıktan sonra çözünmez bir kompleks oluş turduğu düşünölen HA varlığında kalsiyum ve demir(II) hariç olmak üzere, her iki hümkik maddenin de varlığı mineral emiliminde önemli artış lara neden oldu. Düş ük olduğu bilinen Demir (III) sulu bir ortamda çözünürlüğün önemli ölçüde arttığı görölmüş tür. kontrol düş ündüren karşı ılaş tırıldığında her iki hümkik maddelerin varlığında absorpsiyon diğer çözünmeyen minerallerin de, CHD-FA veya HA'ya bağlı.

Mineral eksiklikleri daha fakir ölkelerde ve bazı ölkelerde yaygın bir durumdur. nüfus grupları. H2S içeren tıbbi müstahzarların birlikte alınması gıda ve mineral takviyeleri daha fazla emilime yardımcı olabilir ve olası bir eksiklik belirtilerinde azalma. Ayrıca, faydalar görölebilir teş vik etmek için bu HS'leri minerallerle tek bir ekte birleş tirmek mineral emilimi.

Genel olarak, ilaçların çoğu, aş ağıdakilerin varlığında azalmış emilim gösterir: H<sub>2</sub>S ise mineraller kontrole göre artış göstermektedir. Bu ilacın ve minerallerin farklı bağlanma biçimlerine bağlanabilir. HS. İlaçlar ve vitaminler, hümkik maddelere kompleks oluş um yoluyla bağlanır; Spesifik bağlanma, elektrostatik bağlar, hidrojen bağı ve zayıf bağlar yoluyla gerçekleş ir. van der Waals kuvvetleri bir halka yapısı oluş turmadan. Mineraller bağlanı ş elasyon yoluyla HS. Bu tip bağlanma, bir ş elatlama ajanı (CHD-FA veya HA) ile birden fazla koordinasyon bağı yoluyla kararlı bir iliş ki oluş turur. kararlı bileş iklerle sonuçlanan tek metal iyonu. Bağlanmadaki bu fark, ilaçlar söz konusu olduğunda çözünürlüğün azalmasına ve ilacın çözünürlüğünün artmasına neden olur mineraller.

Bağlanmadaki bu farklılıklar, üzerindeki çeliş kili etkileri de açıklayabilir. Sulu bir çözeltide çözünmediği bilinen iki bileş ikte görülen absorpsiyon, E vitamini ve demir(III). Vitamin E, KRB solüsyonunda bile çözünmezdi. CHD-FA ve HA'nın varlığı ve dolayısıyla bağırsak tarafından absorbe edilememesi doku. Demir(III) absorpsiyonda önemli bir artış la ters etki göstermiş tir. her iki HS'nin varlığında. Böylece hümkik maddelere ş elasyonla bağlanan bileş ikler, karmaş ık olanlardan daha iyi çözünürlüğe sahiptir.

Sonuç olarak, CHD-FA ve HA varlığının emilimini etkilediği görülmektedir. ilaç vitamin ve mineraller yoluyla ilaçla etkileş imleri ve bakımı yapılmalıdır. bu maddeler birlikte alındığında alınır.

Sonuç olarak, çalış manın tüm amaç ve hedeflerine belirlenen ş ekilde ulaşı ldı ve test edilen tüm ilaçlar ve vitaminler için analitik yöntemler geliştirilmiştir tir. Bunlar karmaş ık biyolojik matrislere uygulanamadıkları için yöntemlerin sınırlamaları vardır ve analitlerin konsantrasyonunu oldukça iyi bir ş ekilde değerlendirmeye yöneliktir. tanımlanmış bazı kirleticiler olmasına rağmen, sulu tampon sistemi aktif GIS dokusundan elde edilir.

Hangi fizikokimyasal olduğunu belirlemeye çalışmak için birkaç parametre değerlendirildi. Analitlerin özellikleri, absorpsiyonun olup olmayacağını tahmin etmek için kullanılabilir. İki hümitik maddenin varlığında artırılabilir. Bu öngörü birden fazla durumdaki geniş farklılıklar nedeniyle parametre belirlenememiştir. Seçilen her test bileşimi için parametre ve etki arasındaki farklar için çok fazla değişkenin değerlendirilmesine izin veren fulvik ve hümitik asitlerin Test edilen ilaçların sayısı.

Çalışma ayrıca, çalışmada tasarımındaki bazı eksiklikleri de vurguladı. Sadece numunelerin analizi sırasında tanımlanır. Bunlar analit çözünürlüğünü içerir ve LogP gibi deneysel olarak türetilmiş fizikokimyasal parametrelerin olmaması ve LogD değerleri.

Fülvik veya hümitik asidin varlığının önemli etkileri olduğu iddia edilebilir. genellikle farklı ilaç ve vitaminlerin emilimi üzerindeki etkileri kontrollerden daha düşüktür, ancak iyonik mineral emilimini önemli ölçüde artırır.

Bu sonuçların her ikisi de, hem sağlık profesyonellerinin hem de hastaların reçetenin birlikte uygulanması gerektiğinden haberdar edilmelidir. ilaç ve herhangi bir hümitik madde muhtemelen değiştirilmiş biyoyararlanıma yol açacaktır; ilaçların klinik sonucunu etkileyebilir.

## Çalışmanın yapıcı eleştirisi

### Dış a dönük fare bağırsağı modeli

Bu çalışmada için absorpsiyon modeli olarak dış a dönük fare bağırsağı modeli seçilmiş tir. İnsan bağırsak emilimi ile iyi korelasyonu nedeniyle, değerlendirme yeteneği GIT'in farklı bölgeleri ve çok basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle. Bununla birlikte, sırasında gözlemlenen potansiyel dezavantajlar vardır. deney.

İlk olarak, modelde, bozulmamış bağırsak dokusunu bir süre boyunca işlevsel tutmak için bağırsak dokusunun her bölgesi pH 7.4'lük (fizyolojik pH) KRB'ye yerleştirilir. eksizyon sonrası kullanılabilir süre. Bağırsak pH'ı yerinde pH 5-8 arasında değişir, bölgeye bağlı olarak. İlacın pKa'sına bağlı olarak iyonize olacaktır/ o bölgenin pH'ına göre birleşir. İyonlaşma durumu büyük ölçüde İlacın bağırsak zarından alımını belirler. bakım deney sırasında 7.4'teki pH, ortamın pH'ını tam olarak taklit etmez. bağırsak ortamı ve arasındaki ilaç alımında farklılıklara neden olabilir deney ve yerinde .

Ayrıca absorpsiyon modelinin bir başlıca dezavantajı da yüksek oranda lipofilik bileşiklerin alımını uygun şekilde değerlendiren. Bağırsak dokusu olarak gibi oldukça lipofilik bileşikler olan pH7.4'te KRB tamponunda kalması gerekir. E vitamini olarak çözünmezler ve bağırsak dokusundan emilemezler. değerlendirilecek.

### Test bileşiklerinin sayısı

Bu çalışmada, spesifik test ilaçları, vitaminler ve mineraller test edildi. Daha geniş Emilimdeki eğilimleri belirlemek için ilaç sayısının değerlendirilmesi gerekecektir. HS varlığında ve dayanarak daha iyi sonuçlar çıkarmak için ilaçların fizyokimyasal özellikleri.



## Bölüm 8

## Referanslar

- Aamir, M., Ahmad, N., Prakash, S., Mahmood, D., Anwer, MK & Iqbal, Z. (2011). Ağızdan ilaçvermede hümit maddelerin karşı ilaç tırmalı değeriendirilmesi. Eczacılık Bilimlerinde Sonuğar 1, 16-26.
- Acra, SA & Ghishan, FK (1991). Bağırsak taş ınmasını araş tırma yöntemleri. Parenteral ve Enteral Beslenme Dergisi 3, 93-98.
- Agarwal, SP, Anwer, MK & Aqil, M. (2008). Shilajit'ten ekstrakte edilen fulvik asit ile furosemidin kompleksleş tirilmesi: Yeni bir yaklaş ım. İlaçGeliş tirme ve Endüstriyel Eczacılık 34, 506-511.
- Agarwal, SP, Khanna, R., Karmarkar, R., Anwer, K. & Khar, RK (2007). Şilajit: A Gözden geçirmek. Fitoterapi Araş tırması 405, 401-405.
- Alam, MA, Al-jenoobi, FI & Al-mohizea, AM (2012). Farmasötik araş tırmalarda bir araçolarak dış a dönük bağırsak kesesi modeli: sınırlamalar ve uygulamalar. Eczacılık ve Eczacılık Dergisi 64, 326-336.
- Amidon, GL, Sinko, PJ & Fleisher, D. (1988). İnsan oral fraksiyon dozunu tahmin etme absorbte: Pasif ve taş ıyıcı aracılı bileş ikler için sıçan bağırsak zarı geçirgenliğini kullanan bir korelasyon. Farmasötik Araş tırma 5, 651-654.
- Andersson, KE, Bratt, L. & Dencker, H. (1976). Tetrasiklin absorpsiyonunun inhibisyonu çnko. Avrupa Klinik Farmakoloji Dergisi 10, 59-62.
- Ansorg, R. & Rochus, W. (1978). Doğal ve antimikrobiyal etkisi üzerine araş tırmalar sentetik hümit asitler. İlaçAraş tırması 28, 2195-2198.
- Anwer, MK, Agarwal, SP, Ali, A. & Sultana, Y. (2010). moleküler kompleksleri Şilajitten ekstrakte edilmiş hümit asitli aspirin ve karakterizasyonu. Dahil Etme Olayları ve Makrosiklik Kimya Dergisi 67, 209-215.
- Artursson, P. & Karlsson, J. (1991). Oral ilaçabsorpsiyonu arasındaki korelasyon insanlar ve insan bağırsak epitel (Caco-2) hücrelerinde görünür ilaçgeçirgenliği katsayıları. Biyokimyasal ve Biyofiziksel Araş tırma İletiş imleri 175, 880-885.
- Artursson, P., Palm, K. & Luthman, K. (2001). İlaçtaş ınmasının deneysel ve teorik tahminlerinde Caco-2 tek tabakaları. Geliş miş İlaçVerme İncelemeleri 46, 27-43.
- Artursson, P. (1993). İki bağırsak absorpsiyon modelinde seçici paraselüler geçirgenlik: İnsan bağırsak epitel hücrelerinin ve sıçan bağırsak segmentlerinin kültürlenmiş tek tabakaları. Farmasötik Araş tırma 10, 1123-1130.
- Astin, J. (1998). Hastalar neden alternatif tıp kullanıyor: Ulusal bir çalış manın sonuğarı. bu American Medical Association dergisi 279, 1548-53.
- Atiyeh, RM, Edwards, CA, Arancon, NQ & Merzger, JD (2002). Solucanlardan elde edilen hümit asitlerin organik atıkları iş lerken bitki büyümesi üzerindeki etkisi. Bioresource Teknolojisi 84, 7-14.
- Avdeef, A. (2005). PAMPA'nın yükseliş i. İlaçMetabolizması ve Toksikoloji Konusunda Uzman Görüş ü 1, 325-342.
- Bailey, RL, Fulgoni III, VL, Keast, DR & Dwyer, JD (2011). Diyet takviyesi kullanımı, gıda kaynaklarından yüksek miktarda mineral alımı ile iliş kilidir. Amerikan Beslenme Dergisi 94, 1376-1381.

- Barthe, L., Bessouet, M., Woodley, JF & Houin, G. (1998). Geliş tirilmiş dış a dönük bağırsak kesesi: bağırsak P-glikoproteini incelemek için basit bir yöntem. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 173, 255-258.
- Barthe, L., Woodley, JF, Kenworthy, S. & Houin, G. (1998). İnce bağırsak boyunca parasellüler taşımayı ölçmek için basit ve doğru bir teknik olarak geliş tirilmiş dış a dönük bağırsak kesesi. *Avrupa İlaç Metabolizması ve Farmakokinetik Dergisi* 23, 313-323.
- Barthe, L., Woodley, J. & Houin, G. (1999). İlaçların gastrointestinal emilimi: yöntemler ve çalış malar. *Temel ve Klinik Farmakoloji* 1, 154-168.
- Bergh, JJ, Cronje, JJ, Dekker, J., Dekker, TG, Gerritsma, LM & Mienie, LJ (1997). Su bulamağı kömürün oksijenle katalitik olmayan oksidasyonu: fulvik asitlerin ve akut toksisitenin tanımlanması. *Yakıt* 76, 149-154.
- Bermejo, M., Avdeef, A., Ruiz, A., Nalda, R., Ruell, J., Tsinman, O., Gonzalez, I. (2004). PAMPA-bir ilaçabsorpsiyonu in vitro model. Florokinolonların sıçan yerinde, Caco-2 ve PAMPA geçirgenliğinin karşı laş tırılması. *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* 21, 429-41.
- Blanck, HM, Cogswell, ME, Gillespie, C. & Reyers, M. (2005). ABD'li yetiş kinler arasında demir takviyesi kullanımı ve demir durumu: üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene anketinin sonuçları. *American Journal of Clinical Nutrition* 82, 1024-1031.
- Blundell, S., Woodley, JF, Ulbrich, K., Strohal, J. & Duncan, R. (1993). Çözünür polimerlerin ince bağırsaktan alınması ve transferi. 20. *Uluslararası Biyoaktif Maddelerin Kontrollü Salım Sempozyumu Bildirileri*, 328-329.
- Bouer, R., Barthe, L., Philibert, C., Tournaire, C., Woodley, J., Houina, G. & Toxicologie, LD (1999). P-glikoprotein ve hücre iç metabolizmanın metadonun bağırsak emilimindeki rolleri: sıçan bağırsak kesesini kullanan in vitro çalış malar. *Klinik Farmakolojinin Temelleri* 13, 494-500.
- Bourre, JM (2006). Besinlerin (gıdadaki) sinir sisteminin yapısı ve iş levi üzerindeki etkileri: beyin için diyet gereksinimleri hakkında güncelleme. Bölüm 1: mikro besinler. *Beslenme, Sağlık ve Yaş lanma Dergisi* 10, 377-85.
- Bridges, J., Millard, C. & Woodley, J. (1978). Lipozomla tutulan 125I etiketli poli(vinilpirolidon)'un sıçan jejunum tarafından in vitro alımı. *Biochimica ve Biophysica Acta* 544, 448-451.
- Burton, GW ve Traber, MG (1990). E Vitamini: Antioksidan aktivite, biyokinetik ve biyoyararlanım. *Beslenmenin Yıllık Gözden Geçirilmesi* 10, 357-382.
- Campbell, NRC & Hasinoff, BB (1991). Demir takviyeleri: ilaçetkileş imlerinin yaygın bir nedeni. *İngiliz Klinik Farmakoloji Dergisi* 31, 251-255.
- Caro, I., Boulenc, X., Meunier, V., Bourri, M., Julian, B., Joyeux, H., Roques, C. (1995). Yeni izole edilmiş bir Caco-2 klonunun (TC-7) bir taşı ma süreçleri ve ilaçların biyotransformasyon modeli olarak karakterizasyonu. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 116, 147-158.
- Carreno-Gomez, B., Duncan, R. (2000). Everted sıçan bağırsak keseleri: Antikanser ajanların P-glikoprotein aracılı akış ının miktarının belirlenmesi için yeni bir model. *Antikanser* 20, 1357-1361.
- Cashman, JN (1996). Analjezide NSAID'lerin etki mekanizmaları. *Uyuş turucu* 52, 13-23.
- ChemSpider kimyasal yapı veritabanı (2014). Şu adresten edinilebilir: <http://www.chemspider.com>. [8 Şubat 2014].
- Çene, YP, Aiken, G. & O'Loughlin, E. (1994). Sudaki hümk maddelerin moleküler ağırlığı, polidispersitesi ve spektroskopik özellikleri. *Çevre Bilimi ve Teknolojisi* 28, 1853-1858.

- Clarke, LL (2009). Fare bağırsağı oda çalış malarını kullanma kılavuzu. Amerikan fizyoloji dergisi- Gastrointestinal and Liver Physiology 296, 1151-1166.
- Clauss, W. & Hörnicke, H. (1984). İn vivo ve in vitro olarak tavş an proksimal ve distal kolonunda K-taş ınmasındaki segmental farklılıklar. Karş ılaş tırmalı Biyokimya ve Fizyoloji Bölüm A: Karş ılaş tırmalı Fizyoloji 79, 267-269.
- Cohn, JN ve Tognoni, G. (2001). Kronik kalp yetmezliğinde anjiyotensin reseptör blokleri valsartanın randomize bir denemesi. New England Journal of Medicine 345, 1667-1675.
- Conte, P., Zena, A., Pilidis, G. & Piccolo, A. (2001). Artan polisiklik tutma Hümik maddelerle toprak muamelesinden kaynaklanan topraklarda aromatik hidrokarbonlar. Çevre kirliliği 112, 27-31.
- Cornaire, G., Woodley, J., Hermann, P., Cloarec, A., Arellano, C. & Houin, G. (2004). Yardımcı maddelerin P-glikoprotein substratlarının in vitro ve in vivo absorpsiyonu üzerindeki etkisi International Journal of Pharmaceutics 278, 119-131.
- Corti, G., Maestrelli, F., Cirri, M., Zerrouk, N. & Mura, P. (2006). İnsan ilaçabsorpsiyonunun tahmini için bir in vitro yöntemin geliş tirilmesi ve değerlendirilmesi II. Yöntem uygunluğunun gösterilmesi. Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi 27, 354-362.
- Da Silva, CF, Severino, P., Martins, F., Chaud, MV & Santana, MHA (2009). Dış a dönük bağırsak kesesi modeli kullanılarak mikroküreler içeren granüllerden didanozinin bağırsak geçirgenliği. Journal of Microencapsulation 26, 523-528.
- De Paolis, F. (1997). Organik kirleticilerin hümik ve fulvik asitlere bağlanması: pH'ın etkisi ve hümik materyalin yapısı. Chemsphere 34, 1693-1704.
- DiPalma, JR & Ritchie, DM (1977). Vitamin toksisitesi. Yıllık Farmakoloji ve Toksikoloji İncelemesi 17, 133-148.
- Dresser, GK ve Bailey, DG (2002). Temel bir kavramsal ve pratik genel bakış yüksek oranda reçete edilen ilaçlarla etkileş imler. Journal of Clinical Pharmacology 9, 191-199.
- DrugBank açık veri uyuş turucu ve uyuş turucu hedef veri tabanı (2014). Şu adresten ulaş ılabilir: <http://www.drugbank.ca>. [4 Şubat 2014].
- Dunning-Davies, BM, Fry, CH, Mansour, D. & Ferguson, DR (2013). bu adenozin ve transepitelyal potansiyel ile ürotelyumdan ATP salınımının düzenlenmesi. BJU Uluslararası 111, 505-513.
- Eby, CS, Deitcher, SR, Cushman, M., Moll, S., Kessler, CM, Elliott, CG, Paulson, R. (2003). Tekrarlayan venöz tromboembolizmin önlenmesi için uzun süreli, düşük yoğunluklu warfarin tedavisi. New England Dergisi 238, 1425-1434.
- Eyheraguibel, B., Silvestre, J. & Morard, P. (2008). Organik atık iyileş tirmeden elde edilen hümik maddelerin mısırın büyümesi ve mineral beslenmesi üzerindeki etkileri. Bioresource Technology 99, 4206-4212.
- Ferrara, G., Loffredo, E., Senesi, N. & Marcos, R. (2006). hümik asitler azaltır insan lenfoblastoid hücre dizisi TK6'da mitomisin C'nin genotoksitesisi. Mutasyon Araş tırması/ Genetik Toksikoloji ve Çevresel Mutajenez 603, 27-32.
- Balık, DN (2001). Florokinolon yan etkileri ve ilaçetkileş imleri. Farmakoterapi 21, 253S-272S.
- Fitzgerald, MG & Fourman, P. (1956). İnsanda magnezyum eksikliğinin deneysel bir çalış ması. Klinik Bilim 15, 635.
- Fogh, J., Fogh, JM & Orfeo, T. (1977). Çıplak farelerde tümör üreten yüz yirmi yedi kültürlenmiş insan tümör hücre dizisi. Ulusal Kanser Enstitüsü Dergisi 59, 221-226.
- Fujioka, Y., Mizuno, N., Morita, E., Motozono, H., Takahashi, K., Yamanaka, Y. & Shinkuma, D. (1991). Sıçanlarda asiklovirin gastrointestinal emilimine yaş ın etkisi. Eczacılık ve Farmakoloji Dergisi 43, 465-469.

- Furman, PA ve Barry, DW (1988). Zidovudinun antiviral aktivite spektrumu ve etki mekanizması. Genel Bakış . Amerikan Tıp Dergisi 85, 176-181.
- Gallo, DG, Bailey, KR ve Sheffner, AL (1965). arasındaki etkileş im kolestramin ve ilaçlar. Deneysel Biyoloji ve Tıp 120, 60-65.
- Genser, D. (2008). Gıda ve ilaç etkileş imi: Beslenme/sağlık için sonuçlar durum. Beslenme ve Metabolizma Yıllıkları 52, 29-32.
- Guetzloff, TF & Rice, JA (1994). Hüyük asit misel oluş turur mu? Toplam Çevre Bilimi 152, 31-35.
- Haetzman, M., Elliott, a., Smith, B., Hannaford, P. & Chambers, W. (2003). Kronik ağrı ve geleneksel ve alternatif terapi kullanımı. Aile Hekimliği 20, 147-154.
- Hartenstein, R. (1981). Ç amur ayrış tırma ve stabilizasyon. Bilim 212, 743-749.
- Havliir, DV, Tierney, C., Friedland, GH, Pollard, RB, Smeaton, L., Sommadossi, J. kombinasyon tedavisi (2000). Zidovudinun Dergisi 182, 321-325.
- Hayes, MHB & Clapp, CE (2001). Humik maddeler: Dikkat edilmesi gerekenler kompozisyonlar, yapının yönleri ve çevresel etkiler. Toprak Bilimi 166, 723-737.
- Heyman, M., Crain-Denoyelle, AM, Nath, SK & Desjeux, JF (1990). İnsan kolon karsinomu hücre dizisi CaCo-2'de protein transsitozunun miktarının belirlenmesi. Hüyresel Fizyoloji Dergisi 143, 391-395.
- Himukai, M. (1984). Gine tarafından Na<sup>+</sup>/asidik amino asit birlikte taş ınmasının reojenik özelliği domuz bağırsağı. Japon Fizyoloji Dergisi 34, 815-826.
- Hirsh, J., Dalen, JE, Anderson, DR, Poller, L., Bussey, H., Ansell, J. & Deykin, D. (2001). Oral Antikoagülanlar: Etki mekanizması, klinik etkinlik ve optimal terapötik aralık. Göğüs 119, 85-215.
- Holwerda, NJ, Fogari, R., Angeli, P., Porcellati, C., Hereng, C., Oddou-Stock, P., (1996). için yeni bir Heath, R., Sende. anjiyotensin II antagonisti olan Valsartan esansiyel hipertansiyon tedavisi: Plasebo ve enalapril ile karşı ılaş tırıldığında etkinlik ve güvenlik. Hipertansiyon Dergisi 14, 1147-1151.
- Hsiao, AF, Wong, MD, Kanouse, DE, Collins, RL, Liu, H., Andersen, RM, . (2003). Tamamlayıcı ve alternatif konvansiyonel tedavi yöntemleri. Edinil Gifford, B. A., HNK Yetenekli Sestlanlara Dergisi 33, 157-165.
- Hu, M., Zheng, L., Chen, J., Liu, L., Li, Y., Danzig, AH & Stratford Jr., RE (1995). Caco-2 hücrelerinde peptit taş ıyıcı iş levi ve prolidaz aktiviteleri: Koordineli ifade eksikliği. İlaç Hedefleme Dergisi 3, 291-300.
- Hui, TW, Short, TG, Hong, W., Suen, T., Gin, T. & Plummer, J. (1995). katkı maddeleri Kadın hastalarda anestezi indüksiyonu için kullanıldığında Propofol ve Ketamin arasındaki etkileş imler. Anesteziyoloji 82, 641-648.
- Iizasa, H., Genda, N., Kitano, T., Tomita, M., Nishihara, K., Hayashi, M., Nakamura, (2003). Dekstranda K., Sende. P-glikoproteininde değiş tirilmiş ifadesi ve iş levi farelerde sodyum sülfat kaynaklı kolit. Farmasötik bilimler dergisi 92, 569-76.
- Inui, KI, Okano, T., Maegawa, H., Kato, M., Takano, M. & Hori, R. (1988). Tavş an bağırsağı fırçasını zarlarında dipeptit taş ıyıcılar aracılığıyla sefalosporinlerin H<sup>+</sup> bağlı taş ınması: Sefiksime ve sefradin arasındaki taş ıma özelliklerinin farkı. Farmakoloji ve Deneysel Terapötikler Dergisi 247, 235-241.
- Izzo, AA ve Ernst, E. (2001). Bitkisel ilaçlar ile reçete edilenler arasındaki etkileş imler ilaçlar: sistematik bir inceleme. İlaçlar 61, 2163-75.

- Jahnchen, E., Meinertz, T., Gilfrich, HJ, Kersting, F. & Groth, U. (1978). Kolestiramin tedavisi sırasında varfarinin geliş tirilmiş eliminasyonu. *British Journal of Pharmacology* 5, 437-440.
- Jansen van Rensburg, C., Van Rensburg, CEJ, van Ryssen, JBJ, Casey, NH & Rottinghaus, GE (2001). Etlik civcivlerde aflatoksin bağlayıcı olarak hümkik asitin in vitro ve in vivo değerlendirilmesi. *Kanatlı Bilimi* 85, 1576-1583.
- Ji, F., McGlone, JJ ve Kim, SW (2006). Diyet hümkik maddelerinin domuz büyüme performansı, karkas özellikleri ve amonyak emisyonu üzerindeki etkileri. *Journal of Animal Science*, 84(9), 2482-2490.
- Jones, K. (2003). Pestisitlerin, klorpirifos ve arseniğin, sulu sistemlerde kompost hümkik maddelerin varlığında toksisitesinin değerlendirilmesi. *Tehlikeli Maddeler Dergisi* 103, 93-105.
- Jooné, GK ve van Rensburg, CEJ (2004). Potasyum humatın anti inflamatuvar özelliklerinin in vitro araş tırılması. *Enflamasyon* 28, 169-174.
- Joone, GK, Dekker, J. & van Rensburg, CEJ (2003). soruş turma oksihumatın immün sistemi uyarıcı özellikleri. *Biyoloji Bilimleri Dergisi* 58, 263-7.
- Jumarie, C. & Malo, C. (1991). İ n vitro enterositik farklılaş ma çalış ması için bir model olarak serumsuz ortamda kültürlenmiş Caco-2 hücreleri. *Hücre Fizyoloji Dergisi* 149, 24-33.
- Kalbfleisch, JM, Lindeman, RD, Ginn, EH & Smith, WO (1963). Etkileri alkollü ve normal deneklerde magnezyum ve diğer elektrolitlerin idrarla atılımı üzerine etanol uygulaması. *Journal of Clinical Investigation* 42, 1471-1475.
- Kansy, M., Senner, F. & Gubernator, K. (1998). Fizikokimyasal yüksek verimli tarama: pasif absorpsiyon sürecinin açıklamasında paralel yapay membran geçirgenliği testi. *Tıbbi Kimya Dergisi* 41, 1007-1010.
- Kantor, TG (1986). Analjezide diklofenak kullanımı. *Amerikan Tıp Dergisi* 80, 64-69.
- Kei, A., Liberopoulos, EN & Elisaf, MS (2011). Nikotinik asidin klinik kullanımını kısıtlayan nedir? *Güncel Vasküler Farmakoloji* 9, 521-530.
- Khaled, H. & Fawy, H. (2011). Tuzluluk koş ullarında farklı seviyelerde hümkik asitlerin besin içeriği, bitki büyümesi ve toprak özellikleri üzerindeki etkisi. *Toprak ve Su Araş tırması* 1, 21-29.
- Killip, S., Bennett, JM & Chambers, MD (2007). Demir eksikliği anemisi. *Amerikan Aile Hekimi* 75, 671-8.
- Kleinow, KM, Johnston, BD, Holmes, EP & McCarrol, ME (2006). Yayın balığı bağırsak duvarından Rhodamine 123 geçirgenliği: Termal uyum ve akut sıcaklık değ iş imi ile iliş ki. *Karş ılaş tırma Biyokimya ve Fizyoloji* 144, 205-215.
- Kille, DE, Brinton, TI, Malcolm, RL & Leenheer, JA (1987). Karş ılaş tırma suda yaş ayan hümkik maddeler ve ticari hümkik asitler ile organik çözünen maddelerin suda çözünlülüğünün artırılması. *Çevre Bilimi Teknolojisi* 21, 1231-1234.
- Klöcking, R. & Sprössig, M. (1972). Hümkik asitlerin antiviral özellikleri. *Deneyim* 28, 607-608.
- Kocabağlı, N., Alp, M., Acar, N. & Kahraman, R. (2002). Diyete humat ilavesinin piliçbüyümesi ve karkas verimi üzerine etkileri. *Kanatlı Bilimi* 81, 227-30.
- Kucukersan, S., Kucukersan, K., Colpan, I., Goncuoglu, E. & Reisli, Z. (2005). The hümkik asidin yumurtacı tavukların yumurta verimine ve yumurta özelliklerine etkileri. *Veterinerlik* 9, 406-410.
- Lacombe, O., Woodley, J., Solleux, C., Delbos, J.-M., Boursier-Neyret, C. & Houin, G. (2004). Parasellüler, transsellüler ve bazı taş ıyıcı yolların belirteçleri kullanılarak sıçan ince bağırsağı boyunca ilaçgeçirgenliğinin lokalizasyonu. *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* 23, 385-391.

- Lampen, A., Christians, U., Gonschior, AK, Bader, A., Hackbarth, I., von Engelhardt, W. & Sewing, KF (1996). Ussing odasındaki domuz bağırsağı mukozası tarafından makrolid immün baskılayıcı takrolimusun metabolizması. *British Journal of Pharmacology* 117, 1730-1734.
- Lennernas, H, Palm, K., Fagerholm, U. & Artursson, P. (1996). İnsan bağırsak epitelyal (Caco-2) hücrelerinde in vitro ve insan jejunumunda in vivo aktif ve pasif ilaçtaşımasının karşılaştırılması. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 127, 103-107.
- Lennernas, H. (1997). İnsan jejunal etkili geçirgenliği ve prelinik ilaçemilim modelleri ile ilişki. *Journal of Pharmacology and Pharmacoterapeutics* 49, 627-638.
- Lester, GD ve Piringç BL (2012). Lökotrien C4'ün at trakeal epitelinin biyoelektrik özellikleri ve iyon taşıması üzerindeki etkileri. *American Journal of Veterinary Research* 73, 2007-2012.
- Levine, RR, McNary, WF, Kornguth, PJ & LeBlanc, R. (1970). histolojik Bağırsak emilimini incelemek için dış ağız bağırsak tekniğinin yeniden değerlendirilmesi. *Avrupa Farmakoloji Dergisi* 9, 211-219.
- Li, M., Si, L., Pan, H., Rabba, AK, Yan, F., Qiu, J. & Li, G. (2011). Yardımcı maddeler, P-gp inhibisyonu ile gansiklovirin bağırsak emilimini artırır: in vitro olarak dış ağız bağırsak kesesi ile ve in situ gelişmiş bağırsak perfüzyonu ile değerlendirilmiş tir. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 403, 37-45.
- Liu, XD (2005). Eritromisin erkek ve dişi sıçanlarda nimodipinin emilim kinetiği üzerindeki farklı etkisi. *Avrupa İlaç Metabolizması ve Farmakokinetik Dergisi* 30, 69-73.
- Loffredo, E. & Senesi, N. (2006). Hüyük maddelerin kaderindeki rolü endokrin bozucu bileşimler üzerinde durularak topraktaki antropojenik organik kirleticiler. *Toprak ve Su Kirliliğinin İzlenmesi, Korunması ve İyileştirilmesi*, 3- 23.
- Lubal, P., Siroky, D., Fetsch, D. & Havel, J. (1998). Asidobazik ve kompleksleşme Hüyük asitlerin özellikleri. Çek hüyük asitlerinin metal iyonlarıyla kompleksleşmesi üzerine bir çalışma. *Talanta* 47, 401-412.
- Lynch, T. & Fiyat, A. (2007). Sitokrom P450 metabolizmasının ilaç üzerine etkisi yanıt, etkileşimler ve yan etkiler. *Amerikan Aile Hekimi* 76, 391-396.
- Madara, JL ve Trier, JS (1982). Sıçan ince bağırsağında goblet hücresi sıkı bağlantılarının yapısı ve geçirgenliği. *Membran Biyoloji Dergisi* 66, 145-157.
- Malloy, MJ, Ravis, WR, Pennell, AT & Diskin, CJ (1996). Etkisi tek doz valproat farmakokinetiği üzerinde kolestiramin reçnesi. *Uluslararası Klinik Farmakoloji ve Terapötikler Dergisi* 34, 208-211.
- Manyemba, J. & Mayosi, BM (2002). Romatizmal ateşin sekonder önlenmesi için penisilin. *Chochrane Sistemik İnceleme Veritabanı* 3, CD002227.
- March, BE, Wong, E., Seier, L., Sim, J. & Biely, A. (1973). Hipervitaminoz E civciv Beslenme Dergisi 103, 371-37.
- Marino, EL, Vicente, MT & Dominguez-Gil, A. (1983). Eş zamanlı uygulamadan sonra kolestiraminin sefadroksil farmakokinetik parametreleri üzerindeki etkisi. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 16, 23-30.
- Martin-Neto, L., Traghetta, DG, Vaz, CMP, Crestana, S. & Sposito, G. (2001). Atrazin ve hidroksiatrazinin hüyük maddelerle etkileşim mekanizmaları üzerine. *Çevresel Kalite Dergisi* 30, 520-525.
- Martinez, MN ve Amidon, GL (2002). Farmakokinetik ve farmakodinamik, ilaç emilimini etkileyen faktörlerin anlaşılmasına mekanik bir yaklaşım: Temel Bilgilerin Gözden Geçirilmesi. *Journal of Clinical Pharmacology* 42, 620-643.

- Mary, PL & Rao, JP (2002). Fenol kırmızısı, farelerin dış a dönük bağırsak keseleri tarafından fosfat alımını engeller. *Kobe Tıp Bilimleri Dergisi* 48, 59-62.
- Mayhew, L. (2004). Biyolojik tarımda hümik maddeler. *Dönüm* 34, 54-61.
- Mei, Z., Looker, AC, Pfeiffer, CM, Cusick, SE & Lacher, DA (2011). Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi'nden (NHANES) 1999-2006'dan ABD'li hamile kadınlarda demir durumunun değerlendirilmesi. *American Journal of Clinical Nutrition* 93, 1312-1320.
- Miret, S., Simpson, RJ ve McKie, AT (2003). Diyet demir emiliminin fizyolojisi ve moleküler biyolojisi. *Yıllık Beslenme İncelemesi* 23, 283-301.
- Mirza, MA, Agarwal, SP, Rahman, MA, Rauf, A., Ahmad, N., Alam, A. & Iqbal, Z. (2011). Bir antiepileptik ilacın oral ilaçiletiminde hümik asidin rolü. *İlaç Geliştirme ve Endüstriyel Eczacılık* 37, 310-319.
- Moshtaghi, AA, Badii, AA & Hassanzadeh, T. (2006). Sığan dış a dönük bağırsak kesesi tarafından manganez ve demir emiliminin araştırılması. *Pakistan Journal Biological Sciences* 9, 1346-1349.
- Murrow, EJ ve Oglesby, FM (1996). Akut ve kronik hastalık: benzerlikler, farklılıklar ve zorluklar. *Ortopedi hemşireliği* 15, 47-51.
- Nagpal, J. & Choudhury, P. (2004). Pediatrik pratikte demir formülasyonu. *Hintli Pediatri* 41, 436-442.
- Naisbett, B. & Woodley, J. (1994). Oral ilaç için domates lektininin potansiyel kullanımını teslimat: Sığan ince bağırsağına in vitro lektin bağlanması. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 107, 223-230.
- Ulusal Sağlık Enstitüleri, diyet takviyeleri ofisi (2014). Şu adresten edinilebilir: [ods.od.nih.gov](http://ods.od.nih.gov). [9 Şubat 2014].
- Nebbioso, A., Piccolo, A., Animali, P. & Federico, N. (2011). Bir humeomik biliminin temeli: Hümik biyoüstyapıların kimyasal fraksiyonasyonu ve moleküler karakterizasyonu. *Biyomoleküller* 12, 1187-1199.
- Nicklina, P., Irwina, B., Hassanb, I., Williamson, I. & Mackay, M. (1982). Geçirgen destek tipi, bileşiklerin Caco-2 hücreleri boyunca taşınmasını etkiler. *Uluslararası Eczacılık Dergisi* 83, 197-209.
- Nolon, JP, Hare, DK, McDevitt, JJ ve Ali, MV (1977). Bağırsak endotoksin emiliminin in vitro çalışmaları: İzole edilmiş dış a dönük bağırsak kesesinde emilim kinetiği. *Gastroenteroloji* 72, 434-439.
- Openstax Koleji, ince ve kalın bağırsak (2013). Şu adresten edinilebilir: <http://cnx.org/content/m46512/1.4/>. [28 Haziran 2013].
- Pandey, AK, Pandey, SD & Misra, V. (2000). Metal-hümik asit komplekslerinin stabilite sabitleri ve çevresel detoksifikasyondaki rolü. *Ekotoksikoloji ve Çevre Güvenliği* 47, 195-200.
- Panichkriangkrai, W. & Ahrens, FA (1988). *Escherichia coli* ısıya dayanıklı enterotoksin karışımının erkek domuzların dış a dönük jejunal keselerindeki klorür akışı üzerindeki in vitro etkileri. *American Journal of Veterinary Research* 49, 1695-1698.
- Pant, K., Singh, B. & Thakur, N. (2012). Shilajit: Kansere karşı Hümik Madde Her Derde Deva. *Uluslararası Toksikolojik ve Farmakolojik Araştırma Dergisi* 4, 17-25.
- Pena-Mendez, EM (2005). Antarktika'dan olanlar da dahil olmak üzere farklı menşeli hümik maddelerin kütle spektrometrisi: Karşılaştırmalı bir çalışma. *Talanta* 67, 880-890.
- Pena-Mendez, EM, Novotná, K., Gajdošová, D., González, V. & Havel, J. (2007). Kütle spektrometrisi ve nöral ağlar aracılığıyla farklı orijinli hümik maddelerin karakterizasyonu. *Chemosphere* 68, 2047-2053.
- Pena-Mendez, EM, Havel, J. & Patočka, J. (2005). Hümik maddeler - hala bilinmeyen yapıya sahip bileşikler: tarım, endüstri, çevre ve biyotıp uygulamaları. *Uygulamalı Biyotıp Dergisi* 3, 13-24.

- Pento, JT & Johnson, ME (1983). Verapamil'in sıçan bağırsağı segmentlerinde kalsiyum taşınması ve alımı üzerindeki etkisi. *Farmakoloji* 27, 343-349.
- Perminova, IV, Grechishcheva, NY, Kovalevskii, DV, Kudryavtsev, a V., Petrosyan, VS & Matorin, DN (2001). Hüyük maddelerin polisiklik aromatik hidrokarbonlara kimyasal bağlanmalarıyla ilgili detoksifiye edici özelliklerinin miktarının belirlenmesi ve tahmini. *Çevre Bilimi ve Teknolojisi* 35, 3841-3848.
- Peters, FT, Drummer, OH & Musshoff, F. (2007). Yeni yöntemlerin doğrulanması. *Adli bilim uluslararası* 165, 216-24.
- Petrovic, M. & Kastelan-Macan, M. (1996). Çözünmeyen metal hüyük kompleksler tarafından inorganik fosfor alımı. *Su Bilimi ve Teknolojisi* 34, 253-258.
- Pfeffer, M. (2000). Akut miyokard enfarktüsü denemesinde (VALIANT) Valsartan: Gerekçe ve tasarım. *American Heart Journal* 140, 727-750.
- Piccolo, A. (2001a). Hüyük maddelerin supramoleküler yapısı. *Toprak Bilimi* 166, 810-832.
- Pils, JRV ve Laird, DA (2007). Tetrasiklin ve klortetrasiklin'in K ve Ca ile doymuş toprak killeri, hüyük maddeler ve kil-hüyük kompleksler üzerinde sorpsiyonu. *Çevre Bilimi ve Teknolojisi* 41, 1928-1933.
- Polk, RE, Healy, DP, Sahai, J., Drwal, L. & Racht, E. (1989). Normal gönüllülerde demir sülfat ve çnko içeren multivitaminlerin siprofloksasin emilimine etkisi. *Antimikrobiyal Ajanlar ve Kemoterapi* 33, 1841-1844.
- Pârvan, L., Dumitru, M., Sîrbu, C. & Cioroianu, T. (2013). Hüyük maddeler içeren gübre. *Romanya Tarımsal Araştırma* 30.
- Quevedo, MA ve Briñón, MC (2009). İn vitro ve in vivo farmakokinetik Zidovudin'in iki yeni ön ilacının karakterizasyonu. *Antiviral araştırma* 83, 103-111.
- Rasgado-Flores, H., Krishna Mandava, V., Siman, H., Van Driessche, W., Pilewski, J., Randell, S. & Bridges, R. (2013). Apikal hiperozmotik sodyum tehdidi ve amiloridin kistik fibroz donörlerinden insan bronşiyal epitel hücrelerinde sodyum taşınması üzerindeki etkisi. *American Journal of Physiology- Cell Physiology* 305, C1114-C1122.
- Rice, JA ve MacCarthy, P. (1991). Hüyük maddelerin elementel bileşiminin istatistiksel değerlendirmesi. *Organik Jeokimya* 17, 635-648.
- Rodriguez, NC, Urrutia, EC, Gertrudis, BH, Chaverri, JP & Mejia, GB (2011). Fulvik asidin antioksidan aktivitesi: Canlı maddeden türetilen bir biyoaktif bileşik. *Gıda, Tarım ve Çevre Dergisi* 9, 123-127.
- Rowland, RN & Woodley, F. (1981). Serbest ve lipozom hapsolmuş insülinin alımı sıçan bağırsak keseleri in vitro. *Biyobilim Raporları* 1, 345-352.
- Rubas, W., Cromwell, ME, Shahrokh, Z., Villagran, J., Nguyen, TN, Wellton, M., (1996). Caco-2 tek Nguyen, TH, Sende. katmanlarındaki akı ölçümleri, insan kalın bağırsak dokusunda taşınmayı tahmin ediyor. *Farmasötik bilimler dergisi* 85, 165-169.
- Sabi, R., Çok, P. & van Rensburg, CEJ (2012). Karbohidrat türevli fulvik asit (CHD-FA), İrlanda yosunu kaynaklı enflamasyonu inhibe eder ve yara iyileşmesini artırır: Sıçanlarda etkinlik ve toksisite çalışması. *İlaçGeliştirme Araştırması* 73, 18-23.
- Santiago, P. (2012). Demir eksikliğinin tedavisi için demirli ve demirli oral demir formülasyonları: Klinik bir bakış. *Bilimsel Dünya Dergisi* 01/2012.
- Scharrer, E. & Stubenhofer, L. (1984). Tavuk kolonu tarafından aktif pirimidin emilimi. *Karşılaştırmalı Biyokimya ve Fizyoloji* 77, 85-88.
- Schepetkin, IA, Khlebnikov, AI & Kwon, BS (2002). Humus maddesinden tıbbi ilaçlar: Mumyaya odaklanın. *İlaçGeliştirme Araştırması* 57, 140-159.



- Schepetkin, IA, Klubachuk, ON, Khlebnikov, AI & Kwon, BS (2002). Mumie bileş enleri ve biyolojik aktiviteleri: makrofajların reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin modülasyonu. *Tıp* 2, 486-489.
- Schiller, F., Klocking, R., Wutzler, P. & Faerber, I. (1979). Topikal amonyum humat insan HSV enfeksiyonlarının tedavisi. *Ön klinik sonuçlar. Dermatologische Monatsschrift* 165, 505-513.
- Shahryari, R. & Mollasadeghi, V. (2011). Hümik gübre kullanımı ile buğday tanesi veriminin artırılması. *Çevre Biyolojisindeki Geliş meler* 5, 516-518.
- Sherry, L., Jose, A., Murray, C., Williams, C., Jones, B., Millington, O., Bagg, J., (2012). Karbonhidrat yaş ta türevi fulvik asit: *Candida albicans* biyofilmlerine karşı yeni bir membran aktif antiseptik ajanın in vitro araştırılması. *Mikrobiyolojide Sınırlar* 29, 284-290.
- Shiba, K., Sakai, O., Shimada, J., Okazaki, O., Aoki, H. & Hakusui, H. (1992). Antasitler, demir sülfat ve ranitidinin insanlarda DR-3355 emilimi üzerindeki etkileri. *Antimikrobiyal Ajanlar ve Kemoterapi* 36, 2270-2274.
- Siragy, HM, de Gasparo, M. & Carey, RM (2000). anjiyotensin tip 2 reseptörü bilindiği sıçanlarda valsartan kaynaklı hipotansiyona aracılık eder. *Hipertansiyon* 35, 1074- 1077.
- Soetan, KO, Olaiya, CO & Oyewole, OE (2010). minerallerin önemi insanlar, evcil hayvanlar ve bitkiler için elementler: Bir inceleme. *Afrika Gıda Bilimi Dergisi* 4, 200-222.
- Song, N., Zhang, S. ve Liu, C. (2004). Oral ilaç emilimini etkileyen faktörlere genel bakış . *Asya İlaç Metabolizması ve Farmakokinetiği Dergisi* 4, 167-176.
- Steffansen, B., Nielsen, CU, Brodin, B., Eriksson, AH, Andersen, R. & Frokjaer, S. (2004). Bağırsakta çözünen taşıyıcılar: oral ilaç emilimini iyileştirmeye yönelik eğilimlere ve stratejilere genel bir bakış . *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* 21, 3-16.
- Stenberg, P., Luthman, K. & Artursson, P. (2000). Bağırsak ilacının sanal taraması geçişgenlik Kontrollü Yayın Dergisi 65, 231-243.
- Stevenson, FJ (1982). *Humus Chemistry: Genesis, Bileş im, Reaksiyonlar* (1. baskı). New York: John Wiley and Sons, Ltd.
- Stevenson, FJ (1994). *Humus Kimyası: Genesis, Bileş im, Reaksiyonlar* (2. baskı). New York: John Wiley & Sons, Ltd.
- Sulli, AA ve Ezzo, DC (2007). Vitamin ve minerallerle ilaç etkileş imleri. *BİZ Eczacı* 32, 42-55.
- Sutton, R. & Sposito, G. (2005). Eleştirel İnceleme Toprak Humiğindeki Moleküler Yapı Maddeler: Yeni Görüş . *Çevre Bilimi ve Teknolojisi* 23, 9009-9015.
- Taylor, DC (1986). Bağırsak ilaç emiliminin yerleri ve mekanizmaları. *Eczane Uluslararası* 7, 179-183.
- Tenover, FC (2006). Bakterilerde antimikrobiyal direnç mekanizmaları. *Amerikan Tıp Dergisi* 119, S3-S10.
- Thiel, KD, Klocking, R., Schweizer, H. & Sproessig, M. (1977). Amonyum humatın herpes simpleks virüsü tip 1 ve tip 2'ye karşı antiviral aktivitesine ilişkin in vitro çalış malar. *Zentralblatt für Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene* 239, 304-321.
- Tosiello, L. (1996). Hipomagnezemi ve diabetes mellitus. Klinik uygulamaların gözden geçirilmesi. *Dahiliye Arş ivleri* 156, 1143-1148.
- Toyoguchi, T., Ebihara, M., Ojima, F., Hosoya, J. & Nakagawa, Y. (2005). İlaçların adsorpsiyon özelliklerinin in vitro incelenmesi. *Biyolojik ve farmasötik Bülten* 28, 841-844.
- Tringovska, I. (2012). Humik ve biyogübrelerin büyüme ve verim üzerine etkileri sera domatesleri. *Ağa Bahçe Bitkileri* 960, 443-449.
- Uchiyama, T., Sugiyama, T., Quan, Y., Kotani, A., Okada, N., Fujita, T. & Murnishi, S. (1999). Sıçan bağırsak zarı boyunca artan insülin geçişgenliği

- geçitli emilim arttırıcılar: Bağırsak mukozal toksisiteleri ve n-lauril-β-D-maltopiranosidin emilim arttırıcı mekanizması. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 51, 1241-1250.
- Ussing, HH & Zerahn, K. (1951). Elektrik kaynağı olarak sodyumun aktif taşıması. Kısa devre yapılmış izole kurbağa derisindeki akım. *Acta physiologica Scandinavica* 23, 110-127.
- Vachon, PH ve Beaulieu, JF (1992). Caco-2 hücre hattında morfolojik ve fonksiyonel farklılaşmanın geçici mozaik kalıpları. *Gastroenteroloji* 103, 414-423.
- Van Rensburg, CEJ, Dekker, J., Weis, R., Smith, T.-L., Jansen van Rensburg, CE & Schneider, J. (2002). Oksihumatin anti-HIV özelliklerinin araştırılması. *Kemoterapi* 48, 138-143.
- Van Rensburg, CEJ, Malfeld, SCK & Dekker, J. (2001). Oksifulvik asidin topikal uygulaması, farelerde kutanöz immün yanıtı baskılar. *İlaçGeliştirme Araştırması* 53, 29-32.
- Vašková, J., Velika, B., Pilátová, M., Kron, I. & Vaško, L. (2011). Hüyük asitlerin in vitro etkileri. *İn Vitro Hücre ve Gelişimsel Biyoloji* 47, 376-382.
- Vessman, J., Stefan, RI, Van Staden, JF, Danzer, K., Lindner, W., Burns, DT, (2001). Analitik Kimya 73, 1381-1386. Kimyada seçicilik: (IUPAC Fajgelj, A., Tavsiyeler 2001). Saf ve Uygulamalı
- Vucskits, AV, Hullár, I., Bersényi, A., Andrásófszky, E., Kulcsár, M. & Szabó, J. (2010). Fulvik ve hüyük asitlerin sıçanlarda performans, bağışıklık tepkisi ve tiroid fonksiyonu üzerindeki etkisi. *Hayvan Fizyolojisi ve Hayvan Besleme* 94, 721-728.
- Walter, E. & Kissel, T. (1995). İnsan bağırsak hücre dizisi Caco-2'deki heterojenlik, transepitelyal taşımadada farklılıklara yol açar. *Avrupa Farmasötik Bilimler Dergisi* 3, 215-230.
- Su, F. & Hiraide, M. (1992). Hüyük Maddelerle Komplekslenmiş Ağır Metaller. *Analitik Bilimler* 8, 453-459.
- Wehrli, W. (1983). Rifampin: etki ve dirençmekanizmaları. *Bulaşıcı Yorumlar Hastalıklar* 5, 407-411.
- Wilson, BYTH ve Wiseman, G. (1954). Maddelerin mukozaldan serozal yüzeye transferinin incelenmesi için dışa dönük ince bağırsak keselerinin kullanılması. *Fizyoloji Dergisi* 123, 116-125.
- Wilson, G., Hassan, IF, Dix, CJ, Williamson, I., Shah, R., Mackay, M. & Artursson, P. (1990). İnsan Caco-2 hücrelerinin taşıma ve geçirgenlik özellikleri: Bağırsak epitel hücre bariyerinin in vitro bir modeli. *Kontrollü Yayın Dergisi* 11, 25-40.
- Wilson, JP (1967). İnsanda ince bağırsağın yüzey alanı. *Bağırsak* 8, 618-21.
- Dünya Sağlık Örgütü. HIV/AIDS Küresel Sağlık Sektörü Stratejisi 2011-2015 (2014). Şu adresten erişilebilir: <http://www.who.int/hiv/en/>. [5 Mart 2014].
- Dünya Sağlık Organizasyonu. Tüberküloz tedavisi için kılavuz (2010). Şu adresten erişilebilir: <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>. [8 Eylül 2013].
- Yamagata, T., Kusuhara, H., Morishita, M., Takayama, K. & Benameur, H. (2007). Yardımcı maddeler tarafından bağırsak ksenobiyotik akışta taşıyıcı, meme kanseri direnç proteininin inhibisyonu yoluyla topotekanın oral ilaçemiliminin iyileştirilmesi. *Amerikan Farmakoloji ve Deneysel Tedavi Derneği* 35, 1142-1148.
- Yang, HL, Hseu, YC, Hseu, YT, Lu, FJ, Lin, E. & Lai, JS (2004). Hüyük asit insan premyelositik lösemi HL-60 hücrelerinde apoptozu indükler. *Yaşam bilimleri* 75, 1817-1831.

- Yee, S. (1997). Caco-2 hücreleri (kolonik) boyunca in vitro geçirgenlik, in vivo olarak tahmin edebilir (ince bağırsak) insan gerçeğinde veya efsanede emilim. *Farmasötik Araştırma* 14, 763-766.
- Zhang, Q., Zhao, L., Dong, Y.-H. & Huang, G.-Y. (2012). Üzerine norfloksasin sorpsiyonu yıpranmış kömürden çıkarılan hümik asit. *Çevre Yönetimi Dergisi* 102, 165-72.
- Zhou, JL, Liu, R., Wilding, A & Hibberd, A. (2007). Seçilen endokrin bozucu kimyasalların farklı su kolloidlerine emilmesi. *Çevre Bilimi ve Teknolojisi* 41, 206-13.

A eklenmesi gerekir

Hayvan Etiği Onayı