

FARMAKOLOJİ I

**Farmakokinetik (emilme, dağılma,
biyotransformasyon, atılma)**

- **Farmakokinetik**, ilaçların alınma yolları, emilmesi, vücuttaki dağılımı, biyotransformasyonu ve atılmasına kadar geçen süreçten bahseder.
- Diğer bir ifadeyle de **farmakokinetik** ilaçların ve/veya metabolitlerinin vücuttaki konsantrasyonlarındaki zamana bağlı değişiklikleri matematiksel olarak açıklayan durumu karşılayan bir ifadedir.

İLAÇLARIN EMİLMESİ

- İlacın uygulandığı noktadan vücuda girişi ve vücut sıvı ve doku kısımlarına ulaşmasıdır. Bunun için ilaçların biyolojik membranları geçmesi gerekir.
- İlaçların emilmesi;
 - a. Birinci derece kinetik veya
 - b. Sıfır derece kinetiğine göre olur.
- Birinci derece kinetik; İlaçların uygulandıkları yerden emilme hızı konsantrasyonla doğru orantılı ise absorpsiyon (emilme) birinci derece kinetiğe uyar.
- Sıfır derece kinetik; İlaçların emilmesi konsantrasyondan bağımsız ise emilme sıfır derece kinetiğe (Michalis-Menten Kinetiği) uyar.

- **İlaçların emilmesini etkileyen faktörler**

- 1. İlaçla ilgili faktörler
- 2. Bireyle ilgili faktörler

1. İlaçla ilgili faktörler:

a. İlacın fizikokimyasal özellikleri: İlaç çözünürlüğü ve çözünme hızı, partikül büyüklüğü, etkili yüzey alanı, polimorfizm (Kristal şekil; daha az çözünür, önemli ölçüde emilmez) amorfizm (Kristal olmayan şekil-moleküller rastgele dizilmiş; daha çok çözünme, hızlı emilme) ilacın tuz formu, ester formu vb, ilacın iyonizasyon durumu, ilaç pKa'sı ve lipofilitesi, ortam pH'sı...

b. İlacın formülasyonu ile ilgili faktörler: Disintegrasyon zamanı (dakikadaki parçalanma/dağılma zamanı), ilacın çözelti, granülasyon, sıkıştırılmış tablet vb gibi formülasyon özellikleri, ürünün yaşı, saklama koşulları vb

2. Bireyle ilgili faktörler

a. Fizyolojik/Biyolojik faktörler: Bireyin yaşı, uygulama yolu/yollarının durumu (oral, bukkal, sublingual, rektal, parenteral, topikal, inhalasyon), hücre membranlarının durumu, taşınma süreçleri, gastrointestinal motilite, sindirim sisteminin dolu/boş olması, sindirim sisteminde ilaç stabilitesi, sindirim sisteminin pH'sı, membran yapısı ve fonksiyonu (ilaçların molekül büyüklükleri), sindirim sisteminin emilmeyle ilgili yüzey alanı, sindirim sistemine/bölgeye kan akışı, gıdanın etkisi, midenin doluluğu/boşluğu

b. Klinik faktörler: Hastalık hali, organların durumu

İLAÇLARIN MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ, EMİLME

- İlaçların biyolojik sistemlerden emilmesi ilacın iyonize ve iyonize olmayan formuna, ilacın pK_a 'sına (asidik ayrışma sabitinin negatif logaritması), membranın her iki tarafındaki ortamın pH'sına (örn. hücre içi ve hücre dışı sıvı; gastrointestinal ve hücre dışı sıvı) ve emme yüzeyine bağlıdır. İlaçlar bağırsak yüzeyi daha büyük olduğu için ve ilaçlar burada daha uzun süre kaldığından daha hızlı emilir. pK_a iyonizasyon sabitidir. pK_a , bir asidin ve onun konjugat bazının gücünü tahmin eder. Düşük pK_a , güçlü asit ve zayıf bazik konjugatı ifade eder. Örg asetil salisilik asit pK_a 'sı 3.49'dur ve bu madde asidiktir. Atropin pK_a 'sı 9.65'tir ve doğası baziktir.
- Protonlanmış zayıf asitler iyonize değildir (örn. $COOH$) protonlanmış zayıf bazlar iyonizedir (örn. NH_3^+). İlaç, vücudun içinde ve dışında karşılaşılan tüm pH'larda sabit bir yüke sahipse (örn. dördüncül aminler, aminoglikozit antibiyotikler), asla difüzyonla lipid membranları geçemezler. Bu, hem emilimlerini hem de dağılımlarını kısıtlar ve genellikle artan bir eliminasyona oranına yol açar.
- Ortamın pH'sı çözünmüş ilacın pK_a 'sına eşit olduğunda, ilacın %50'si iyonize halde ve %50'si iyonize olmayan, lipitte çözünen halde bulunur.

- Zayıf asitler ve zayıf bazların (pH'a bağlı olarak elektrik yükü taşıyan protonlar kazanır veya kaybederler) suludan lipide veya tersi yönde hareket etmesinin ortamın pH'sına bağlı olması yüklü moleküllerin su moleküllerini çekmesi ile ilgilidir. Zayıf bir asit veya zayıf baz için yağda çözünür formun suda çözünür forma oranı **Henderson-Hasselbalch** denklemi ile ifade edilir
- **pH Dağılım Hipotezi;**

Zayıf asit için

$$pH = pKa + \log \frac{[Ionized Drug]}{[Unionized Drug]}$$

$$\%Drug\ Ionized = \frac{10^{(pH-pKa)}}{1+10^{(pH-pKa)}} 100$$

Zayıf baz için

$$pH = pKa + \log \frac{[Unionized Drug]}{[Ionized Drug]}$$

$$\%Drug\ Ionized = \frac{10^{(pKa-pH)}}{1+10^{(pKa-pH)}} 100$$

- Çok zayıf asitler ($pK_a > 8$) bütün pH değerlerinde uniyonizedir ve bağırsak pH'sından bağımsız olarak hızla emilir. Fakat orta derecedeki zayıf asitlerin (pK_a 2.5-7.5 arası) emilimi ortam pH'sına bağımlıdır. Böyle ilaçlar $pH < pK_a$ olduğunda saha çok uniyonize olacaklarından böyle ortamlarda (Öğ miğdeden) emilmeleri daha iyidir. Güçlü asitler ($pK_a < 2.5$) iyonize olduklarından sindirim sisteminden emilmeleri daha zayıftır.
- Bazik ilaçlar $pK_a < 5.0$ olduğunda uniyonize olduklarından bütün pH ortamlarında iyi emilir. Orta zayıf bazik ilaçlar (pK_a 5.0-11.0 arası) emilmeleri ortam pH'sına bağımlıdır ve bağırsak ortamı gibi alkali ortamlarda iyi emilirler. $pK_a > 11.0$ olanlar güçlü bazik olduğundan iyonize formdadırlar ve sindirim sisteminden (bağırsak) emilmeleri zayıftır.

İlaçların biyolojik membranlardan başlıca geçiş şekilleri;

- 1. Pasif/Sulu diffüzyon
 - 2. Lipid diffüzyon
 - 3. Özel taşıyıcılar (Aktif transport, kolaylaştırılmış diffüzyon)
 - 4. Endositoz ve ekzositoz
-
- **1. Pasif/Sulu diffüzyon:** İlaç hücre mebranının yüksek yoğunlukta olan tarafından (Örg gastrointestinal sıvı) az yoğun olan tarafına (Örg kana) diffüze olur. Diffüzyon hızı konsantrasyon gradyanı (Fick's yasası) ile doğru orantılıdır. Aynı zamanda molekülün lipid çözünürlüğü, boyutu, iyonizasyon derecesi ve emici yüzey alanı da emilme düzeyini etkiler. Küçük moleküller zarlardan daha kolay geçer.
 - **2. Lipid diffüzyon:** Hücre zarı lipoid olduğundan yağda çözünen ilaçlar membranlardan daha kolay geçer. Ancak ilaçlar için çoğu kez sınırlayıcı faktördür. Lipid bariyerleri sulu kompartmanlar ayırdığından, bir ilacın lipid/sulu bölüm katsayısı molekülün lipid mi sulu ortamda mı daha kolay hareket edeceğini belirler.

- **3. Özel taşıyıcılar:** Hücre fonksiyonu için önemli, fakat lipidde çözünmeyen ve membranları basit diffüzyonla geçemeyecek kadar büyük olan maddeler (Örg peptitler, aminoasitler, glukoz) özel taşıyıcı moleküller sayesinde membranları geçer. Bu taşıyıcılar aktif transport veya kolaylaştırılmış diffüzyonla geçişi sağlar, pasif diffüzyondan farklı olarak seçici, doyurulabilir ve engellenebilir.

- **4. Endositoz ve ekzositoz**

- Bazı maddeler oldukça büyüktür. Bunların hücre içine alınması ancak endositoz ile olabilir. Bunun için madde hücre membranı tarafından içeri çekilen membran yüzeyine bağlanır ve membranda şekillenen vezikül sıkıştırılarak hücre içine taşınır. Madde daha sonra vezikülün parçalanmasıyla sitozol içine salınır. Buna örnek Vit B12'nin bağırsak duvarından kana karışmasıdır.
- Endositozun tersi olan ekzositosda ise hücre içinde zara bağlı veziküllerde depolanan madde herhangi bir aktivasyonla keseciğin zar ile kaynaşmasına ve membranın açılarak içeriğini dışarıya bırakması ile sonuçlanır. Buna en güzel örnek sinir uçlarından nöromediatörlerin salıverilmesidir.

İyon tuzağı

- Membranlardan ilaçların geçişinde pH'nın etkisine bağlı olarak ilacın iyonizasyonu artırılarak reabsorbsiyonunun (vücutta kalışının) engellenmesidir. Genellikle zehirlenmelerde zehirin/ilacın attırılmasında işe yarar. Örneğin kedilerde aspirin zehirlenmesinde* damar içi bikarbonat uygulamasıyla idrarın alkali yapıp aspirinin iyon tuzağı oluşturularak iyonize forma sokulup attırılmasının sağlanmasıdır.

*** Kedilerin karaciğerinde UDP-Glukuronil transferaz enzimi olmadığından aspirin 48 saatte bir kullanılır. Daha sık kullanım zehirlenmeye neden olur**

• İLAÇLARIN UYGULANMA YOLLARI

- İlaçların uygulama yollarının seçiminde ilacın fiziksel ve kimyasal özellikleri (katı, sıvı, gaz, pH...),
- İlacın etkisinin görülmesinin gerektiği yere kolay ulaşabilme, etkinin çabuk başlamasını arzu etme (damar içi uygulama diğer yollara göre daha çabuk etki başlatır),
- İlacın ilk geçiş etkisine maruz kalmasının istenmediği durumlar (sindirim sistemi genellikle ilaçların ilk geçiş etkisine maruz kalmasına neden olur ve etkinlik gösterecek miktar azalır),
- Dozun tam emilmesinin arzu edildiği durumlar (damar içi uygulanan ilaçların diğer yollara göre tam emildiği kabul edilir) ve
- Hastanın durumu (Bilincin açık veya kapalı olması, konvülzyon, kusma gibi durumlarda ağızdan ilaç uygulaması aspirasyon pnömonisine neden olmadan dolayı tehlikelidir.

İlaçların başlıca uygulama yolları

- Sistemik etki elde etmek için;
 - Oral (Ağız)
 - Sublingual (Dil altı), Buccal yol
 - Rektal yol
 - Deri yolu
 - Nazal yol (nhalasyon)
 - Parenteral yol (deri alt-subkutan-sc; kas içi-intramuskuler-i.m; damariçi-intravenöz-i.v; deriiçi-intradermal-id; peritoniçi, intraperitoneal-i.p; epidural, intratekal (ilaçların omurilik kanalı veya subarahnoid boşluğa uygulanması), intrakardiak (kalp içi), intraartiküler (eklem içi)..
- Lokal etki elde etmek için;
- Topikal yol
 - Deri ve
 - Mukozal yol (Ağız, göz, vajina..)