

Ders: Farmakoloji-I ve Reçete Bilgisi**Dersin Tanıtımı****Konu 1. FARMAKOLOJİYE GİRİŞ****Konu 2. İLAÇ TANIMI, KAYNAKLARI, İSİMLENDİRME, DOZLARI, YAPI-ETKİ İLİŞKİSİ****Süresi:** 1 Saat**Öğretim Üyesi:** Prof. Dr. Sezai KAYA**Dersin tanıtımı****İlaç/ lar işlenirken/ anlatılırken izlenecek yol**

- Genel ismi
- Özellikleri
- Farmakokinetik
 - Verilme yolları
 - Emilme
 - Dağılıma
 - Değişikliğe uğrama
 - Atılma
- Etki şekli
- Etkisi/ etkileri
- Yan etkileri/ uyarılar
- Doz aşımı/ zehirliliği
- Kullanılmaması gereken durumlar/ tedbirler
- İlaç etkileşmeleri
- Kullanılması/ dozu

Yetkili Makam

Tarım ve Orman Bakanlığı (www.tarim.gov.tr)

Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü (www.gkgm.gov.tr)

Veteriner Sağlık Ürünleri ve Halk Sağlığı Daire Başkanlığı

Kanun5996 sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu
13.06.2010 tarih, 27610 sayılı RG.**Yönetmelik**

Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik

24.12.2011 tarih, 28152 sayılı RG. (Değişiklik: 11.1.2013 tarih, 28525 sayılı RG.)

Etkin madde sayısı

İlaç olarak: 325-350

Ruhsatlı tıbbi ürün sayısı

>2000

Konu 1. FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

- İlaç bilimi
- Farmakolojinin tanımı
 - İlaçların kaynakları,
 - Fiziksel ve kimyasal özellikleri,
 - Hazırlanma ve terkip edilmeleri,
 - Sağlıkta kullanılan miktarları (doz),
 - İlaç şekilleri (farmasötik şekiller),

- Farmakokinetikleri,
- Farmakodinamikleri,
- İstenmeyen etkileri (yan ve zararlı etkiler),
- Etkileşmeler
başlıca ilgi alanını oluşturur.
- Farmakolojik yönden “inert olmadıkça mutlak anlamda zararsız bir madde yoktur”.
 - İstenen etkileri yanında isenmeyen etkileri de söz konusudur.
 - Hekimin;
 - İlacın etkileri,
 - Etki şekilleri,
 - Vücuttaki hareketi,
 - Dozaj (doz-doza aralığı-süre),
 - İstenmeyen etkileri vb hususlar hakkında yeterli bilgisi olmalıdır.
- Farmakoloji hekime aşağıdaki soruların cevabını vermeye çalışır.
 - Sağaltımın amacı ne.
 - Sağaltım ile değiştirmeyi istediğin;
 - Fizyolojik, biyokimyasal veya patolojik olaylar ya da davranışlar nelerdir.
 - Bu ilacın veya diğer bir ilacın kullanılması gerekli mi.
 - İlaç hangi yolla ve ne miktarda verilmeli.
 - Doz aralığı ne olmalı ve sağaltım ne kadar sürmeli.
 - Hayvanda doz veya doz aralığının değiştirilmesini gerektiren durum(lar) var mı.
 - Sağaltımın yararını artırmak veya istenmeyen etkilerden kaçınmak için özel bazı tedbirlerin alınması gerekli mi.
 - İlaç;
 - Eti, sütü, yumurtası vb gıdası için yetiştirilen hayvanlarda kullanılabilir mi.
 - Sınırlamalar (kesim öncesi bekleme süresi gibi) var mı.
 - Kullanılan ilacın istenmeyen etkileri ve bunların sıklığı ne.
 - Birden fazla ilaçla sağaltım sırasında karşılaşılabilecek etkileşmeler neler.
 - Sağaltımın hasta sahibine maliyeti (hekim, ilaç, alet vb) ne.
 - Sağaltımın başarısını nasıl değerlendireceksin.
 - Hayvanın sağaltıma cevap verip-vermediği hususundaki öngörüler (ateşin düşmesi, iştahın düzelmesi, verimin normale çıkması gibi) neler.
 - Bu hususta özellikle beklediğin ilk cevap(lar) ne.

Farmakolojinin dalları

- Drog bilgisi (Farmakognozi)
- Deneysel farmakoloji (Farmakodinami)
- Terapötik farmakoloji (Farmakoterapi)
- Klinik farmakoloji
- Galenik farmasi
- Farmasötik kimya
- Reçete bilgisi
- Doz bilgisi

- Biyofarmasötik
- Kemoterapi
- Nörofarmakoloji
- Psikofarmakoloji
- Biyokimyasal farmakoloji
- Fizyolojik farmakoloji
- Moleküler farmakoloji
- Radyofarmakoloji gibi

Kodeks ve Farmakope (Resmi İlaç Kitabı/Kitapları)

- Eczacı, hekim ve hukukçular ile ilaç veya ilaç hammaddelerinin ticaretinde (dış alım, satım da dahil) birliği sağlayan resmi kitaplardır.
- Kodeks kelimesi, kanun anlamına gelen **Code** teriminden türetilmiştir.
 - İlaçların **Kanuni Standart Kitabı** olarak kabul edilir.
- Farmakope, **ilaç** ve **yapmak** (yunanca pharmacon ve poiea) kelimelerinden türetilmiş bir terimdir.
- Nuovo Riceptaria Fiorentino 1498 (İlk Kodeks)
- Fransız Kodeksi 1818
- Amerikan Kodeksi 1820
- İngiliz Kodeksi 1864
- Alman Kodeksi 1872
- Avrupa Farmakopesi 1969
- Osmanlı Askeri Farmakopesi 1844
- Dustur ül Edviye (İlaçların Kaideleri; Fransız Kodeksi'nin tercümesi) 1866
- **Türk Kodeksi** 1930 (3.3.1926 tarih, 767 sayılı kanun), 1940, 1948, 1954, 1974
 - 1930 kodeksi: 605 sayfa, 659 madde
 - 1940 kodeksi: 25 madde çıkarılmış, 71 madde eklenmiş, infüzyonlar ve dekoksionlarda oran %10'da %2'ye düşürülmüş.
 - 1948 kodeksi: 68 madde eklenmiş
 - 1974 farmakope: 967 sayfa
- DSÖ: Uluslararası Farmakope 1951
- İngiliz Veteriner Kodeksi 1953, 1965, 1977, 1985, 2005

Veteriner hekimin görev ve sorumlulukları

İlaç kullanan/klinik yapan veteriner hekimin iki önemli görevi ve sorumluluğu (tedavi etmek ve gıda güvenliği) vardır.

Tedavi etmek (Hayvanla ilgili)

- Doğru tanı, doğru ilaç seçimi ve kullanma (Dozaj: Doz, Doz aralığı, Süre olarak)
- Etiket ve prospektüs bilgileri ve bunlara uyum
- Etiket-dışı ilaç kullanımı (Beşeri ilaçlar da dahil)
- Koruyucu program
- Miadı dolmuş ilaç kullanımı (%5-10)
- Kontrolsüz ve sınırsız ilaç kullanmama
 - İlaç israfı
 - Bakteri/parazitlerde direnç
 - Gıdalarda kalıntı
 - Çevre kirlenmesi
- Kayıt tutma (3-5 yıl)
- Artakalan ilaçların/ilaç kaplarının imhası (hastane/tehlikeli madde artığı/atığı)

- vb

Gıda güvenliği (Tüketici/İnsanla ilgili)

Gıdalarda ilaç kalıntıları

- Kalıntı, kalıntı çeşitleri
- Kalıntıların sebepleri
- Kalıntıların tüketicilerdeki etkileri
- Kalıntıların önlenmesi
 - Hekim
 - Hasta sahibi-Yetiştirici-Çiftlik
 - İlaç firması (Üretici, Dağıtıcı, Satıcı)
 - Kamu
- Kalıntı İzleme/Önleme Planı/Programı
 - Ülkesel kalıntı kontrolü programı
 - Hayvanların kesim öncesi bekletme/gıdaların (süt, yumurta, bal gibi) tüketilmeme süreleri
 - Bulunmasına izin verilen madde/kalıntı miktarları
 - Kabul edilebilir günlük alım miktarları
 - Kullanılması tehlikeli ve yasak ilaçlar/maddeler listesi
 - vb

Konu 2. İLAÇ TANIMI, KAYNAKLARI, İSİMLENDİRME, DOZLARI, YAPI-ETKİ İLİŞKİSİ

İlaç tanımı

- **İlaç**; "hastalıkları sağıaltmak, hafifletmek veya önlemek ya da tanı amacıyla veya fiziki ve cerrahi müdahaleleri kolaylaştırmak ya da fizyolojik olayları değiştirmek için vücuda uygulanan madde/ler" olarak tanımlanır.
- **Drog** (ilaç ilkel maddesi, ham ilaç)
 - Farmasötik işlemler (ezme, tozeme, ıslatma, özütleme gibi)
 - Farmasötik şekiller (toz, tablet, merhem, çözelti gibi)
- **Etiyotrop etki-etiyotrop sağıaltım**: Etkene-yönelik sağıaltım
 - Antibiyotikler
 - Antelmintikler gibi
- **Palyatif etki-palyatif sağıaltım**: Belirtilere-yönelik sağıaltım
 - Ağrı kesiciler
 - Ateş düşürücüler
 - Kan basıncını düşürenler gibi

İlaçların kaynakları

- **Doğal maddeler**
 - **Bitki kaynaklı maddeler**: Alkaloidler, glikozidler, saponinler, yağlar, tanenler gibi.
 - **Mikroorganizma kaynaklı maddeler**: Antibiyotikler, enzimler gibi.
 - **Madensel maddeler**: İyot, demir, selenyum gibi.
 - **Hayvan kaynaklı maddeler**: Kantarid, hormonlar, protamin, pepsin, pankreatin gibi.
- **Sentetik maddeler**
 - **Çeşitli ilaçlar**: Sülfonamidler (sülfadimidin, sülfanilamid, sülfadiazin gibi), kinolonlar (enrofloksasin, danofloksasin gibi), morfin gibi.

İlaçların sınıflandırılması

• Kaynaklarına göre

○ Doğal kaynaklı olanlar

▪ Bitkisel ilaç maddeleri

- **Alkaloidler:** Bitkilerde yaygın şekilde bulunan ve asitlerle tuzlar yapabilen azotlu bazlar; alkaloid ismi **alkaliye benzer** olmaları sebebiyle verilmiştir.
 - Örnekleri: Atropin, arekolin, kokain, kürar, morfin gibi.
- **Glikozidler:** Hidroksil veya sülfidril grubu taşıyan bileşiklerin şekerlerle oluşturdukları maddelerdir.
 - Şeker ve şeker olmayan kısım (genin veya aglikon) birbirine eter bağıyla (glikozidik bağ, oksijen köprüsü) bağlanmıştır.
 - Örnekleri: Digitoksin, gitoksin, strofantin, amigdalin, dhuririn gibi.
- **Saponinler:** Glikozidlerin alt-grubudur; aglikonuna **sapogenol** adı verilir.
 - Suyu çalkalanınca dayanıklı köpük oluştururlar.
 - Alyuvarları parçalarlar.
 - Örnekleri: Glisirrhizik asit, senegenol, heksogenol gibi.
- **Yağlar:** Uçucu olup olmadıklarına göre ikiye ayrılırlar.
 - **Sabit yağlar:** Katı ve sıvı halde bulunurlar; yağ asitlerinin gliserinle yaptıkları esterlerdir.
 - **Uçucu yağlar** (Aromatik veya eteral yağlar)
 - Örnekleri: Badem yağı, hint yağı, yerfıstığı yağı, zeytin yağı, anason esansı, portakal esansı, kenepod esansı, kediyotu esansı gibi.
- **Tanenler:** Yapılarında çok sayıda hidroksil grubu bulunan, molekül ağırlığı 500'ün üzerinde olan, azot içermeyen, mukozalar üzerinde büzüştürücü etkileri olan, bazıları glikozidik yapıya bileşiklerdir.
 - Suda çözünür ve kolloid bir çözelti oluştururlar.
 - Çoğu gallik asit ve pirogallik asit türevidirler.
 - Proteinleri, alkaloidleri (atropin, kokain, morfin, nikotin hariç), metalleri (antimon, arsenik ve cıva hariç) çöktürürler.
 - Tanenler **hidrolize olabilenler** (gallo-tanenler) ve **kondense tanenler** (kateşik tanenler) diye iki grupta toplanırlar.
 - Örnekleri: Tannik asit, hamameli, katekol, kaşutannik asit gibi.
- **Zamklar:** Bitkilerin salgı ürünleridir; kimyasal yönden polisakkarid yapıdadırlar. Suyu koyu-yapışkan madde şekillendirirler.
 - Örnekleri: Arapzamlı (Gummi arabicum) ve kitrezamlı (tragacantha).
- **Reçineler:** Sakız benzeri maddelerdir; uçucu yağların yükseltgenme veya polimerizasyon ürünüdürler.
 - Suda çözünmemeleri ve ısıyla yumaklaşmaları en belirgin özellikleridir.
 - Kimyasal yapıları genellikle bilinmemektedir.
 - Havada yükseltgendiklerinde renkleri koyulaşır.
 - Örnekleri: Podofillin, jalapa, haşhiş (esrar) gibi.
- **Balsamlar:** Benzoik asit veya sinamik asit ya da bunların türevlerini içeren oleo-reçinelerdir.
 - Örnekleri: Peru balsamı, tolu balsamı, sığala yağı, aspidium.
- **Musilajlar:** Suyu şişerek-kıvamlı çözelti oluşturan maddelerdir; yapıştırıcı özellikleri olmaması dışında zamklara benzerler.
 - Zamklar gibi uronik asitlerle şekerli maddelerin kondenzasyon ürünüdürler.
 - Örnekleri: Ebegümece yaprağı, keten tohumu, agar agar, pektin.

- **Lateksler:** Bitkilerin çizilmesi veya yaralanmasıyla akan, sulu, süt görünümülü doğal sübyelere lateks adı verilir.
 - Örnekleri: Kauçuk ve guttaperka.
- **Mikroorganizmalar**
 - Çeşitli antibiyotikler: Penisilin G, streptomisin, gentamisin, oksitetrasiklin, monensin, avermektinler gibi.
- **Hayvansal ilaçlar**
 - **Mumlar:** Sarı balmumu, beyaz balmumu, spermaseti, susuz lanolin gibi
 - **Homonlar:** Oksitosin, insülin, kortikotropin, gonadotropinler vb.
- **Madensel ilaçlar**
 - Arsenik, bakır, çinko, demir, selenyum gibi mineral maddelerin inorganik ve organik tuzları
- **Sentetik maddeler**
 - Ampisilin, enrofloksasin, fenilbutazon, fenitoin, halotan, kafein, ketamin, levamizol, metamzol, salisilik asit, siprofloksasin gibi
- **Kimyasal yapılarına göre**
 - Asitler: Hidroklorik asit, propiyonik asit gibi
 - Alkaliler: Sodyum hidroksit, magnezyum hidroksit gibi
 - Aldehidler: Formaldehid (metanal), benzaldehid gibi
 - Alkoller: Benzilalkol, etilalkol, gliserol, fenol (fenilalkol), rezorsinol gibi
 - Aminler: Anilin (fenilamin), kafein, nikotin, muskarin gibi
 - Amidler: Üre gibi
 - Esterler: OF bileşikler gibi
 - Eterler: Eter (dieterler), fenilmetilerler gibi
 - Fenoller: Apomorfin, fenol, levodopa, morfin, tannik asit gibi
- **Etki yerlerine göre**
 - Kalp ilaçları: Digitoksin, gitoksin, kinidin gibi
 - Solunum ilaçları: Klenbuterol, sodyum benzoat gibi
 - MSS ilaçları: Apomorfin, halotan, ketamin, klorpromazin gibi
 - OSS ilaçları: Adrenalin, kûrar, dopamin gibi
 - Sindirim Sistemi ilaçları: Hint yağı, magnezyum oksit, tannik asit gibi
- **Oluşturdukları etki çeşidie göre**
 - Adrenerjik ilaçlar: Adrenalin, NA, izoproterenol, dopamin gibi
 - Kolinerjik ilaçlar: Ak, fizostigmin, karbakol, muskarin gibi
 - Dopaminerjik ilaçlar: Dopamin, dopeksamin gibi
 - Opiyaterjik ilaçlar: Fentanil, morfin gibi
 - Serotonerjenik ilaçlar: Citalopram, fluoksetin, serotonin, tageserod gibi
- **Kodekse göre**
 - **Resmi ilaçlar** (Hazır ilaçlar): Yapılışı ve formülü Kodeks'de tanımlanan ilaçlar.
 - Enj metamizol çözeltisi (500 mg metamizol/1 ml damıtık su)
 - Enj kafein çözeltisi (250 mg kafein + 350 mg sodyum benzoat/1 ml damıtık su)
 - **Majistral ilaçlar:** Hekimin reçetesi üzerine eczacının fen ve tekniğine göre hazırladığı ilaçlar.
- **Diğer sınıflandırmalar**
 - **B-Cetveli:** Zehirli ilaçlar (Afyon, arsenik asit, banotu, belladon civa, kantarid gibi).

- **C-Cetveli:** Ayrı bulundurulacak ilaçlar (amilnitrit, bakır sülfat, benzokain, iyodoform, kafein, kinidin sülfat, kreozot gibi).
- **Uyuşturucu ve psikotrop ilaçlar**
 - **Uyuşturucu:** Opioidler
 - **Psikotropolar:** Nöroleptikler, Trankilizanlar, Uyku ilaçları gibi

İlaçların isimlendirilmesi

- **Genel isim** (Jenerik isim, International Non Proprietary Name, INN)
 - Bazı ilaçlar için bazı ülkelerde farklı isimler verilmektedir.
 - Amerika'da meperidin İngiltere'de petidin, Amanya'da dolantin ismiyle bilinir.
 - Pentobarbitale karşılık pentobarbitonda olduğu gibi, barbitüratlar Amerika'da **-al**, İngiltere'de **-one** takısı alır.
 - Amerika'da sülfametazin, İngiltere'de sülfadimidin olarak isimlendirilir.
- **Ticari isim**
 - İlaç firmalarının ürettiği/hazırladığı müstahzara/ticari ürüne verdikleri isimdir.
- **Kimyasal isim**
 - Aspirin: 2-(4-asetoksi)benzoik asit; 2-asetoksibenzoik asit
 - Atropin: endo-(±)-α-(hidroksimetil)benzen asetik asit 8-metil-8-azabisiklo(3.2.1)okt-3-yl ester
 - Enrofloksasin: [(4S-(4α,4αα,5α,5αα,6β,12αα)]-4-(dimetilamino)1-4,4α,5,5α,6,11,12α-oktahidro-3,5,6,10-12,12α-hekzahidroksi-6-metil1,11-diokso-2-naftasenekar-boksamid]

Tıbbi ürün

Patentli tıbbi ürün (Referans tıbbi ürün)

- Etkin madde veya maddeler açısından, bilimsel olarak kabul edilebilir, etkinlik, kalite ve güvenilirliğe sahip olduğu kanıtlanarak dünyada ilk defa pazara sunulmak üzere ruhsatlandırılmış veya pazarlama izni verilmiş üründür.
- Üretici firmaya/kişiyeye belli bir süre (AB'de 10 yıl, Türkiye'de 6 yıl gibi) koruma sağlayan üründür.

Jenerik tıbbi ürün

- Patentli tıbbi ürünle (veya referans tıbbi ürün) aynı etkin maddeyi/maddeleri içeren, aynı nitelik ve nicel bileşimde olan, aynı farmasötik şekilde ve benzeri biyoeşdeğerliğe/biyoyararlanıma sahip üründür (veya eşdeğer-muadil ürün).
- Etkin maddelerin farklı tuzları, esterleri, eterleri, izomerleri, bileşikleri veya türevleri güvenlik ve/veya etkinliğinde farklılıklar olmadığı sürece aynı etkin madde olarak değerlendirilir.
- Ruhsatlı jenerik ürün, patentli tıbbi ürünün koruma süresi içinde (Veteriner Tıbbi Ürünler Hakkında Yönetmelik Madde 9/1'e göre 6 yıl) koruma süresi tamamlanmadan pazara sürülemez.

İlaçların Dozları

- İstenen etkiyi oluşturan ilaç/madde miktarıdır.
- Etki yerinde/dokularda/sıvılarda (plazma dahil) belli bir miktarda/yoğunlukta (etkili yoğunluk, en küçük etkili yoğunluk) bulunması gerekir.
- Bu miktarda belli bir süre bulunması/kalması gerekir.
- Dozaj (Doz, Doz Aralığı, Kullanılma Süresi).

• Etkisiz doz

- Abamektin: 0.12 mg/kg ca sıçan
- Diminazen: 20 mg/kg ca köpek
- Enrofloksasin: 1.2 mg/kg ca köpek
- İvermektin: 0.1 mg/kg ca fare
- **Etkili doz** (Efektif doz, Sağaltıcı doz, Offisiyel doz gibi)
 - **En küçük sağaltım dozu**
 - **Orta sağaltım dozu** (tek doz-miktar (5 mg/kg veya 5-10 mg/kg gibi) yazıldığıında ifade edilen doz)
 - **En yüksek sağaltım dozu**
 - **Bir defalık en yüksek sağaltım dozu**
 - Afyon tentürü
 - At: 20 g
 - Sığır: 30 g
 - Koyun: 10 g
 - Köpek: 1 g
 - Kedi: 0.5 g
 - **Aspirin**
 - Köpek: 0.5 g
 - Kedi: 0.25 g
 - **Bir günlük en yüksek sağaltım dozu**
 - Afyon tentürü
 - At: 100 g
 - Sığır: 150 g
 - Koyun: 30 g
 - Köpek: 5 g
 - Kedi: 1 g
 - **Aspirin**
 - Köpek: 3 g
 - Kedi: 0.5 g
- **Zehirli doz**
Verilmesini takiben belli bir sürede zehirlenme oluşturan ilaç miktarıdır.
 - İmidokarb
 - Sığır: 1-2 mg/kg
 - Köpek: 10 mg/kg
- **Öldürücü doz** (ÖD₅₀)
 - **Az zehirli** (5-15 g/kg c.a.)
 - **Orta zehirli** (0.5-5 g/kg c.a.)
 - **Zehirli** (50-500 mg/kg c.a.)
 - **Çok zehirli** (5-50 mg/kg c.a.)
 - **Çok şiddetli zehirli** (<5 mg/kg c.a.)

Doz tayini

- Baş hayvan (hayvan kitlesi/canlı ağırlığı olarak at, sığır, koyun, köpek gibi)
- Kullanılma yolu (ağız, Kİ, Dİ gibi)
- Tür (at, sığır, koyun, köpek, kedi gibi)
- Yaş (süt emen, çok genç, genç, yetişkin gibi)
- Vücut yüzey alanı

Atılma organlarının yetmezliği

- Böbrekle ilgili durum serum kreatinin (kaslardaki kreatin fosfatın enzimatik olmayan yıkılma ürünü) değerine göre yapılır.
 - Kreatinin klirensi \pm %10 sınırları içinde glomerüler süzülme hızına paralel gider.
- Normal kreatinin değeri
 - Hayvanlarda 0.5-2.3 mg/100 ml
 - İnsanlarda 0.6-1.2 mg/100 ml (Ort. 1 mg/100 ml)
 - İnsanlarda;
 - 2 mg/100 ml %50 azalmayı,
 - 4 mg/100 ml %75 azalmayı ifade eder.
 - Dozda bu ölçüde azaltma veya doz aralığında uzatma yapılır.
- **Kreatinin klirensi** (birimi: ml/dk veya ml/dk.kg)
 - Glomerüllerden süzülerek serumdan kreatinin uzaklaştırılmasını ifade eder; 1 dk'da kreatinden temizlenen plazma hacmidir.
 - İnsanlarda normal değerleri 75-125 mg/dk'dır.

Sağaltım İndeksi (Si)

Bir maddenin sağaltım dozu ile öldürücü dozu ve/veya yoğunluğu arasındaki mesafeyi ve/veya oranı ifade eder.

$$Si = \frac{ÖD_{50}}{ED_{50}} \geq 1$$

$$Si = \frac{ED_{50}}{ÖD_{50}} \leq 1$$

<4/1 ($\frac{ÖD_{50}}{ED_{50}}$) veya

1/<4 ($\frac{ED_{50}}{ÖD_{50}}$) olan ilaçlar/maddeler **tehlikeli diye** kabul edilir.

Mutlak Güven Faktörü (MFG): $\frac{ÖD_1}{ED_{99}}$

MFG >1; hayvanların %99'unda etkili olan dozun ancak %1'inde öldürücü olabileceğini ifade eder.

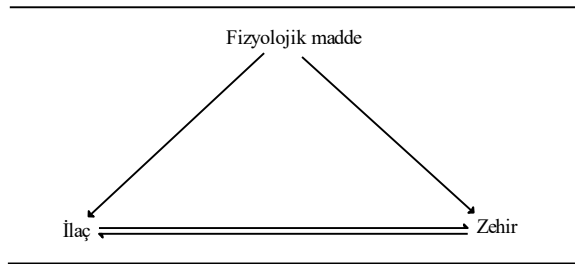
Standard güven aralığı (SGA)

$\frac{ÖD_1}{ED_{99}}$ 'e ulaşmak için $\frac{ED_{99}}{ÖD_1}$ 'in % kaç artırılması gerektiğini ifade eder.

$$SGA = (\frac{ÖD_1}{ED_{99}} - 1) \times 100$$

İlaç-Fizyolojik Madde-Zehir İlişkisi

- Bir madde aynı zamanda fizyolojik madde, ilaç ve zehir olabilir; bu durum, doz ve uygulama yoluna göre değişir.
- Vitamin A, sodyum klorür, arsenik, striknin gibi.



Seçicilik ve Özgünlük

- Bir ilaç, en belirgin etkisi ile tanınır.
- İlaçların çoğunun, esas-ana etkisi yanında, diğer birçok etkisi de vardır.
 - Örg morfin narkotik ağrı kesicidir; bu esas-ana etkisidir.

- Yatıştırıcı,
- Peklik yapıcı,
- ADH saliverilmesine yol açıcı,
- Öksürük kesici vb etkileri de vardır.
- Buna göre, **seçicilik** ilaç ile öncelikle oluşturulan etkiyi tanımlamak için kullanılan terimdir.
- Gerçek anlamda seçici etkiden kastedilen ilacın tek bir etki oluşturmasıdır; tipik örnek heparindir.
 - DA yolla köpeklerde apomorfın (0.1 mg/kg),
 - Kedilerde ksilazin (0.44 mg/kg) oluşturdukları kusturucu etki ile seçici etkinin temsilcileridir.
- Aynı mekanizmayla etkiyen ilaçların vücuttaki dağılım kalıpları seçici etkiyi değiştirir.
- İlacın tüm etkilerine tek bir etki mekanizması aracılık ediyorsa, ilacın etkisinin **kendisine özgün** (kendisine has) olduğu söylenir.
 - Bu durum ilaç etkisine aracılık eden reseptörlerin dağılımı, tipi ve oranlarının farklı olmasından ileri gelir.
 - Farmakolojide çok sayıda örneği vardır.
 - β 2A-R uyarıcısı salbutamol
 - α A-R blokörü fenoksibenzamin
 - H2-R blokörü ranitidin
 - Aldosteron reseptör blokörü kanrenon gibi

Yapı-Etki İlişkisi

- Yapı ile etki arasında yakın ilişki vardır.
- Çok sayıda faktör; ilaçların **etkisini**, **etkinliğini** ve **metabolizma** kalıbını değiştirebilir.

İlaçlar, etki şekilleri/etkileri bakımında yapısal olarak ikiye ayrılabilir.

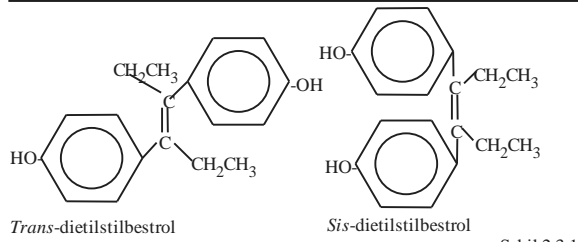
- **Yapısal özelliği olan ilaçlar**
 - Özel etki şekli ile etki oluştururlar.
 - Reseptör
 - Taşıt proteini (pompa)
 - İyon geçiş kanalı
 - G-proteini
 - Kimyasal-haberci
 - İkinci-haberci (hücre-içi haberci)
 - Agonist, antagonist
 - İzomer yapı
- **Yapısal özelliği olmayan ilaçlar**
 - Fiziko-kimyasal özelliği ile ilgili etki oluştururlar.
 - Tuzlu sürgütler (sodyum sülfat gibi)
 - Ozmotik işteticiler (glikoz gibi)
 - Uçucu sıvı genel anestetikler (halotan, eter gibi; yağ/su dağılım katsayısı büyük)
 - Polipeptid antibiyotikler (basitrasin, polimiksin B gibi)
 - İzoksazolil penisilinler (dikloksasilin, kloksasilin gibi; β -laktamaz direnci)

İzomer yapı

Geometrik izomerler (*cis*-, *trans*-izomerler)

- Aralarında çift bağ (doymamış bağ/pi bağı) bulunan (veya ikili/çift bağ ile bağlanmış atomlar/gruplar) maddelerde (alkenler) veya halkalı bileşiklerde (1,2-dimetilsiklopen gibi) karşılaşılan izomer şeklidir.
- İki grup düzlemin aynı tarafında ise *cis*-, farklı tarafında ise *trans*-izomer diye bilinir.

- İzomerlerin fiziko-kimyasal özellikleri (ergime noktası, kaynama noktası, çözünme gibi) arasında fark vardır.
 - *cis*-Butendioik asit (maleik asit): Ergime noktası: 130°C
 - *trans*-Butendioik asit (Fumarik asit): Ergime noktası: 287°C
- Etkileri/etki şiddetleri bakımından da aralarında fark vardır.
 - *cis*-DES'in östrojenik etkisi *trans*-DES'in %7'si kadardır.
 - Permetrin molekülünde *cis*-izomer oranının artması hayvanlar için zehirliliği artırır.
 - %40 *cis*- + %60 *trans*-permetrin için sıçanlarda ÖD₅₀ 1260 mg/kg.
 - %25 *cis*- + %75 *trans*-permetrin için sıçanlarda ÖD₅₀ 4000 mg/kg.



Optik izomerler (Enantiyomerler)

- Asimetrik karbon atomu (kiral merkez; 4 farklı grubun bağlandığı C atomundan oluşan merkez) içerirler.
- İşığı çevirme özellikleri dışında, izomerler fiziko-kimyasal özellikleri bakımından birbirine benzer.
- Etkileri/etki şiddetleri bakımından aralarında fark vardır.
 - **Dekstro şekil:** *d*- veya (+)-izomer: Polarize ışığı saatin yelkovanı yönünde (sağa doğru) çeviren izomer.
 - Örg dekstroamfetamin (*d*-amfetamin), deksmedetomidin (*d*-medetomidin) gibi.
 - **Levo şekil:** *l*- veya (-)-izomer: Polarize ışığı saatin yelkovanının tersi yönünde (sola doğru) çeviren izomer.
 - Örg levamizol (*l*-tetramizol), skopolamin (*l*-hiyosiyamin) gibi.
 - **Rasemik şekil:** *d,l* veya (±)-şekil: İki izomerin karışımı
 - Örg atropin (*d,l*-hiyosiyamin), tetramizol (*d,l*-tetramizol), *d,l*-medetomidin gibi.
- Bazı maddelerin *d*- veya *l*-şekli bir etki yönünden daha fazla öne çıkar.
 - *d*-Amfetamin (destroamfetamin) MSS, *l*-amfetamin SSS üzerinde daha etkilidir.
 - Levorfanol narkotik, ağrı kesici ve öksürük dindirici; dekstrorfanol öksürük kesici etkilidir.

Bazı ilaçlar ve izomerleri.

İlaç	İzomeri
Amlodipin	(S)-Amlodipin
Amfetamin	Deksamfetamin
Bupivakain	Levobupivakain
Cetirizin	Levocetirizin
Doksazosin	(S)-Doksazosin
Citalopram	(S)-Citalopram veya Escitalopram
Fenfluramin	Deksfenfluramin; piyasadan çekilmiştir
Floksasin	Levofloksasin
Formoterol	(R,R)-Formoterol
Fluoksetin	(S)-Fluoksetin; çalışmalar durdurulmuştur
Flurbiprofen	(R)-Flurbiprofen
İbuprofen	Deksibuprofen
Ketamin	(S)-Ketamin

Ketoprofen	Deksketoprofen
Klorofeniramin	Deksklorofeniramin
Labetalol	(<i>R,R</i>)-Labetalol "dilevalol"; denemeler durdurulmuş ve piyasadan çekilmiştir
Lansoprazol	(<i>S</i>)-Lansoprazol
Medetomidin	Deksmedetomidin
Metilfenidat	(<i>R,R</i>)-Metilfenidat veya Deksmetilfenidat
Metofran	Deksmetofran
Modafinil	Armodafinil
Norgestrel	Levonorgestrel
Norcisaprid	(-)-Norcisaprid
Ofloksasin	Levofloksasin
Omeprazol	Esomeprazol
Pantenol	Dekspantenol
Propoksifen	Dekstropropoksifen
Salbutamol	(<i>R</i>)-Salbutamol veya Levalbuterol
Tetramizol	Levamizol, Levotetramizol
Tiroksin	Levotiroksin
Zopiklon	Eszopiklon