

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, türü, ilaç 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**

- 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.

- Zayıf asitler ve zayıf bazlar (pH'a bağlı olarak elektrik yükü taşıyan protonlar kazanır veya kaybederler), suludan lipide veya tersi yönde hareket etme yeteneği ortamın pH'ına göre değişir, çünkü yüklü moleküller su moleküllerini çeker. Zayıf bir asit veya zayıf baz için yağda çözünür formun suda çözünür forma oranı **Henderson-Hasselbalch** denklemi ile ifade edilir
- **pH Dağılım Hipotezi;**

Bir asit için

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{\text{İyonize ilaç konsantrasyonu}}{\text{İyonize olmayan ilaç konsantrasyonu}}$$

Bir baz için

$$\text{pH} - \text{pKa} = \log \frac{\text{İyonize olmayan ilaç konsantrasyonu}}{\text{İyonize ilaç konsantrasyonu}}$$

- **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..)