

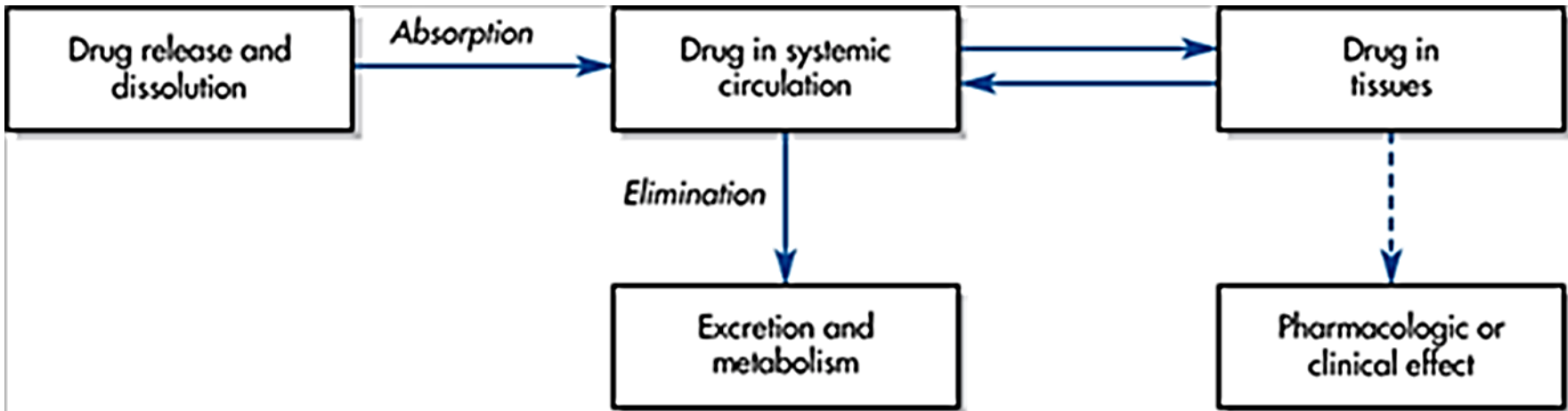
BESİN-İLAÇ ETKİLEŞİMİ

İlaçların Emilimi, Dağılımı, Metabolizması ve Atımı

Dr. Esmâ ASİL

Farmakokinetik

Farmakokinetik vücudun ilaca ne yaptığını inceler. İlaçlar etkilerini lokal veya sistematik olarak ya da her iki durumda da gösterebilir.



Source: Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC: *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6th Edition: www.accesspharmacy.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

İlacın vücuda alınışı (oral, deri, inhalasyon vb.)

• **Absorbsiyon**

Plazmaya geçiş

• **Dağılım**

Dokularda metabolizma

• **Biyotransformasyon**

İdrar, feçes, safradaki ilaç metabolitleri

• **Atım**

İlacın istenen etkileri göstermesi için emilmesi, dolaşıma katılıp etki yerine ulaşması, metabolize olması ve vücuttan atılması gerekir.

Absorbsiyon (Biyoyararlanım)

İlaçların absorbsiyonu uygulandıkları yerden kan yada lenf dolaşımına geçişidir. Absorbsiyon hızı ve derecesi ilacın;

- farmasötik şekline,
- uygulama yerine,
- ilacın fiziki ve kimyasal özelliklerine,
- ilacın konsantrasyonuna,
- ilacın farmakolojik özelliğine,
- Absorbsiyon yüzeyinin genişliğine,
- GIS hareketleri (ayrıca oral ilaçlar için mide boşalma hızı)
- ilacın uygulandığı dokunun vaskülarizasyonuna bağlıdır.

Sindirim Sisteminin Başlıca Özellikleri

Dilaltı

Sindirim kanalının başlıca bölümü olan ağızdan ilacın dil altına yerleştirilerek uygulanması birçok avantaj sağlar.

Dilaltı mukozası epiteli

- İnce multisellüler yapı
- Vaskülarizasyondan zengin
- Nötr pH (6.0-7.9)
- Lipoidik

ilaç moleküllerinin emilimi için oldukça uygun bir ortamdır.

Sindirim Sisteminin Başlıca Özellikleri

Özefagus

Farenksten mideye uzanan bir boru görevi yapan özefagustan ilaçlar hızlı bir şekilde geçtikleri için buradan emilim sınırlıdır.

Mide

Oral yoldan alınan bir tablet, mide-barsak yolunu 5-6 saatte geçer. Bunun 0.5-1 saati midede geçmektedir.

- Mide asiditesi (aspirin, tetrasiklin gibi) emilimi kolaylaştırır.
- Aspirin aç karnına alındığında %99 iyonize olmamış, yağda çözünür durumda olduğu için gastrik çeperden emilir.

Sindirim Sisteminin Başlıca Özellikleri

İnce bağırsaklar

Oral yolla alınan ilaçların en fazla emildiği bölgedir. İlacın ince barsakta geçirdiği süre yaklaşık 4-4,5 saattir.

- İB'lar besinlerin sindirimi için birçok enzim içerir.

Örnek: Salisilamid (aspirinin kimyasal adı; ağrı kesici, ateş düşürücü) türü ilaçlar barsaklarda glukuronat ve sülfat şekline dönüştürülmektedir. Düşük dozlarda verildiğinde, enzimler aktif madde molekülünün tümünü metabolize edebilmektedir.

Sindirim Sisteminin Başlıca Özellikleri

Kolon

Absorbe edici yüzey daha dar ve zayıf olduğu için emilim ince bağırsaklara oranla daha yavaş ve düşüktür.

Rektum

Rektumun absorbe edici yüzeyi ince barsaklara göre oldukça küçüktür. Burada emilim pasif difüzyonla olduğu için rektumun dar yüzeyi emilimi sınırlayabilmektedir.

Ancak; alt ve orta hemoroidal venler doğrudan sistemik dolaşıma açıldığı için bu yolla uygulanan ilaçlar atımdan en az etkilenir.

Uygulama yollarına göre ilaçların absorpsiyon hızları

VERİLİŞ YOLU	ABSORBSİYON HIZI
Deriden	Değişken
Oral	30-90 dakika
Rektal	5-30 dakika
Cilt altı	15-30 dakika
Kasıçi	10-20 dakika
Dilaltı	3-5 dakika
İnhalasyon	3 dakika
Endotrakeal	3 dakika
Damar yolu	30-60 saniye
Kalp içine	15 saniye

İlaçların emilim hızı tedavide önemlidir.

1. Çok hızlı absorbe olan ilaç molekülleriyle toksik konsantrasyona ulaşma riski çok fazladır.
2. Çok yavaş absorpsiyon durumlarında etkili konsantrasyona erişilemeyebilir.

İLAÇLARIN EMİLİMİ BOŞ MİDEYE VEYA BESİNLE BİRLİKTE ALINMA DURUMLARINA GÖRE DE DEĞİŞİKLİK GÖSTERMEKTEDİR.

Oral yoldan alınan ilaçların GIS emilimini etkileyen faktörler

- İlaçların dilüsyonu
- İlaçların asidik-bazik oluşu
- Pasaj süresi
- GIS patolojileri vb.

Bazı Koşullarda Besinler Bazı İlaçların Oral Biyoyararlanımını Arttırabilirler

Presistemik eliminasyonu yüksek (ilk geçiş etkisi) olan ilaçlarda, ilacın farmasötik preparatının şekline göre absorpsiyon artabilir.

ÖRNEK: Propranolol, selektif olmayan ve genellikle hipertansiyonun tedavisinde kullanılan gruba dahil bir ilacın tıbbi adıdır, ilk beta blokördür. Türkiye'deki ticari ismi Dideral'dir.

- Aç karnına hızlı salıverilen bir propranolol preparatı uygulandığında ilaç hızla absorbe olur fakat yüksek presistemik eliminasyondan dolayı bu etken maddenin sistemik biyoyararlanımı düşüktür ve doza bağımlıdır.
- Propranololun hızla salıverilen bir preparatı yemekle birlikte verilecek olursa ilacın biyoyararlanımı %70 artabilir.
- Yüksek proteinli diyetlerde bu oran daha da fazla olur. Bu artışın nedeni besinlerle presistemik ilaç eliminasyonunun azaltılmasıdır.

Emilimin gecikmesi:

- Esas mekanizma; ince barsakta bulunan reseptörlerin feed-back mekanizması yolu ile oluşturduğu mide boşalma oranının besin varlığında azalmış olmasıdır.
- Diyet tipleri GI motiliteyi etkilemektedir.

Sıvı diyetler gastrik boşalmayı hızlandırırken özellikle yağ ve aminoasit içeren besin bileşimlerinin bulunduğu beslenme sonrası durumda gastrik boşalma gecikmektedir.

Emilimin azalması

- Süt, yoğurt ve sütlü gıdalar tetrasiklinlerin (antibiyotik) emilimini engeller.
- Bu tip besinler içlerinde bulunan kalsiyum nedeniyle tetrasiklinlerle şelasyon yapar ve tetrasiklinlerin emilimini ve oral biyoyararlanımını azaltır.

ŞELASYON: Şelatör madde metalle absorbe olmayan kompleks oluşturarak organizmadan atılmasını sağlar. Şelasyon; damar sertliğini, bağışıklığın kuvvetlendirilmesini ve dokuların kendini yenilemesini engelleyen bu ağır metallerin dolaşıma katılarak vücuttan atılmasını sağlar.

Emilimin azalması

Gİ sıvılarındaki kararsızlık:

İlaçların alındığı sıvılar ve besinler emilimi etkiler.

Asidik yumuşak içecekler, meyve suları ve diğer besinlerin ilacı yıkabilen mide asidini aşırı artırdığı ya da ilacın barsak yerine midede çözünmesine sebep olduğu için ilaçların genellikle suyla alınması gerektiği ifade edilmektedir.

Besin bileşenleriyle ilaçların fiziksel ya da kimyasal bağlanması:

Fizikokimyasal mekanizmalar besinler tarafından ilacın bağlanmasını içermektedir.

Emilimin azalması

İlk geçiş etkisi ve atımın artması:

Bu mekanizma bazı besin bileşimlerinin tekrarlı alımlarında düşünölmektedir. Yüksek proteinli besinler, turpgillerden sebzeler (brüksel lahanası ve beyaz lahana) ve mangalda pişirilmiş besinler ilaç metabolizmasındaki enzimleri indükleyerek belli ilaçların atılımını ve ilk geçiş etkisini arttırabilir.

İlacın vücuda alınışı (oral, deri, inhalasyon vb.)

• **Absorbsiyon**

Plazmaya geçiş

• **Dağılım**

Dokularda metabolizma

• **Biyotransformasyon**

İdrar, feçes, safradaki ilaç metabolitleri

• **Atım**

İlaçların Dağılımı (Distribution)

- Emilime uğrayan ilacın kan dolaşımı aracılığıyla önce doku sıvılarına (interstisyel) ve sonrada intrasellüler sıvılara yayılmasıdır.
- Absorbsiyondan sonra sistemik dolaşıma geçen ilaç molekülleri plazma proteinlerine bağlanarak vücutta dağılıma uğrar.

İlaçların Dağılımı

- İlaçlar kanda değişik oranlarda plazma proteinlerine bağlanırlar.
- İlaçları bağlayan proteinlerin çoğu albüminler ve α -1 asit glikoproteindir. Bunun yanında globülinler ve lipoproteinler de belirli ilaçları bağlarlar.
- Bağlanma yerleri albüminler üzerinde bulunan özel odaklardır. Her ilacın bu odaklara bağlanma afinitesi (ilgisi) farklıdır.

İlaçların Dağılımı

- Bazen aynı bağlanma odağına ilgi gösteren ilaçlar bir arada verildiklerinde, bağlanmak için aralarında yarışa girerek ve kanda birbirlerinin serbest molekül miktarını arttırarak toksik etkilerin ortaya çıkmasına (ilaç etkileşmesi) neden olabilirler.
- Yani etkileşim, bir yönü ile doza bağımlıdır. Bu tip etkileşimlere çok sık rastlanmaz.

İlaçların Dağılımını Etkileyen Bileşimler

- Serum albümindeki önemli düzeydeki bir azalma proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest kısmının artmasına neden olur.
- Hipoalbüminemi varlığı; varfarin, fenitoin gibi plazma proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların daha az bağlanmasına sebep olur. Bu, ilacın serbest kısmının ve etkisinin artmasına neden olur. Fenitoinin yüksek seviyede bulunması toksisiteye, varfarinin ise kanamaya sebep olabileceği bildirilmiştir.

İlaçların Dağılımını Etkileyen Bileşimler

- Serbest yağ asidi molekülleri ve bazı ilaçlar plazma albümininde aynı noktalara bağlanma yeteneğindedirler. Bu nedenle yarışmalı bir şekilde plazma albüminindeki bağlanma bölgelerinde ilacın yerini alarak, serbest ilaç oranının artmasına yol açar ve yan etki ya da toksisite geliştirebilir.

Bazı İlaçların Kan Proteinlerine Bağlanma Yüzdesi

Güçlü Bağlananlar		Orta Derecede Bağlananlar		Zayıf Bağlananlar	
Fenilbutazon	99	Kinidin	75	Morfin	35
Warfarin	99	Betametazon	63	Tetrasiklin	24
Naproksen	99	Metotreksat	63	Digoksin	29
Klofibrat	97	Aspirin	61	Ampisilin	13
İndometazin	97	Teofilin	59	Parasetamol	4
Klorotiazid	95	Penisilin G	52	Gentamisin	10
Propanolol	93	Fenobarbital	50	Sefaliksın	9
Digitoksin	93	Sulfadiazin	45		
Salisilik asit	81				

Proteinlere Bağlanmanın Saturasyonu

Bir İlaç Plazma Proteinine Bağlandığında;

- İlaç-protein kompleksi değişik fizyolojik membranları aşamaz
- Dokulara ulaşım farmakolojik etkisini gösteremez
- Plazmada proteinlere bağlı ilaç arttıkça, sadece serbest ilaç molekölü dokulara dağılılabılır
- Serbest ilaç molekölü dokulara dağıldıkça, dengeyi sağlamak için, dağılan ilaç miktarını karşılayacak kadar ilaç molekölü ilaç-protein kompleksinden çözünerek kana karışır.

Proteinlere Bağlanmanın Saturasyonu

- Bir ilacın plazma konsantrasyonu arttırıldığında, serbest ve bağlı şeklin konsantrasyonları bir doyma eşiğine ulaşıncaya kadar giderek artış gösterir.
- Bu eşiik aşıldığında, ilacın plazma konsantrasyonu artmaya devam ederse, ilacın serbest formu hızla plazmayı terk ederek dokulara yayılır ve yan etkilerin oluşmasına yol açar.

Proteinlere Bağlanmanın Saturasyonu

- Proteinlerin bağlanma derecesi genellikle bağlı ilacın yüzdesiyle belirlenir.
- Bu yüzde oranı çok yüksekse, meydana gelecek bir sapma, serbest Şeklin yüzdesinde önemli bir artıŐa yol açar.
- Örneğin % 98 oranında plazma proteinlerine bağlanan bir ilacın, bağlanma oranı %96'ya düŐtüęünde, ilacın serbest Őekli %2'den %4'e çıkar.
- Yani 2 misli artar dolayısıyla etkisinde de aynı oranda artıŐ olur.

Proteinlere Bağlanmanın Saturasyonu

- Yaşlılarda albumin/globulin oranı, albumin azalması şeklinde değiştigiinden, proteinlere bağlanmanın saturasyon eşiği kolaylıkla aşılabilmektedir.
- Bu nedenle; plazmada serbest ilaç konsantrasyonunda yükselmeler görülebilir. Özellikle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bazı ilaçların yaşlılarda kullanışlarında dozların düşürülerek verilmesi uygun olur.

İlacın vücuda alınışı (oral, deri, inhalasyon vb.)

• **Absorbsiyon**

Plazmaya geçiş

• **Dağılım**

Dokularda metabolizma

• **Biyotransformasyon**

İdrar, feçes, safradaki ilaç metabolitleri

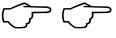
• **Atım**

Biyotransformasyon- İlaçların Metabolize Edilmesi

- Biyotransformasyon: İlaçların, çok çeşitli enzimlerin etkisiyle kimyasal, metabolik değişikliğe uğraması ve vücuttan atılması olayıdır.
- İlaçların etkisinin belirli bir süre sonunda sonlanması gerekmektedir. İlaçların etkilerinin sonlanması ilaçların biyotransformasyonu sonucu olur.
- Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz metabolitlere dönüştürülürler.
- Metabolitler ilaçlara göre daha polar bileşikler olduklarından böbreklerden atılması daha kolay olur.

- Biyotransformasyon sonucu etkisiz bir bileşik vücutta etkili hale gelebilir.

Örn.

Bakampisilin  Ampisilin

Enalapril  Enalaprilat

- Biyotransformasyon yapan enzimlerin bazıları az veya çok tüm hücrelerde bulunur.
- Büyük kısmı ise spesifik olarak belirli organlarda bulunur.
KC, (Biyotransformasyonda en etkili organ)
GİS mukoza ve lümeni,
Böbrek,
Akciğer

İlaçların KC'den temizlenmesi

- Biyotransformasyonda sorumlu enzimlerin aktivitesine
- Hepatik kan akışına
- Karaciğer metabolizma hızına bağlıdır

- Metabolitlerin oluşmasını sağlayan tepkimeler temel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır.

1. Faz I reaksiyonları:

Oksidasyon

Redüksiyon

Kopma

☞ Hidroliz

☞ Dekarboksillenme

☞ Glikozidlerin hidrolizi

Büyük kısmı karaciğer parenkima hücrelerinin mikrozomal sitokrom P450 (CYP) enzimleri tarafından yapılır

2. Faz II reaksiyonları: (konjugasyon)

Sülfatasyon

Metilasyon

Asetilasyon

Glukuronidasyon

Aminoasitlerle birleşme

Glutatyon ile birleşme

Yağ asitleri ile birleşme

Konjugasyon ilaç veya onun metabolitine bir radikalin veya endojen bir molekülün bağlanmasıyla olur

Konjugasyon sonucu meydana gelen konjugatlar polar yapıda oldukları için daha kolay atılır.

CYP450 ADLANDIRMA SİSTEMİ

CYP3A4

CYP – Sitokrom P450

3 – Familya ($\geq 40\%$ sekans benzerliği)

A – Alt-familya ($\geq 55\%$ sekans benzerliği)

4 – Spesifik gen/enzim (izozim, izoenzim)

Klinikte kullanılan ilaçların:

- CYP3A4 %55' inin
- CYP2D6 %25' inin
- CYP2C (8, 9, 10, 18 ve 19) %15' inin
- CYP1A2 ve CYP2E1 toplam %5' inin

biyotransformasyonunu gerçekleştirir.

Biyotransformasyonu değiştiren faktörler

- Genetik faktörler
- Yaş (yeni doğanda aktivite zayıf)
- Cinsiyet (?)
- Fizyolojik durum (Gebelikte aktivite zayıf))
- Patolojik durum (örn. KC hasarı)
- Beslenme (Özellikle diyetle birlikte alınan ksenobiyotiklerden (vücut için yabancı olan maddeler) etkilenmektedir.

Diyet ilaç biyotransformasyonunu 2 yolla etkiler

1. Besin alımı presistemik ilaç eliminasyonunu ve sistemik klirensini etkiler.
2. Uzun süreli diyet değişiklikleri KC'de metabolizmaya katılan enzimlerin miktar ve/veya aktivitesini değiştirerek yüksek ve düşük klirensli ilaçların metabolizmasını etkiler.

Klirens

- Birim zaman içinde bir maddeden arıtılan plazma hacminin göstergesidir (mL/dk).
- İlaç genel dolaşıma ulaştıktan sonra, elimine olma kapasitesi sistemik klirensle belirlenir. Tüm göreceli klirenslerin toplamı (renal, hepatik) sistemik klirensi oluşturur.

Renal klirens: Böbreğin eliminasyon kapasitesini gösterir ve 1 dakikada ilaç molekülünden tamamen arınan plazma hacmidir.

Hepatik klirens: Belirli bir zaman diliminde karaciğeri besleyen kanın ilaçtan temizlenen hacmidir.

Örnek

Theophylline: Bronkodilatör (Astım tedavisinde kullanılır)

- Yüksek CHO'lu ve düşük proteinli diyetler Theophylline metabolizmasını düşürürler.
- Düşük CHO'lu ve yüksek proteinli diyetler Theophylline metabolizmasını arttırlar.

- Yemek hazırlarken ya da pişirirken üretilen bazı bileşimler presistemik eliminasyon ve oral ilaç biyoyararlanımında değişikliklere sebep olan ksenobiyotikleri metabolize eden enzim sistemiyle potansiyel olarak etkileşebilir.

Ksenobiyotik: besinlerle alınan doğal bileşikler dışında kalan ve çeşitli yollardan vücuda giren kimyasal maddelere (ilaçlar dahil) denir. Örn: besin katkı maddeleri, insektisitler, fungusit artıkları, hava ve su kirleten atıklar, egzoz, sigara dumanı ksenobiyotiktir.

- Besinlerin tütsüleme yoluyla ya da odun kömüründe pişirilmesi sırasında oluşan polisiklik aromatik hidrokarbonlar bağırsak mukozasında yerleşmiş olan özellikle (sitokrom P450:CYP) CYP1A'nın (büyük kısmı karaciğer parankim hücresinin mikrozomal enzimleri tarafından yapılan) düzenlediği ksenobiyotikleri metabolize eden enzimlerin indüklenmesine neden olmaktadır.
- Bu durum sonucunda indüklenme ilaçların oral biyoyararlanımını oldukça azaltabilir.

İlacın vücuda alınışı (oral, deri, inhalasyon vb.)

• **Absorbsiyon**

Plazmaya geçiş

• **Dağılım**

Dokularda metabolizma

• **Biyotransformasyon**

İdrar, feçes, safradaki ilaç metabolitleri

• **Atım**

Atım- (drug elimination)

- İlaç atımı iki temel bileşeni içermektedir.

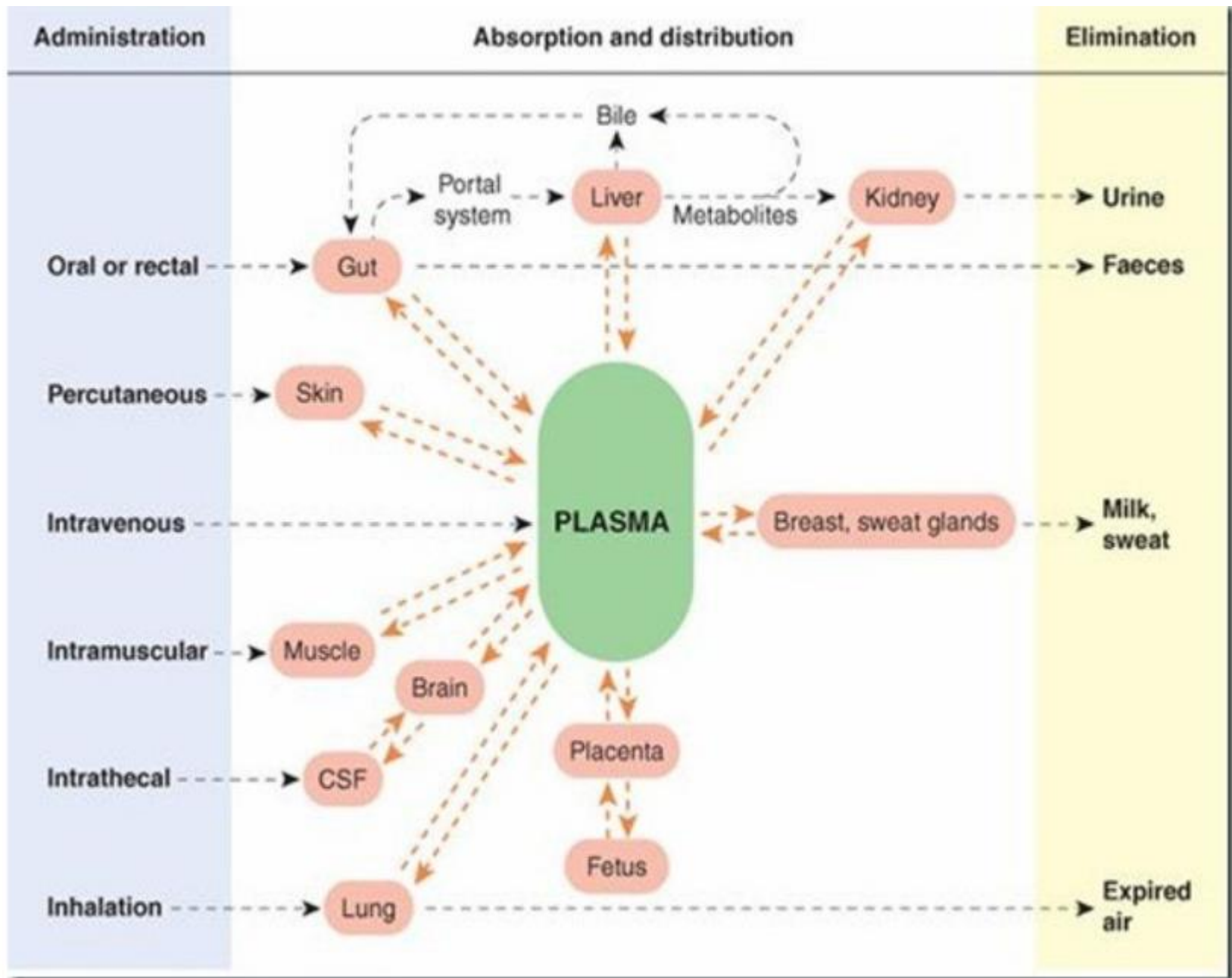
1. Biyotransformasyon

- 2. Atım**

Uçucu olmayan- buharlaşmayan ilaçlar---- renal atım (böbrek-
mesane-idrar)

Diğer bir yol; ter, safra tuzu, tükürük, laktasyonda süte geçiş
veya diğer vücut sıvıları ile.

Uçucu olan ilaçlar--- akciğer yoluyla- solunumla atım



Atım düzeyindeki etkileşimler

Besinler ilacın böbrekten atılımını ve reabsorbsiyonunu değiştirebilir.

- Lityum ve sodyum böbrekte tübüler reabsorbsiyon için yarışır. Yüksek sodyum alımı daha fazla lityum atılmasına sebep olur. Düşük sodyum alımı lityumun böbrekte tutulmasına ve kan seviyesinin artmasına sebep olmaktadır.

Atım düzeyindeki etkileşimler

Besinler belli ilaçların aktivitesini etkileyen idrar pH'nı değiştirebilir.

- Bazı ilaçların yarılanma ömrü idrar pH'ındaki değişikliklerden önemli bir şekilde etkilenebilir.
- Asidik ilaçların asidik idrardan Emilimi artarken alkali idrardan azalır. Süt, sebzeler ve turunçgil suları gibi besinler idrarı alkalileştirebilir. Et, balık, peynir ve yumurta idrarı asitleştirebilir.

Atım düzeyindeki etkileşimler

- Yüksek proteinli diyetle idrarın asidik olması amitriptilin gibi ilaçların atılımını artırmaktadır.
- Düşük protein içeren diyet üriner pH'ın artmasına neden olmaktadır. İdrarın alkalileşmesi nitrofurantoinin atılımını artırmaktadır. Düşük proteinli diyet kinidinin renal reabsorbsiyonunu artırmakta ve ilacın toksisite riski artmaktadır.