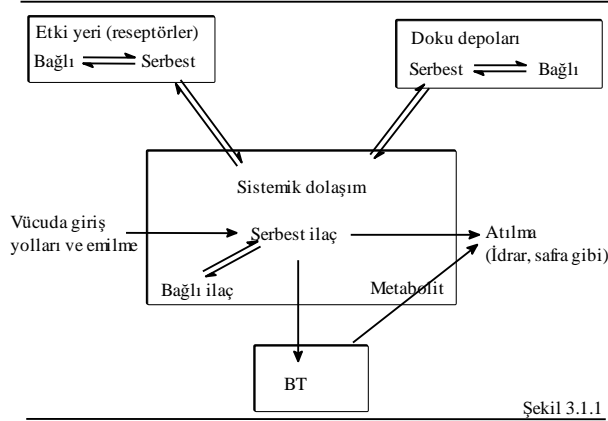


Ders: Farmakoloji-I

Konu 3. FARMAKOKİNETİK (Emilme, Dağılıma, Biyotransformasyon, Atılma)

Süresi: 1 Saat

Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Sezai KAYA



Emilme

- Etki yerine varmanın ilk aşamasını ilacın uygulama yerinden emilmesi, ikinci aşamasını kan dolaşımı vasıtasıyla vücut kesimlerine dağılması oluşturur.
- Emilme ilacın uygulandığı yerden kan dolaşımına girmesi olarak tanımlanır.

Biyolojik zarlar

- Plazma zarı, iki katmanlı lipid tabakası ile kuşatılmış, bunlar arasına gömülü halde bulunan proteinden yapılmıştır (mozaik görünüm, lipoprotein yapı).
- Zarın kalınlığı 40-50 Å (1 Å=0.1 nm) arasındadır.
- Zarda şekerlerin bağlanmasıyla şekillenmiş glikoproteinler ve glikolipidler de vardır.

İlaçların geçişinin-emilmesinin mekanizmaları

İlaçların biyolojik zarlardan geçişi;

- **Aracısız** (pasif-basit geçiş) ve
- **Aracılı** (taşıyıcı ile geçiş) olmaktadır.
- Basit difüzyon ve süzülme aracısız,
- Etkin taşıma, kolaylaştırılmış difüzyon, pinositoz (endositoz) ve iyonoforlar aracılı taşıma örnekleridir.

Aracısız geçiş

- **Basit difüzyon**
 - Yağda kolay çözünen, iyonize olmamış moleküller (yüksüz molekül) biyolojik zarları kolay geçer.
 - Geçiş, yoğunluk farkına göre, çok yoğun ortamdaki az yoğun ortama doğru *birinci derece kinetiğe* göre gerçekleşir.
 - Belli zamanda belli miktarda ilaç emilir veya atılır.
- **Süzülme**
 - Hücre zarları, su dahil, birçok maddeye (MA 100-200) serbestçe geçirgendir.
 - Geçiş, hücre zarlarında 4 Å çapındaki delik veya kanallar aracılığıyla olur.

Aracılı geçiş

- **Etkin taşınma**
 - İlaç moleküllerinin taşıyıcı aracılığında (taşıyıcı protein) emilmesidir.
 - Taşıyıcı protein hız sınırlayıcıdır.
 - Taşınma hızı ilaç yoğunluğunun düşük olduğu durumla orantılıdır veya yoğunluk farkına karşıdır.
 - Taşıma *sıfır derece kinetiğe* uyar.
 - Yapı veya fiziko-kimyasal özellikleri benzer maddeler arasında taşıt proteine bağlanma için yarış vardır.
- **Kolaylaştırılmış difüzyon**
 - İlaç moleküllerinin enerji gerektirmeksizin taşıyıcı aracılığında taşınmasıdır.
 - İlaç molekülleri, çok yoğun oldukları ortamdan az yoğun ortama doğru taşınır.
 - Basit geçişe göre daha hızlıdır.
 - Glikozun sindirim kanalından emilmesi, plazmadan alyuvarlara ve MSS'ne girmesi başlıca örneklerdir.
- **Pinositoz (Endositoz, Fagositoz)**
 - Hücre zarının cepe benzer şekilde bir girinti yaparak dış ortamda bulunan **sıvı damlacığın** buraya alınıp içeriğinin stoplazma ile birleştirilmesidir.
 - **Katı taneciklerin** hücreye alınması fagositoz diye bilinir.
 - Fagositozla 200-400 bin molekül ağırlıklarındaki botulismus zehiri bile sindirim kanalından emilebilir, zehirlenme ve ölüme yol açabilir.
- **İyonoforlar**
 - İyonize madde molekülleri **iyonoforlar** diye bilinen moleküllerle sarılıp yükleri maskeleyerek yağda çözünür hale getirilirler.
 - Böylece, zarın lipid kısmında çözünerek diğer tarafa geçen moleküller iyonofordan ayrılır ve serbest kalırlar.

Emilmeyi etkileyen fiziko-kimyasal olaylar

Su ve/veya yağda çözünme

- Yağda iyi çözünme; emilmeyi teşvik eder, hızlandırır, emilme oranını artırır.
- Suda iyi çözünme; emilmeyi azaltır.
- İyonize veya iyonize olmamış molekül oran; iyonize olmamış maddeler iyi emilir.
- Genel bir kural olarak;
 - Yağ-su dağılım katsayısı büyük, iyonize olmamış maddeler zarları kolay geçer.
 - İyonize ve inorganik maddeler ile büyük moleküllü ilaçlar ve diğer maddelerin geçişi zordur.

pKa, pH ve İyonlaşma durumu

pKa; asidik iyonlaşma sabitesinin negatif logaritmasıdır; yani, $pKa = -\log Ka$

- İlaçların çoğunun pKa'sı 3-11 arasındadır.
 - Vücutta normal pH sınırları içinde hem iyonize (yük taşıyan tuz şekli) hem de iyonize olmamış şekilde bulunurlar.
- Genel bir kural olarak, pH;
 - Yükseldikçe organik bazik ilaçların,
 - Düştükçe de organik asidik ilaçların iyonize kısmının oranı azalır.
- Kuvvetli asitler ve zayıf bazların pKa'ları düşüktür.
 - Organik asitler: 3-7.2
 - Organik bazlar: 7-10.5
- $pH = pKa$ olduğunda ilaç molekülleri %50 iyonize %50 iyonize olmamış şekilde bulunur.
- pH, pKa'nın 1 birim altında bulunduğu (yani, $pKa - pH = +1$; veya pKa 5, pH 4),
 - Herhangi bir asitin %9'u ($9/91 \approx 0.1$),
 - Bazın da %91'i ($91/9 \approx 10$) iyonize şekilde bulunur.
 - Tersini de doğrudur.

- pH ve iyonlaşma arasındaki ilişki sebebiyle, pH'daki çok küçük değişiklikler, özellikle zayıf organik elektrolitlerde olmak üzere, pKa'sı vücut pH'sına yakın olan ve iyonize olmamış şekilde bulunan ilaç moleküllerinin oranında önemli değişikliklere sebep olabilir.
 - pKa'sı 6-9 arasındaki ilaçların iyonlaşma derecesi vücut pH'sındaki küçük değişikliklerden son derece etkilenir.
 - pH'nın pKa'ya yakın olması durumunda, aradaki farka bağlı olarak, bir maddenin iyonlaşma oranındaki farklar aşağıdaki Tablo'dan hesaplanabilir.

Asit veya bazın pKa ve pH'ya göre iyonlaşma oranı.

pKa-pH	İyonlaşma oranı, %	
	Asidik madde	Bazik madde
-4.0	99.99	0.01
-3.0	99.94	0.10
-2.0	99.01	0.99
-1.0	90.91	9.09
-0.5	76	24
-0.4	72	28
-0.3	67	33
-0.2	61	39
-0.1	56	44
0.0	50	50
+0.1	44	56
+0.2	39	61
+1.0	9.09	90.91
+2.0	0.99	99.01
+3.0	0.10	99.94
+4.0	0.01	99.99

İlaçların kullanılma-verilme yolları

- İlaçların kullanılması ile;
 - Kanda (plazma, serum gibi) **enküçük etkili yoğunluğun** (EKEY) sağlanması,
 - Belli bir süre devam ettirilmesi amaçlanır.

Deri

- Deri hastalıklarının sağaltımında ilaçlar, çözelti, losyon, merhem, krem ve toz şeklinde deriye tatbik edilirler.
- Deri, yağda çözünmeyen maddeler ile suya geçirgen değildir; mukozalardaki hız ve ölçüde olmasa da yağda çözünen maddeler deriden emilebilirler.
- Nikotin, dieldrin, paratyon, karbontetraklorür ve bazı maddeler (sarin gibi) sağlam deriden de kolayca emilip zehirlenme yapabilirler.

Mukozalar

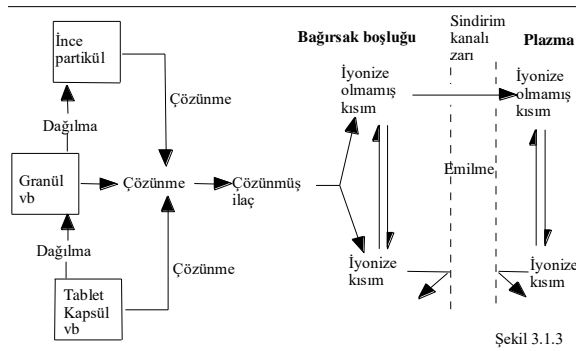
Sindirim kanalı

Ağız, dilaltı, düz bağırsak

Ağız

- İlaçların kullanılmasında en sık başvuru olan yoldur.
- Ağızdan verilecek ilaçlar **katı** (tablet, kapsül, draje, granül, kaşe, toz, çiğneme tableti gibi) ve **sıvı** (çözelti, süspansiyon, şurup, sübye, damla, eliksir gibi) şeklinde hazırlanırlar.
- İlaçlar; **yerel** (sindirim kanalı) ve **sistemik etki** oluşturur.
- Sindirim kanalından emilmeyi birçok faktör (molekül büyüklüğü, formülasyon, mide-bağırsak hareketleri gibi) etkiler.
- Midenin asit ortamında su ve alkol ile zayıf asit nitelikli ilaçlar (salisilatlar, barbitüratlar, penisilinler gibi) büyük ölçüde iyonize olmamış şekilde bulunurlar; böylece iyi emilirler.
- Mide; tüm hayvan türlerinde aynı ölçüde emme yeteneğine sahip değildir.

- Mideden ilaçların emilmesi domuz, köpek ve kedide genellikle birbirine benzer.
- İnce bağırsaklardan emilmenin önemli olduğu durumda, midenin boşalma süresi ve mide-bağırsak hareketleri ilacın emilme hızı bakımından önemlidir.
- İnce bağırsakların alkali ortamında asit ilaçlar yüksek oranda iyonize halde bulunur;
 - Bu durum emilmelerini kısıtlar.
- pKa'sı ≥ 3 asidik, pKa'sı $\leq 7-8$ bazik maddeler ince bağırsaklardan iyi emilir.
- Büyük hacimde olması sebebiyle, çözelti veya katı halde verilmiş olsalar bile, ilaçlar ru-mende son derece seyrelir.
- Antibakteriyel maddeler sindirim kanalında mikrobiyal florayı baskı altına alır ve aralarındaki dengeyi bozabilirler (süperenfeksiyon).
- Bazı ilaçlar parçalanırlar veya yüksek oranda ilk geçiş etkisine maruz kalırlar; dolayısıyla, bu yolla hiç kullanılmazlar.
- Biyoyararlanım (emilme oranı)
 - Ağız, yutak, yemek borusu
 - Mide
 - İnce ve kalın bağırsaklar
 - Dağılıma, çözünme, emilme
 - Emilme hızı; çoktan aza doğru çözelti, süspansiyon, sıkıştırılmış tablet, şeker-kakao kaplı tablet, bağırsak kaplamalı tablet sırasını izleyerek azalır.



- **Dilaltı**
 - Veteriner hekimlikte önemi azdır.
 - İlaçlar karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma girip vücuda dağıldıklarından oldukça hızlı ve güçlü etki oluştururlar.
 - Dilaltı yoluyla verilen ilaçların başlıcaları organik nitratlar, izoproterenol ve bazı steroid hormonlardır.
 - İlaçlar genellikle çabuk çözünen **küçük tablet** (linguet) veya çözelti şeklinde hazırlanır.
 - Çözelti halinde olanlar kesme şekere damlatılarak, tabletler ise doğrudan dilaltına veya dişeti ile damak arasına konularak uygulanır.
 - Çözünme sırasında belli bir süre tükürüğün yutulmaması gerekir.
- **Düz bağırsak**
 - Yerel (basurda olduğu gibi) ve sistemik etki (ateşi düşürmek, ağrıyı kesmek) oluşturmak için bu yolla uygulanırlar.
 - Son durum bulantı, kusma gibi ilaç verilmesinin zor veya imkansız olduğu hallerde (yutma güçlüğü, çene kırığı gibi) ve mideyi irkilten ilaçların (aspirin gibi) verilmesi bakımından önem taşır.

- Düz bağırsaktaki venler hemoroidal pleksuslar ve alt hipogastrik ven aracılığıyla doğrudan *v.cava inferior*'la bağlantı kurar; emilen ilaçlar karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma geçer; bunun için, etkileri hızlı ve güçlüdür.
- Yapısı sebebiyle, düz bağırsağın emme yeteneği ve alanı (20-400 sm²) ince bağırsaklarla karşılaştırılmayacak ölçüde zayıf ve küçüktür.
- Emilmeleri için safra asitleri ve bağırsak salgılarına gerek gösteren maddeler (yağda çözünen vitaminler gibi) bu yolla emilmezler.
- Düz bağırsak yoluyla ilaçlar merhem, çözelti ve fitil şeklinde uygulanırlar.
 - Çözelti halinde hazırlanan ilaçlar **infüzyon** (tazyiksiz) veya **lavman** (tazyikli, enema) şeklinde tatbik edilirler.

Solumun

- İlaçların uygulanması ve emilmesi bakımından burun mukozası ve alveoller özellikle önem taşır; soluk borusunda emilme son derece sınırlıdır.
- İlaçlar burun mukozası ve alveollerden hızlı ve kolay emilir.
- Solumun havası içinde alınan taneciklerin hareketi aşağıdaki gibidir.
 - %25'i geri çıkarılır.
 - %50'si üst-solumun yollarında tutulur.
 - %25 kadarı ise alt-solumun yollarına ulaşır.
- Aerosollarda bulunan taneciklerin çapı emilme ve solumun yollarının çeşitli kısımlarında tutulma bakımından son derece önemlidir.
 - ≥5 µm çaptaki tanecikler genellikle naso-farengeal bölgede, 2-5 µm çapındakiler trakea-bronşiolar bölgede tutulur.
 - ≤1 µm tanecikler alveollere kadar ulaşabilir.
 - Bunların bir kısmı mukus ve kirpiksi hareketler ile dışarıya çıkarılır.
 - Bir kısmı da fagositoz ile emilir ve akciğer dokusunda uzun süre kalırlar.
- **Tütsü** (Fumigasyon): Isı yardımıyla uçabilen maddelerin koklatılması.
- **Koklatma** (İnhalasyon): Normal ısıda kendiliğinden buharlaşabilen ilaçların uygulanması.
- **Püskürtme**: Basıncılı aerosol halinde hazırlanan ilaçların, püskürtücü aletler vasıtasıyla, çok küçük tanecikler şeklinde, genellikle burun mukozasına püskürtülerek koklatılması.
- **Soluk borusu-içi enjeksiyon**: Enjeksiyonluk çözeltilerin uygulanması.

Diğer mukozal yollar (Konjunktiva-içi, vajina-içi gibi)

Parenteral yollar

- Ortak bir nokta olarak parenteral yollarla kullanılacak ilaçların;
 - Mikropsuz,
 - İzotonik,
 - Vücut pH'sına yakın olmaları,
 - Ateş yapıcı madde içermemeleri gerekir.

Deri-içi

- Çok seyrek başvurulan bir yoldur.
- Genellikle verem ve ruam gibi hastalıkların tanısında kullanılır.
- Verilen çözelti miktarı 0.1-0.2 ml arasında değişir.

Deri-altı (DA)

- Sulu çözeltilerin uygulandığı yoldur.
 - Yağlı çözeltilerin emilmesi zordur; bu yolla pek uygulanmazlar.
- Plazmada genellikle 30 dk'da doruk yoğunluğa ulaşılır.
- DA enjekte edilecek ilaç hacmi;
 - Köpek ve kedide 1-2 ml,
 - Büyük baş hayvanlarda 5-10 ml arasındadır.

- Deri altı yolla bazı ilaçlar (hormonlar gibi) **küçük tablet** veya **kristaller** şeklinde uygulanırlar.

Kas-içi (Kİ)

- İrkiltici ve ağrı yapıcı etkisi olmayan veya bu etkileri başka maddelerle maskelenen ilaç çözeltileri (sulu ve yağlı) ve süspansiyonlar bu yolla uygulanır.
 - Sulu çözeltilerin emilmesi hızlı ve tamdır; genellikle 30 dk'da doruk plazma yoğunluğuna ulaşırlar.
 - Yağlı çözelti ve süspansiyonların emilmesi oldukça yavaştır ve uzun sürer; uygulama yerinde genellikle ilaç deposu oluştururlar.
 - Uzun süreli etkiye yol açarlar ve daha seyrek uygulamayla sağaltım sürdürülür.
- Kİ verilen çözeltinin hacmi;
 - Küçük hayvanlarda bir yere **5-10 ml**,
 - Büyük baş hayvanlarda ise bir noktaya en çok **20 ml**'dir.
 - Uzun etkili formülasyonlarda (oksitetrasiklin içerenler gibi) hacim;
 - Küçük hayvanlarda **5 ml**'yi,
 - Büyük hayvanlarda **10 ml**'yi geçmemelidir.

Damar-içi (Dİ)

- Sulu enjeksiyonluk çözeltiler uygulanır.
 - Küçük damlacıklar halinde **y/s sübyesi** (suda-yağ sübyesi) şeklinde hazırlanmış preparatlar (parenteral beslenme sıvıları gibi) yavaş yavaş kullanılabilirler.
- İlaç doğrudan sistemik dolaşıma verildiğinden etki çabuk (15-30 sn) başlar; kısa sürer.
- Dokular için irkiltici/yakıcı olan ilaçlar bu yolla rahatça kullanılabilirler.
- Dİ ilaç verilirken damar dışına kaçırılmamasına ve uygulamanın yavaş yapılmasına özen gösterilmelidir.
- Parenteral sıvılar veya bunlara katılan ilaçlar sürekli Dİ infüzyonla da verilebilir.
- Kanın özelliğini bozan ve alyuvarları eriten maddeler ile taşıtı yağ olan ilaçlar ve süspansiyonlar bu yolla verilmezler.

Diğer parenteral yollar

- Periton-içi
- Meme-içi
- Spinal subaroknoid aralık
- Eklem içi,
- Tendo kılıfı içi,
- Bursa kesesi içi,
- Kalp içi,
- Kemik iliği içi,
- Sinir dokusu içi gibi.

Emilmenin geciktirilmesi

- **Yerel anestezipler:** Adrenalin, efedrin vb madde katılması.
- **Tuz veya ester şekline sokulma:** Penisilin G prokain, penisilin G benzatin, steroidlerin benzoat, sipionat vb esterleri.
- **Taşıtı/sıvağ olarak yağ, alüminyum, kum, pirrolidin vb madde katılması.**

Biyoyararlanım (F değeri)

- Terim esasta Dİ yol dışında diğer yollarla (ağız, Kİ, DA gibi) verildiği durumda, bir maddenin uygulama yerinden emilip dolaşıma geçen miktarını (veya oranını) tanımlar.
- Yüzde oranı ile (yani %) ifade edilir ve **F değeri** olarak bilinir.
 - **Sistemik biyoyararlanım:** Emilip karaciğerden geçerek sistemik dolaşıma giren değişmemiş ilaç miktarı veya oranıdır.

Sağaltım penceresi

- EKEY ile zehirlenmeye yol açabilen en küçük yoğunluk arasındaki mesafedir.
- Plazmada ilaç yoğunluğunun bu aralıkta tutulması gerekir.
- Bu durum hem sağaltıcı etkiyi oluşturmak hem de zararlı etkilerden kaçınmak için önemlidir.

İlk geçiş etkisi (İlk geçiş metabolizması)

- Terim; ağızdan verilen maddelerin, sistemik dolaşıma girmeden önce, bağırsak duvarı ve karaciğerden geçerken BT'a maruz kalmalarını, etki kaybına uğramalarını ifade eder.
- İlk geçiş etkisine maruz kalma durumu bir maddenin Dİ ve ağızdan verilmesini takiben bulunan EAA'larının karşılaştırılması ile bulunur.
 - Dİ yolla verilme durumunda, her geçişde kanın ancak %20-30'u karaciğerden geçmesi ilacın BT'ü ve atılmasını yavaşlatır; bu durum da kendisini EAA'nın büyük olması şeklinde yansıtır.
- Bazı maddelerin (Örg progesteron, proplanolol, izoproterenol gibi) ilk-geçiş etkisi çok yüksektir; bunlar ağızdan hemen hiç kullanılmazlar.

Biyoeşdeğerlilik

- Klinik olarak, bu terimin önemi, hekimin aynı etkin maddeyi aynı miktarda içeren iki farklı müstahzardan birisini diğeri yerine kullanmak zorunda kaldığında veya kullanması gerektiğinde ortaya çıkar.
 - Biyoeşdeğerlilikte genellikle EAA, Y_{doruk}, T_{doruk} gibi farmakokinetik değişkenler dikkate alınır.
- **Biyolojik eşdeğerlilik** (Biyoeşdeğerlilik): Bu, bir maddenin, aynı canlıda ve aynı deneysel şartlarda tek veya tekrarlanan dozlarda eş biyoyararlanım ölçütlerine (miktar ve hız olarak) sahip olması durumudur.
 - İncelenen ilaçlardan birisinin plazma yoğunluğu-zaman eğrisi diğeriyle çakışıyorsa veya farklılık kabul edilebilir ölçütlerde ise (%80-125 sınırları içinde) iki madde biyoeşdeğer olarak kabul edilir.
- **Klinik eşdeğerlilik**
- **Farmakolojik eşdeğerlilik**
- **Farmasötik eşdeğerlilik**
- **Kimyasal eşdeğerlilik**

İlaçların Vücutta Dağılımı

İlaçlar vücutta tekdüze bir şekilde dağılmazlar.

- **Plazma:** Dekstran, heparin gibi.
- **Plazma ve hücreler arası sıvı:** İnsülin, tiyosiyanat, karbenisilin, aminoglikozidler gibi.
- **Plazma, hücrelerarası sıvı ve hücre-içi sıvı:** Alkol, üre, antipirin, makrolid ve kinolon antibiyotikler gibi.

Vücutun sıvı bölmeleri

- Vücutta sıvı oranı %50-75 arasında değişir.
 - Sağlıklı yetişkin hayvanlar: %55-60
 - Gençler: %70-75
 - Besili olanlar: \approx %50
- Vücut suyunun 2/3'ü HİS, 1/3'ü HDS (plazma, hücrelerarası sıvı, transsellüler sıvı)

Vücut sıvıları ve oranları.

Sıvı kısmı	Canlı ağırlığa oranı, %
Hücre içi sıvı	40 (toplam vücut suyunun %65'i)
Plazma	4.5-5 (toplam vücut suyunun %7.5'i)

Hücreler arası sıvı	14 (toplam vücut suyunun %27'si)
Transsellüler su	1-6 (toplam vücut suyunun ortalama %2.5'i)
Katı kısım	40

Dağılımı etkileyen faktörler

- Çeşitli faktörler (molekül büyüklüğü, plazma ve doku proteinlerine ilgi ve bağlanma, pH, doğal engeller, metabolik değişiklikler gibi) ilaçların vücutta dağılımını önemli ölçüde değiştirir.

Kanda dağılım

- **Albümin:** MA 67.000
 - Zayıf asit maddeler: Tetrasiklinler, penisilinler, aspirin vb maddeler, kumarin, askorbik asit gibi.
- **Alfa₁-asit glikoprotein:** MA 42.000
 - Zayıf bazik maddeler: Antihistaminikler, nöroleptikler, opioidler gibi.
- **Lipoproteinler** (alfa- ve beta-lipoproteinler): MA 0.2-2.4 milyon
 - Steroidler, vitaminler gibi yağda kolay çözüneler
- **Transkörtin** (Kortikosteroid bağlayıcı globülin). MA 53.000
 - Aldosteron, kortisol gibi steroidler
- **Transferin**
 - Demir gibi.
- **Seruloplazmin**
 - Bakır

Plazma proteinlerine bağlanma oranına göre gruplandırma

- **Yüksek:** \geq %80
- **Orta:** %80-50
- **Düşük:** %50-10
- **Çok düşük:** \leq %10

İnsanlarda bazı ilaçların serbest ve bağlı kısımları.

İlaç örnekleri	Serbest, %	Bağlı, %
Bishidroksikumarin	0.4	99.6
Diazepam	1	99
Kloksasilin	3	97
Varfarin	3-5	97-95
Oksifenbutazon	5	95
Sülfadimetoksin	10	90
Doksisiklin	5-15	95-85
Rifamisin	11	89
Tiyopental	13	87
Salisilik asit	16	84
Karbenisilin	40-70	60-30
Aspirin	51	49
Enrofloksasin	60-80	40-20
Digoksin	75	25
Ampisilin	80	20
Kafein	88	12

Doku kesimlerinde dağılım

- **Doğal engeller**
 - **Kan-beyin engeli:** Glia hücreleri ile kuşatılmış beyin kapillar damarlarından yapılmıştır.
 - **Plasenta engeli**
 - **İyi/kolay geçenler**
 - Yağda iyi çözünen

- Küçük molekül ağırlıklı (≤ 500) olanlar
- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlananlar
- İyonize olmamış olanlar
- **Zor geçenler**
 - Büyük molekül ağırlıklı (≥ 1000) olanlar
 - İyonize olanlar
 - Uterus kaslarını kasanlar
- **Meme-bezi engeli**
 - **Organik asit maddeler:** Barbitüratler, penisinler, sülfonamidler gibi ilaçlar zor geçerler; sütte genellikle etkili yoğunluğa ulaşamazlar.
 - **Organik bazik maddeler:** Morfin, linkozamidler, makrolidler gibi ilaçlar kolay geçerler; sütte etkili yoğunluğa ulaşırlar.

Dağılım hacmi (Vd)

- **Görünür** veya **sanal dağılım hacmi** diye de bilinir.
- İlacın belli dozda kullanılmasını (genellikle Dİ) takiben verilen miktarın (D) belli bir zamanda plazmada ölçülen yoğunluğuna (Y) bölünmesiyle bulunan hacme verilen isimdir.
 - Bir ilacın plazmadakine eşit yoğunlukta dağılması gereken sıvı hacmini ifade eder.
- Birimi: L veya L/kg
- Gerçek dağılım hacmi: 0.5-0.6 L/kg
- Vd'nin büyüklüğü;
 - Bir maddenin damar veya plazma dışına kolay çıktığını,
 - Belli bir organ ve/veya dokuda biriktiğini,
 - Tüm vücuda aynı şekilde dağılmadığını,
 - Yarı ömürleri ve/veya etki sürelerinin uzun olduğunu gösterir.

Bazı ilaçların vücut sıvılarına göre Vd'si.

Hacim L/kg	Bölme	Vd, L/kg	Örnekleri
0.05-0.2	Plazma	0.05-0.1	Heparin, insülin
		0.1-0.2	Varfarin, sülfametoksazol, atenolol
0.2-0.5	HDS	0.2-0.4	Tubokurarin
		0.4-0.7	Teofilin
0.55-	Toplam vücut suyu	<1	Alkol, neostigmin, fenitoin
		1-2	Metotreksat, indometasin, parasetamol, diazepam
		2-5	Nitrogliserin, propranolol, morfin, klorpromazin
		>10	Nortriptilin, imipiramin, digoksin

İlaçların depolanması

- Varfarin, salisilatlar, digitoksin, fenilbutazon plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.
- Organik klorlu insektisidler, tiyopental ve dibenamin yağ dokusunda.
- Tetrasiklinler, kurşun, flor ve stronsiyum kemik dokusunda.
- Arsenik, altın, gümüş, cıva ve grizeofulvin deri, tırnaklar ve kıl gibi keratinli yapılarda.
- İyot tiroid bezinde.
- DDD ve askorbik asit adrenal bez öz kısmında.
- Ağır metaller, kalp glikozidleri, atebirin ve morfin karaciğerde.
- Kalp glikozidleri kalp kası ve çizgili kaslarda.
- Klorokuin, demir ve diğer metaller retikulo endotelial sistemde (RES) birikirler.

Yeniden dağılım

- Yağdaki çözünürlükleri fazla ilaçlar (tiyopental gibi yağ/su dağılım katsayısı büyük), verilmelerini takiben vücudun önce fazla damarlı organ veya dokularında (beyin, kalp, böbrek gibi) yüksek yoğunlukta toplanırlar.

- Belli bir süre sonra, dolaşan kan içindeki ilaç vücutta geniş bir hacim oluşturan yağ dokusunda da birikmeye başlar
 - Dolaşımdaki ilaç molekülleri yağ dokuya geçtikçe yukarıda sayılan organlardaki ilaç molekülleri de kana ve kandan da yağ dokuya geçmeye başlar.
 - Böylece, ilaç yeni bir dağılım kalıbı gösterir.
- Yağ dokuya geçen ilaç molekülleri buradan yavaş yavaş salınarak metabolize edilir ve vücuttan atılır.

İyon tuzağı

- Basit difüzyona elverişli zarla ayrılmış, aralarında pH farkı bulunan 2-bölmeli bir sistemde herhangi bir ilaç iyonlaşmasına elverişli tarafta daha yüksek yoğunlukta toplanır.
- pH dağılım hipotezine göre gerçekleşen bu durum **iyon tuzağı** olarak bilinir.
- Buna göre;
 - Bazik ilaçlar pH'nın düşük (yani asidik),
 - Asidik ilaçlar da yüksek (yani alkalik) olduğu tarafta toplanırlar.

Bazı asidik ve bazik antibakteriyel ilaçların süt ve plazmada dağılım oranları.

İlaç	pKa	Süt/plazma oranı
Organik asitler		
Penisilin G	2.7	0.13-0.26
Kloksasilin	2.7	0.25-0.30
Ampisilin	2.7, 7.2	0.24-0.30
Sefaloridin	3.4	0.24-0.28
Sülfadiazin	6.4	0.21
Sülfadimidin	7.4	0.59
Rifampisin	7.9	0.9-1.28
Organik bazlar		
Tilosin	7.1	3.5
Linkomisin-klindamisin	7.6	3.1
Spiramisin	8.2	4.6
Penethamat hidriodid	8.5	3.2-4
Eritromisin	8.8	8.7
Aminoglikozidler	7.8	0.5
Enrofloksasin		2.6
Siprofloksasin	6.09, 8.74	3.6
Polimiksin B-kolistin	10	0.3
Amfoter maddeler		
Doksisiklin, minosiklin		1.4-1.6
Oksitetrasiklin		0.75
Tetrasiklin		0.9-1.28

İlaçların Vücutta Uğradıkları Değişiklikler (Metabolizma, Biyotransformasyon-BT)

- **Biyoehtkinsizleşme** (Etkisiz kılma-Zararsızlaştırma)
- **Biyoehtkinleşme** (Etkin, daha etkin, daha zehirli-zararlı metabolit oluşma)

Biyoehtkinleşme ile etkinliği değişen maddeler.

Etkinlik değişmesi	Ana ilaç	Metabolit
Zayıf etkili metabolit	Lidokain	Dietilidokain
	Aspirin	Salisilik asit
	Klorpromazin	5-hidroksiklorpromazin
Ana ilaç kadar etkili metabolit	Fenilbutazon	Oksifenbutazon
	Diazepam	Desmetildiazepam
	Klordiazepoksid	Desmetilklordiazepoksid
Daha etkili metabolit	İmpiramin	Desipiramin
	Kodein ve heroin	Morfin
	Amitriptilin	Nortriptilin

Zehirli metabolit oluşturan ilaçlar.

Ana ilaç	Zehirli metabolit
Lidokain	Glisilheksilidin
Kloroform	Fosgen
Metilalkol	Formaldehid, formik asit
Halotan	Trifloroasetik asit
Sülfonamidler	Asetilli-sülfonamidler
Metoksifluran	Flor
Parasetamol	N-asetil-p-benzokuinoneimin

Ön-ilaçlar ve etkin şekilleri.

Ön ilaç	Etkin şekli
Vitamin D	1,25-dihidroksivitamin D
Prontosil	Sülfanilamid
Kortizon	Kortizol (hidrokortizon)
Karoten	Retinol
Kloralhidrat	Trikloroetanol
Malatyon	Malaokson
Zidovudin	Zidovudin trifosfat
Azatiyoprin	Merkaptopurin

BT'a giren enzimler

Endoplazmik Retikulum

- o Düz kısım: Mikrozoimler
- o Pürüzlü kısım: Ribozimler

Mikrozomal enzimler

1. Stokrom P450 (CYP)

- o İki flavoprotein (NADPH-stokrom P450 redüktaz "NADPH-stokrom c redüktaz diye de bilinir" ve NADH-stokrom b₅ redüktaz)
- o İki hemoprotein (Stokrom P450 ve stokrom b₅)
- o İki pridin nükleotid (NADPH, NADH)

Mikrozomal enzim çeşitliliği

- o Stokrom P450 üst-ailesinde 27 gen ailesi bulunur; aşağıdakiler ilaç vb yabancı maddelerin BT'a girerler.
 - CYP1 (P450 I) gen ailesi
 - CYP2 (P450 II) gen ailesi
 - CYP3 (P450 III) gen ailesi
 - CYP4 (P450 IV) gen ailesi

Stokrom P450 tipleri, substrat ve tepkime çeşitleri.

P450 tipi	Tepkime	Substrat
CYP1A1	Hidroksilasyon	Benzo-a-piren
CYP1A2	N-Hidroksilasyon	Asetilaminoflora
CYP2A1	7 α -Hidroksilasyon	Testosteron
CYP2A2	15 α -Hidroksilasyon	Testosteron
CYP2B1	Hidroksilasyon	Hekzobarbital
CYP2B2	O-Deetilasyon	7-Pentoksiresorufin
CYP2C	Hidroksilasyon	S-Mefenitoin
CYP2D	Alisiklik hidroksilasyon	Debrisokuin
CYP2E1	Hidroksilasyon	p-Nitrofenil
	Hidroksilasyon	Anilin
CYP3A	N-Demetilasyon	Etilmorfin
	Hidroksilasyon	Steroidler
CYP4A1	ω -Hidroksilasyon	Laurik asit
CYP11A	Kopma	Kolesterol
CYP 11B	11 β -Hidroksilasyon	Deoksikortizol
CYP17	17 α -Hidroksilasyon	Pregnenolon

CYP19		Androjenler
CYP21	21-Hidroksilasyon	Progesteron

Buradaki ilk rakam aile genini; büyük harf alt-aileyi; son rakam da alt-ailedeki enzim genini ifade etmektedir.

2. Flavinmonooksijenaz (FMO)

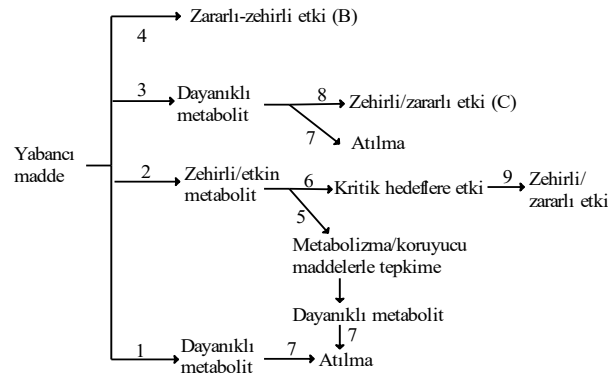
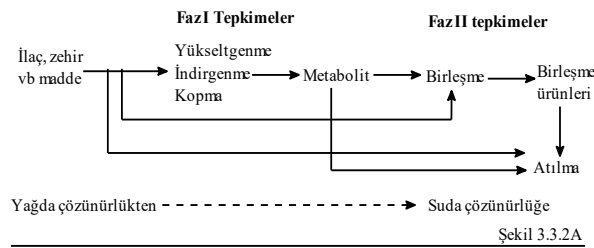
FMO1, FMO2, FMO3 gibi tipleri var.

Enzimatik etkinliği yüksek doku-organlar

- o Karaciğer: Mikrozomal enzimler
- o Akciğer: KOMT, MAO, PGS, AHH, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi
- o Böbrek: Sülfotransferazlar, glutasyon-s-transferazlar
- o Sindirim kanalı: Mikrozomal enzimler, glukuronidaz, MAO
- o Burun mukozası: P450, FMO, glutasyon-s-transferazlar
- o Diğer dokular: Çok sayıda enzim

BT yolları

- o Faz I tepkimeler
 - o Yükseltgenme
 - o İndirgenme
 - o Kopma
- o Faz II tepkimeler
- o Faz III tepkimeler



Faz I tepkimeler

Yükseltgenme (Oksidasyon)

ME'lerle gerçekleştirilenler

Aromatik halka hidroksilasyonu

AHH (CYP1A, stokrom P448)

Epoksit oluşumu (Elektrofilik grup); arenoksit (aromatik hidrokarbonlar) ve alkenoksit (alifatik alkenler)
Nükleofilik grup (Elektron veren maddeler, GSH gibi)
PAH'lar (Benzo-a-piren gibi)

Yan zincir-alifatik hidroksilasyonu (Hidroksillenme, Karboksillenme)

Barbitüratlar: Pentobarbitalden hidroksipentobarbital ve pentobarbital karboksilik asit oluşması
Hekzandan hekzan-2,5-dion oluşması

Alisiklik-heterosiklik halka hidroksilasyonu

Doymuş halkaların hidroksilasyonu ile tek- veya iki-hidroksilli alkollerin şekillenmesi
Sikloheksandan önce sikloheksanol, sonra *trans*-sikloheksan-1,2-dion oluşması

Dealkilasyon (N-, O- ve S-Dealkilasyon)

N-, O-, S-'te bağlı alkil gruplarının yükseltgenmesi

N-Dealkilasyon: Enrofloksasinden siprofloksasin, metilamfetaminden amfetamin, kafeinden teofilin, nitrozaminlerden metilkarbonium iyonu oluşması

O-Dealkilasyon: Kodeinden morfin

S-Dealkilasyon: Mesurol, merkaptopürin

Oksidatif deaminasyon

Alfa-metilaminler; amfetaminden fenilaseton

N-Yükseltgenme (N-Oksidasyon, N-Hidroksilasyon)

Aromatik ve bazı ikincil aminler (anilin gibi) hidroksilaminlere çevrilir; tepkimenin ürünleri zehirli-zararlıdır.

Anilinden fenilhidroksilamin, 2-asetilaminoflorenden N-hidroksi-2-asetilaminofloren şekillenir.

Kükürtsüzleşme

Tiyo ve sülfidril grupları sırasıyla keto ve hidroksil gruplarına çevrilir.

Paratiyondan paraokson, tiyopentalden pentobarbital oluşması.

Sülfoksit oluşumu (S-Yükseltgenme)

Sülfoksit ve sülfonların oluşması.

Tiyoeter grubu sülfoksite çevrilir.

Klorpromazinden klorpromazin-5-oksit oluşur.

Albendazolden albendazol-5-oksit oluşur.

Halojen kopması

DDT'den DDE oluşur.

Mikrozomal olmayan enzimlerle gerçekleştirilenler

Alkol dehidrojenaz, aldehid dehidrojenaz

Etilalkol, Asetaldehid, Asetik asit, Su + CO₂

Monoaminoksidaz (MAO-A, MAO-B)

Adrenalin, NA, setoronin; Dopamin, tiramin, feniletilamin

MAO-A: Adrenalin, NA, serotonin

MAO-B: Dopamin, triptamin, feniletilamin

Ksantin oksidaz

Hipoksantin, ksantinden ürik asit oluşumu

İndirgenme

Azo grubunun (-N=N-) indirgenmesi

NAD(P)H bağlı stokrom c redüktaz

Prontosilden sülfanilamid

Nitro grubunun indirgenmesi

Aromatik nitro bileşiklerinden amin ve hidroksilaminler şekillenir
Nitrobenzen-Fenilhidroksilamin-Paraaminofenol-Sülfat bileşiği
Kloramfenikolden arilamin türevi şekillenmesi

Aldehid ve keton grubunun indirgenmesi

Aldehidler birincil alkollere, ketonlar ikincil alkollere çevrilir
Alkol dehidrojenaz, karbonil redüktaz
Kloralden trikloroetanol
Menoftondan 1,4-dihidroksi-2-metilnaftalen oluşması

Disülfür grubunun indirgenmesi

Disülfür bağları disüflidlere indirgenir
Disülfiramdan dietilditiyokarbamik asit oluşması

Kopma tepkimeleri**Hidroliz**

Ester (-CO.O-) ve amid (-CO.NH-) grupları maruz kalır
Plazma ve doku esterazları (Arilesterazlar, karboksiesterazlar, kolinesterazlar, asetilesterazlar) aracılık eder
Prokainden p-aminobenzoik asit ve dietilaminoetanol
Glukuronidlerin hidrolizi (β -glukuronidaz ile)
Organik fosforlu insektisidlerin hidrolizi (Ake ile)
İzoniazidden izonikotinik asit ve asetilizonizid oluşması; sonuncusundan asetil ve asetilkarbonium grupları şekillenir
Fenasetinden fenetidini; sonuncusu Hb'ni mHb'e çevirir

Dealkilasyon (O-, N-)

Fenasetinden parasetamol
Meperidinden normeperidin

Dekarboksilasyon

L-AAAD
Histidin, L-dopa, alfametildopa, 5-hidroksitriptamin

Halojen kopması

DDT'den DDE oluşması
Karbontetraklorürden triklorometil "CCl₃" oluşması
Halotandan karbon merkezili grup "CF₃-CHCl" oluşması

Faz II tepkimeler

Birleşme tepkimeleri (Sentetik tepkimeler)
Birleşme ürünü/ürünleri
Bu tepkimelerle madde; suda daha kolay çözünebilir ve vücuttan atılabilir şekilde sokulur.

Glukuronik asitle birleşme

Alkoller, fenoller, karboksilik asitler, tiyoller, birincil aminler, hidroksilaminler gibi
UDP-gluronil transferaz: Kedi, balıklarda eksik
Glukuronid: MA \leq 250 (İdrar), 250-350, \geq 350 (Safra)
 β -glukuronidaz: Bağırsak-karaciğer dolanımı
Esasta zararsız-zehirsiz kılma tepkimesidir; zehirli metabolitler de (morfin 6-glukuronid gibi) oluşur

Metilasyon

Aromatik ve alifatik aminler, fenoller, sülfidril bileşikler
Metil grubu vericisi: S-Adenozilmetiyonin

N-, S-, O-Metiltransferazlar (KOMT gibi)

N-Metilasyon: Nikotinden N-metilnikotinium iyonu, NA'den adrenalin, pridinden N-metilpridin

S-Metilasyon: Civadan metilciva ve dimetilciva, hidrojen sülfürden dimetilsülfür, 6-merkaptopürinden 6-metilmerkaptopürin

O-Metilasyon: Katekolün 3-metoksikatekole, L-dopanın 3-O-L-dopaya

Sülfatla birleşme

Fenoller ve alkoller sülfat esterlerine (eteralsülfat)

Sülfat vericisi: Adenozin-3'-fosfat-5'-fosfosülfonat

Sülfotransferazlar

Fenol fenolsülfata, sülfanilamid sülfanilamid-N⁴-sülfat, etilalkol etilsülfata

Asetilasyon

Amino grubu taşıyan bileşikler (birincil aromatik aminler, hidrazinler, sülfonamidler gibi)

Asetil vericisi: Asetil-CoA

İzoniazid asetilizoniazid, hidrazin asetilhidrazine, sülfanilamid N⁴-asetilsülfanilamide

Tiyosülfatla birleşme

Siyanür iyonu tiyosiyanaata çevrilir

Rodanaz

Glutasyonla (Glisin-sistein-glutamin) birleşme

Epoksitler vb elektrofilik bileşikler

GS-S-transferazlar

İndirgenmiş glutasyon (GSH)

Sistein bileşiği-merkaptürik asit

Amino asitlerle birleşme (glisin, glutamin, ornitin gibi amino asitler)

Benzoik asit + Glisinden hippurik asit oluşması.

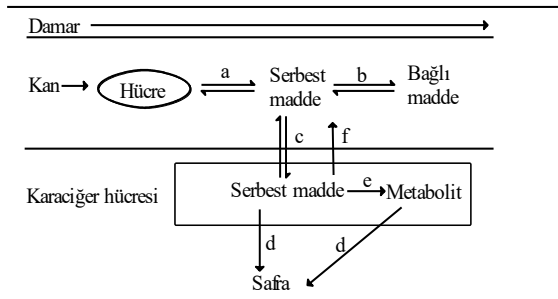
İlaçların Atılması

Böbreklerden atılma

- Akım (insan): 1200-1400 ml kan/dk (600-700 ml plazma/dk)
- Süzülen sıvı oranı ve hacmi: %20-22, 120-125 ml/dk (insan)
- İdrar (insan): %1 (1-2 ml/dk)
- Glomerüllerden süzülme
- Tubüllerden salgılanma (basit geçiş, etkin salgılanma)
 - Anyonik madde (organik asit)
 - Katyonik madde taşıtları
- Tubüler geri emilme

Safrayla atılma (Şekil 6.4.5)

- Karaciğere geliş (insan)
 - Karaciğer arteri: 300 ml/dk
 - Portal ven: 1000-1050 ml/dk
- Karaciğeri terk (insan)
 - Safra: 0.8 ml/dk
 - Karaciğer veni: 1300 ml/dk
- Sınıf A: Safra/plazma oranı=1
- Sınıf B: Safra/plazma oranı=>1: Digoksin, klindamisin, kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklinler gibi.
- Sınıf C: Safra/plazma oranı=<1: Penisilinler, aminoglikozidler gibi.



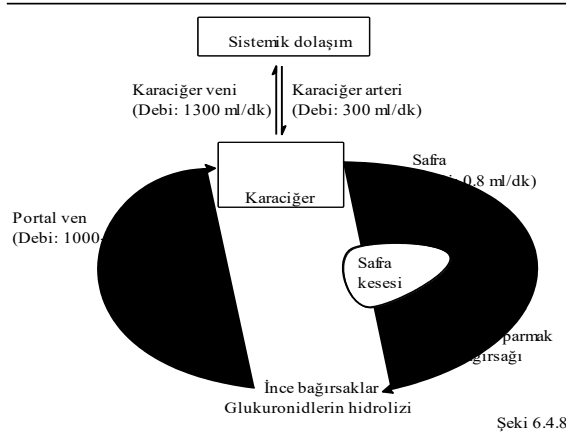
Şekil 6.4.5. Kan dolaşımında kan hücrelerine (a) ve plazma proteinlerine (b) bağlı madde molekülleri; dolaşımdan karaciğer hücrelerine sadece serbest madde molekülleri (c) geçebilir; karaciğer hücrelerinde madde molekülleri ya safaya salgılanırlar (d) veya enzimlerle BT'a (e) uğratılırlar; madde (serbest veya metabolit halde) karaciğerden dolaşıma geri de dönülebilirler (f).

İlaç ve metabolitlerin böbrek ve karaciğerden atılma oranlarına göre gruplandırılması.

Atılma organı	Atılma oranı		
	Düşük (<0.3)	Orta (0.3-0.7)	Yüksek (>0.7)
Böbrek	Sefazolin Furosemid Gentamisin Tetrasiklin Sülfizoksazol	Simetidin Sefalotin Prokainamid Bazı penisilinler	Glukokortikoidler Hipüratlar Bazı penisilinler Sülfatlar
Karaciğer	Diazepam Digitoksin İndometasin Fenobarbital Prokainamid Salisilik asit Varfarin	Aspirin Kinidin Kodein	Alprenolol İzoproterenol Lidokain Meperidin Morfin Propoksifen Propranolol

Bağırsak-karaciğer dolanımı (Şekil 6.4.8)

- Safra akış hızı: 0.8 ml/dk



Şeki 6.4.8

Akciğerlerden atılma

Uçucu maddeler, gazlar

Meme bezinden atılma

Sütün pH'sı 6.5-6.8

Organik bazik maddeler: Süt/Plazma oran: >1

Organik asit maddeler: Süt/plazma oranı: <1

Diğer yollarla atılma

Ter,
Tükürük,
Mide salgısı,
Deri,
Kıllar gibi.

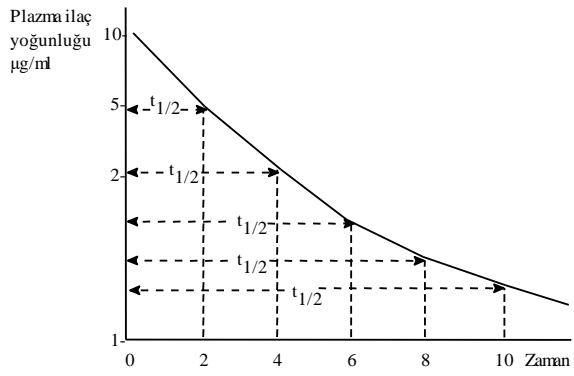
Yarı-ömür ($t_{1/2}$)

Kan dolaşımındaki (plazma, serum) ilaç yoğunluğunun ve/veya vücuttaki ilaç miktarının yarıya inmesi için gereken süre

$$t_{1/2} = 0.693 / k_e$$

Vücuda giren ilaç; yarı ömrünün

- 2 katı sürede: %75
 - 4 katı sürede: %93.7
 - 6 Katı sürede: %98.44
 - 8 katı sürede: %99.62
 - 10 katı sürede: %99.9'u atılır.
- **10 kuralı:** *Birinci derece kinetiğe* göre hareket eden maddeler için geçerlidir; vücuttan maddenin %99.9'unun atıldığını ifade eder.
 - **Çok çabuk atılanlar:** $t_{1/2}$: <1 saat
 - **Çabuk atılanlar:** $t_{1/2}$: 1-4 saat
 - **Orta hızda atılanlar:** $t_{1/2}$: 4-8 saat
 - **Yavaş atılanlar:** $t_{1/2}$: 8-24 saat
 - **Çok yavaş atılanlar:** $t_{1/2}$: >24 saat



Şekil 3.4.2