

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ

Prof.Dr. Emine BAYDAN

Farmakoloji

- Pharmacology  Pharmacon+logos
- **İlaç bilimi:** Hastalıkların önlenmesi ve sağaltımında kullanılan ilaçların kaynaklarından, fiziksel ve kimyasal özelliklerinden, elde edilme yollarından, farmakokinetiklerinden, etki mekanizmaları ve etkinliklerinden (endikasyon), istenmeyen etkilerinden, kullanılmalarının sakıncalı olduğu hallerden (kontrendikasyon), dozlarından bahseden bir bilim dalıdır.
- Kısaca farmakoloji ilaçların canlı sistemler üzerindeki etkilerini inceler.
- **Veteriner Farmakoloji:** Hayvanlarda (evcil ve ekzotik) ilaç kullanımı üzerine odaklanmış bilim dalıdır.

- **Veteriner hekimin ilaçla ilgili sorumluluğu:** Veteriner hekim sadece hayvan hastalıklarının sağaltımıyla ilgilenmez. Aynı zamanda gıda değeri olan hayvanlarda kullanılan ilaçlardan kaynaklı gelişebilecek istenmeyen (kanserojen, teratojen, mutajen...etkiler) etkilerin önlenmesi amacıyla bilinçli ilaç kullanımı ve ürünlerin kalıntılardan arınma sürelerinden sonra tüketilmesini sağlama sorumluluğuna da sahiptir.

- **Tarihçe**

- İnsanlık tarihi kadar eskidir. Tarih öncesi insanlar kuşkusuz bazı bitkilerin yararlı ve istenmeyen etkilerini keşfetmiştir. Bitki ve hayvanlardan elde edilen ürünlerin bu amaçla kullanımı antik çağlara uzanır. İlaçlarla ilgili ilk kayıt bitkilerin listesinden oluşan **Pen Tsao**'dur ve MÖ 2700'lü yıllarda Çin imparatorluğunda hazırlanmıştır. Daha sonra antik mısırın ebers papirusunda kimyasallar, bitkiler ve diğer maddelerden bahsedilmiştir.
- MÖ 16. yüzyılda Mısır'da yazılan Ebers papirüsünde, bira, terebentin, ardıç ve haşhaş bitkilerinin tedavi amacıyla kullanımlarından bahsedilmiştir.
- Lois Magnier'in Tıbbın Tarihi kitabı
- Aşağı Mezopotamya'da MÖ 3400'lerde Sümerler kil tabletlere afyonun kaynağı haşhaş bitkisini yetiştirmekten bahseder ve bu bitkiyi "Neşe bitkisi" olarak tanımlarlar. Daha sonra Mısır gibi komşu medeniyetlere yayılmasına yol açaralar. MÖ 460 civarında, ünlü bir Yunan doktor ve tıp öğretmeni olan **Hipokrat**, afyonun narkotik özelliklere sahip olduğunu ve bazı hastalıklarda afyon kullanımını tanımlamıştır.
- Aristoteles (MÖ 384 – 322) hayvanlar üzerinde çok sayıda gözlem kaydeden tıbbın bilimsel temelini oluşturdu.
- Rönesansla birlikte Avrupa'da başlayan keşiflerle birlikte **Paracelsus** olarak bilinen İsviçreli hekim **Theophrastus Bombastus von Hohenheim** (1492-1541), laudanum'un (afyon) ve bazıları bugün hala kullanılan çeşitli bitkilerin bir dizi tentürünün (özütünün) klinik kullanımını tanıtmıştır. İlaçları belirli ve yönlendirilmiş amaçlar için kullanmasıyla ve **"Tüm maddeler zehirdir; zehir olmayan hiçbir şey yoktur."** sözüyle hatırlanır. Doğru doz, bir zehiri bir ilaçtan ayırır.
- İlk maddi anlamda terapötik maddeleri ve kullanılmasını kapsayan ilaç kaynağı MS 77'de Aristoteles'in öğrencisi Dioscorides tarafından hazırlanan kaynaktır. Bu kaynak Galen'in daha sonra hazırladığı çalışmalarına temel oluşturmuştur. Beşinci yüzyılda çiftlik hayvanlarının tedavisi için bir veteriner derlemesi olan **Publius Vegetius** hazırlanmıştır.
- Dioscorides- Cerrah, Theophrastus'un eserini derleyip geliştirmiş ve 6 ciltten oluşan ve 600 bitkiyi anlatan ilk **Materia Medica**'yı yazmıştır. Kitapta ilaçların isim, kaynak, tanım, doz, hazırlanmaları, hangi koşullarda kullanılacağı gibi bilgilerden bahsedilmiştir.

- Fransız fizyolog François Magendie (1783-1855), Gerçekler bilimin temelidir yaklaşımını savundu ve ilaç etkisinin belirlenmesinde hayvansal deneyler vurgulandı
- Claude Bernard (1813-1878), Krar zerine çalıştı
- Rudolph Buchheim (1820-1879). Evinin bodrum katında deneysel farmakolojiye ayrılmış ilk laboratuvarı kurdu (deneysel farmakoloji).
- Oswald Schmiedeberg (1838-1921). Farmakolojiye ilgi duyan öğrenciler için bir farmakoloji enstitüsü kurdu.
- J.N. Langley (1852-1925 ve Sir Henry Dale (1875-1968), fizyolojik bir yaklaşımla İngiltere'de farmakolojiye öncülük ettiler.
- John J. Abel (1857-1938), ABD'de (U. Michigan, 1891) ilk farmakoloji başkanlığını kurdu.
- İkinci Dünya Savaşı, ABD'de farmakolojide (savaş zamanı antimalaryal programı) hızlandırılmış araştırmaların itici gücü oldu ve güçlü analitik ve sentetik kimyasal yaklaşımlar geliştirildi (**Sumanta Modal, 2018**)

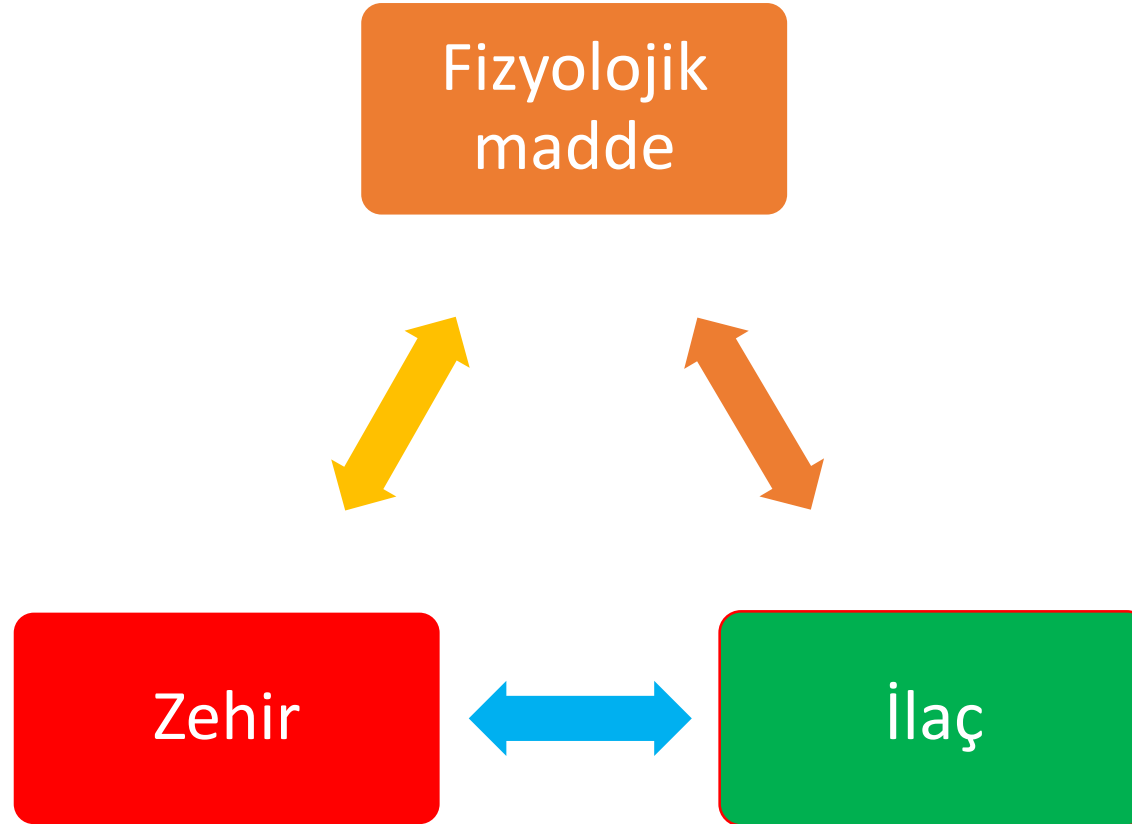
- Veteriner farmakolojinin gelişimi genellikle insan farmakolojisinin gelişimine paraleldi.
- MÖ 5000'den kalma atlar ve filler için bir Hint askeri hastanesinin arkeolojik kanıtları ve o zamanlar Takkasila'daki Hindu üniversitesinde kapsamlı bir tıp eğitimi programından söz edilmektedir.
- *Veteriner farmakolojisinin resmi disiplini, 1760'larda Batı Avrupa'daki hayvan popülasyonlarını yok eden sığır vebası gibi hastalık salgınlarına yanıt olarak Fransa, Avusturya, Almanya ve Hollanda'da veterinerlik kolejleri ve hastanelerinin kurulmasına dayanır.*
- 19. yüzyılın ortalarına ait bir veteriner ders kitabı olan «**The Veterinarian's Vade Mecum**» John Gamgee tarafından İngiltere'de yayınlandı.

Vücuda dışarıdan uygulanan her maddenin istenmeyen bir etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

Fizyolojik madde, ilaç ve zehir arasında doza bağlı bir ilişki vardır.

Zehirler belli dozlarda ilaç olarak kullanılabilir. Örg Arsenik bileşiklerinin kan yapıcı etkileri ilaçlar yüksek dozlarda kullanılırsa toksik (zehir) etki gösterebilir.

Fizyolojik maddeler doza bağlı ilaç veya zehir etkisi gösterebilir.



- **Farmakolojinin dalları**

- **Farmakodinami:** İlaçların vücut üzerindeki etkilerini inceler
- **Farmakokinetik:** İlaçların vücuttaki hareketini inceler (Emilme, dağılma, biyotransformasyon, atılma)
- **Klinik farmakoloji:** ilaçların canlılardaki etkileri, uygun kullanımları hakkında bilgi veren, araştırma yapan, politikaları belirleyen bilim dalıdır
- **Toksikoloji:** ilaç/kimyasal maddelerin canlı sistemler üzerine istenmeyen etkilerinden bahseder
- **Biyokimyasal Farmakoloji:** İlaçlar ve enzimler arasındaki ilişkiyi inceler
- **Moleküler Farmakoloji:** Etkileşimleri moleküler düzeyde inceler
- **Farmasötik Kimya:** İlaçların kimyasal yapısı ve etkileri arasındaki ilişkiyi inceler
- **İmmünofarmakoloji:** İlaçların etkisini immün sistem düzeyinde inceler
- **Psikofarmakoloji:** Psikofarmakoloji, ilaçların duygu durumu, algılar, düşünce ve davranış üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır.
- **Nörofarmakoloji:** İlaçların etkisinin sinir sis. düzeyinde inceler
- **Farmakoekonomiks:** İlaçların fiyatıyla ilgilenir
- **Farmakoepidemioloji:** İlaçların büyük popülasyonlar üzerine etkisini inceler
- **Karşılaştırmalı Farmakoloji:** Bir ilacın aynı veya farklı bir gruptan ilaçla karşılaştırılmasını inceler
- **Farmakogenetik:** İlaç cevaplarında genetik farklılıklar önem taşır. Bu konu üzerinde çalışan bir branş
- **Farmakogenomik:** Genomik teknolojilerin yeni ilaç keşfine ve eski ilaçların karakterizasyonuna uygulanması
- **Galenik farmasi:** İlaçların hazırlanış şekillerinden bahseder
- **Farmakovijilans:** İlaçlar piyasaya çıktıktan sonra ortaya çıkan istenmeyen etkil ve riskleri belirleyerek raporlanması ile ilgilenir.

Kodeks-Farmakope

- İlaçların fiziksel ve kimyasal özellikleri, yapıları, tanınma reaksiyonları, miktar tayinleri, saklama koşulları, dozları gibi bilgileri içeren ve resmi bir kuruluş tarafından onaylı resmi kitap
- USP- The United States Pharmacopoeia (Amerikan farmakopesi)
- BP- The British Pharmacopoeia (İngiliz farmakopesi)
- EP-European Pharmacopoeia (Avrupa farmakopesi)
- Osmanlı Askeri Farmakopesi
- Türk Kodeksi-Farmakopesi (Cumhuriyetten sonra)
 - Türk Kodeksi-1930
 - Türk kodeksi 2. Baskı-1940
 - Türk kodeksi ilaveli baskı-1948
 - Yeni Türk Farmakopesi-1974

- **İlaç:** Hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesinde kullanılan maddelere genel anlamda ilaç adı verilir.
- İlaçlar dışarıdan verildiğinde biyolojik yapı ve/veya işlevinde değişikliklere yol açan doğal veya sentetik maddelerdir.
- **Ofisinal/Resmi ilaç:** Farmakopelerde veya tanınmış kitaplarda yer alan ilaçlara denir. Örg kinin, morfin, parasetamol
- **Drog:** Ham ilaç maddesidir.
- **Plasebo:** Kimyasal olarak inaktif bir madde

Bir ilacın geliştirilme aşamaları

- İn vitro çalışmalar (ilaç keşfi; 5000-10000 bileşik değerlendirmesi; kimyasal sentez, optimizasyon, öncü bileşik), 3-5 yıl
- Hayvan testleri (250 bileşik; etkinlik, selektivite, mekanizmalar, in vitro/in vivo toksisite testleri), Ortalama 2 yıl
- Klinik testler (5 bileşik; ilaç metabolizması, güvenlik değerlendirmeleri), Ortalama 6-7 yıl
 - Faz I (20-100 bireyde); ilaç güvenliği ve farmakokinetik çalışmalar
 - Faz II (100-200 bireyde); ilaç hastalarda nasıl çalışır
 - Faz III (1000-6000 hastada) Çift kör denemeler
- Pazarlama
 - FazIV (Pazarlama sonrası denetim), ilacın patentı başvuru yapıldıktan 20 yıl sonra sona erer.

- **Sağaltım (Tedavi) çeşitleri**

- Ampirik tedavi: Bilimsel temelden ziyade etkinlikleri deneme yanılma yoluyla belirlenmiş maddeler kullanılarak yapılan tedavi
- Profilaktif (koruyucu) tedavi
- Rasyonel (Radikal, akılcı) tedavi: Hastalıkların nedenleri ve oluşumları dikkate alınarak yapılan tedavi
- Semptomatik (Palyatif) tedavi
- Etiyolojik tedavi: Nedene yönelik

- **İlaçların kaynakları**

Doğal

Sentetik

Biyosentetik

Doğal (Biyolojik) İlaçlar: Geleneksel tıbbi ilaçlar bunların temelini oluşturur.

- Hayvansal; tıbbi sülük, kantaridler, hayvansal iç yağlar...
- Bitkisel; Aspirinin temelini oluşturan ve *Salix alba* L (Söğüt ağacı)'nin kabuklarında bulunan salisin maddesi, *Papaver somniferum* L. (Haşhaş bitkisi)'deki afyon alkaloidi....
- Mineral kaynaklı; diatomid, demir sülfat, alüminyum hidroksit...
- Mantarlar; Bir küf mantarı olan *Penicillium notatum* tarafından penisilin üretimi (Alexander Fleming bulmuştur)
- Deniz ürünleri; Algler, süngerler (*Cryptotheca crypta*-Karayip süngeri, içinde antiviral etkili C-nükleositler, spongouridin ve spongotimidin bulunur-sentetik formu sitozin-Arabinosid), asidyenler, koni salyangozu (*Ziconotide*-Ağrı kesici), balinaların, özellikle de ispermeçet balinasının kafatası boşluğundan elde edilen ve kozmetikte kullanılan cetaceum-spermaceti

Saflaştırma olmadığı için doğal ilaçların istenmeyen etkileri söz konusu olabilir.

Bitkilerde bulunan ve aşağıda bildirilen bazı aktif maddeler bu etkileri yapar;

Alkaloidler

Glikozidler

Saponinler

Tanenler

Terpenler

Yağlar

Zamk ve müsilajlar

Sentetik: İlaç firmaları tarafından ticari amaçla laboratuvar ortamında araştırmacılar vasıtasıyla, doğal olmayan kimyasal maddeler ile hazırlattığı ve satışa sunduğu, eczanelerde hazır olarak bulunan ilaçlardır. Örg aspirin, parasetamol, sulfonamidler....

Semi-sentetik (Yarı sentetik): Bu tip ilaçlarda doğal kaynaktan elde edilen ilacın çekirdeği korunur, fakat kimyasal yapısı değiştirilir. Morfinden eroin, skopolaminden bromoskopolamin, atropinden homoatropin..

Biyosentetik ilaçlar (Genetiği değiştirilmiş ilaçlar): Moleküler biyoloji, rekombinant DNA teknolojisi, DNA değişimi, gen ekleme, immunoloji gibi alanlardaki keşiflerle geliştirilen nispeten yeni bir alandır. Genetik olarak tasarlanan aşılar, diyabet için rekombinant DNA ile tasarlanan insülin (Humulin) gibi

- **İlaçların sınıflandırılması**

Kimyasal yapılarına/özelliklerine göre: Sulfonamidler, kinolonlar, barbitüratlar, alkol, benzodiazepinler...

Kaynaklarına göre: Bitkisel, hayvansal, enerjetik..

Farmakolojik etkilerine göre: Ağrıyı azaltanlar (Analjezikler), yangıyı giderenler (Antiinflamatuvar ilaçlar), diüretikler, sedatifler, antiemetikler, antelmantikler, antibakteriyeller..

Etki mekanizmalarına göre: Adrenerjik agonistler ve antagonistler, proton pompası inhibitörleri, Asetil kolinesteraz inhibitörleri....

Etki yerlerine göre: Sentral sinir sistemi ilaçları, kardiyovasküler sistem ilaçları, üriner sistem ilaçları...

Kodekse göre: Resmi (Ofisinal), Majistral ve Müstahzar (Spesiyaliteler)

- **İlaçların isimlendirilmesi**

- Genel/Jenerik İsim (International Non Proprietary Name-INN): Aktif madde
- Ticari (Trademark, Brand name, Proprietary Name)
- Patentli Ticari İsim (Registered trademark): İlkçıkaran firma tarafından verilen ve ® işareti taşır
- Kimyasal (International Union of Pure and Applied Chemistry-IUPAC isim): Oldukça zordur

Örnek 1;

- Aspirin; Jenerik/INN isim
- Asetil salisilik asit (ASA; 2-asetobenzoik asit); Kimyasal isim
- Disprin; Ticari (Trademark, Brand name, Proprietary Name) isim
- $\text{HC}_9\text{H}_7\text{O}_4$; Kimyasal formülü

Örnek 2;

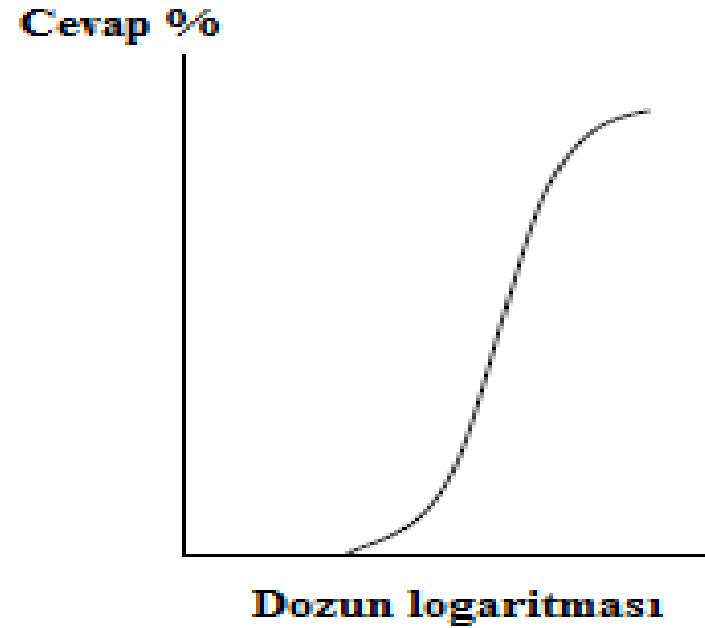
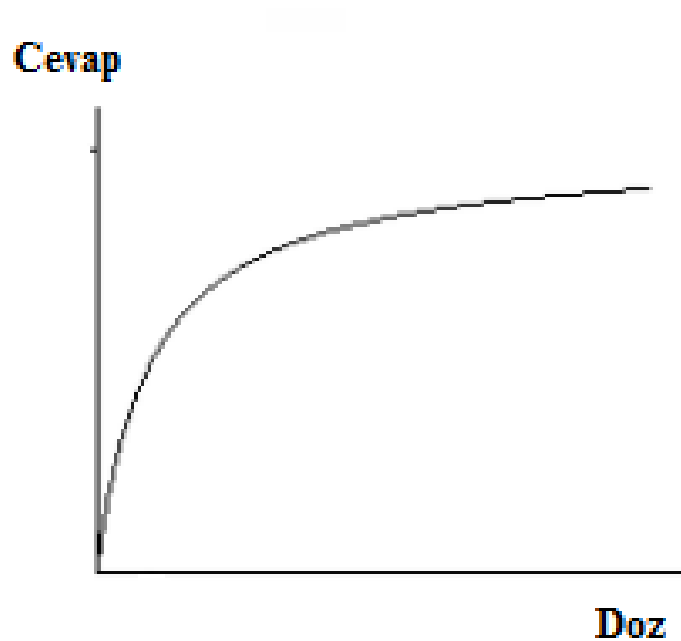
- Diazepam; Jenerik isim
- Valium; Ticari (Trademark, Brand name, Proprietary Name)
- Diastat®AcuDial; Patentli Ticari İsim (Registered trademark)
- 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin 2-one; IUPAC isim
- $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$; Kimyasal formül

- **POSOLOJİ:** Hastaya sağaltım amacıyla uygulanacak ilaçların miktarından/dozajından bahseden bilim dalı
- **DOZAJ:** Dozların belirlenmesi ve düzenlenmesi
- **DOZ:** Bir defada uygulanacak ilaç miktarı
 - **Yükleme dozu:** Hedef konsantrasyona hızla ulaşmak amacıyla tedavinin başlangıcında verilen idame dozun üzerindeki **yüksek** doz.
 - **Devam (Sürdürme) dozu:** Biyofazda etkin bir konsantrasyonu sürdürmek için yükleme dozunu izleyen nispeten küçük dozlar dizisi.

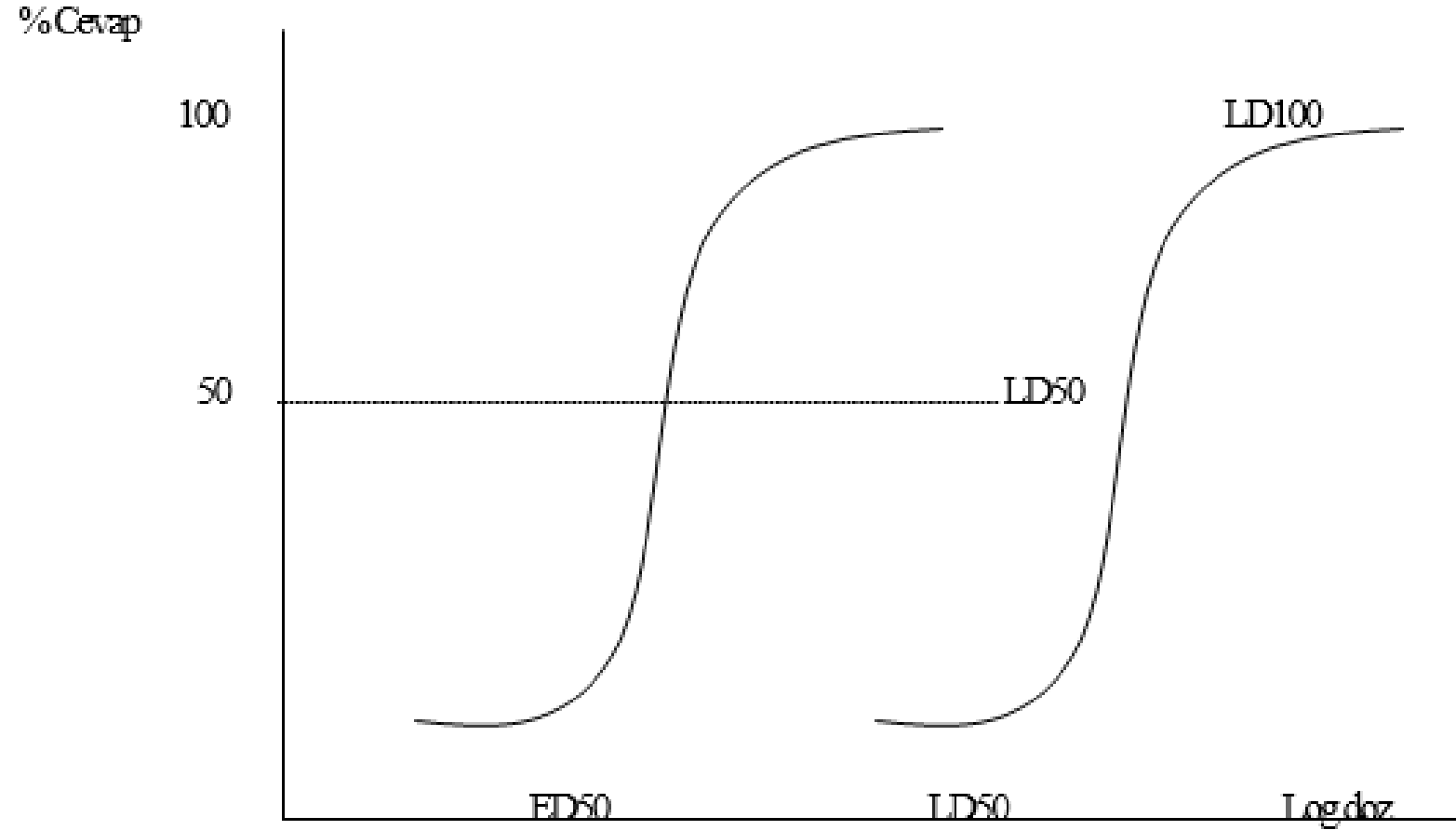
- **DOZ-CEVAP İLİŞKİSİ**

- 1. Kademeli doz-cevap (Bir ilacın artan dozlarına artan cevap)
- 2. Kuvantal doz-cevap (Bir ilacın artan dozlarına spesifik cevap)

- **1. Kademeli doz-cevap**



2. Kuvantal doz-cevap (Hep veya Hiç Kuralı; Örg kusmanının kesilmesi)



Şekil. Doz-Cevap Eğrisi

Yükleme ve Devam ve Tekrarlanan Dozu

Konsantrasyon



- Bir ilacın **sağaltım indeksi** LD50/ED50 oranından bulunur.
- **Toksik doz 50 (TD50)**, ilacın gözlenen toksisitesinin median değeridir; başka bir ifadeyle denemeye alınan hayvanların %50'sinde toksisite oluşturan dozdur. İnsanlar için yukarıdaki sağaltım indeksine göre daha güvenli sağaltım indeksi TD50/ED50 oranıdır.
- **En güvenilir sağaltım indeksi (Standart güvenlik marjı)** ise LD1/ED99 oranı ile belirlenendir; bunun anlamı hayvan popülasyonunun %1'inde ölüm oluşturan, %99'unda tedavi yapan dozdur ve tüm hayvanlarda tedaviyi tehlikeli bir etki oluşturmada gerçekleştirmek için belirlenen güvenlik aralığıdır.

$$\text{Standart güvenlik aralığı} = \frac{\text{LD1-ED99}}{\text{ED99}} \times 100$$

- **LC50:** Öldürücü konsantrasyon, LC genellikle havadaki veya sudaki maddenin öldürücü konsantrasyonunu ifade eder.
- **Balıklarda akut toksisite (96 saat, LC50 mg/L):** Genellikle 96 saat olan sürekli bir maruz kalma süresi içinde denek balıkların %50'sini öldüren sudaki konsantrasyondur.
- **Balıklarda kronik toksisite (28 gün, Gözlenen etkinin olmadığı-NOEC, mg/L):** Kronik toksisite, kabul edilemez bir etkinin gözlemlenmesinin muhtemel olmadığı sudaki konsantrasyon olarak ifade edilir.
- Bu deneyler **Daphnia ve Alglerle** de yapılır. Ancak, süreler değişir.

- **Hava için LC50:** Test hayvanlarında havadaki toz, buhar, gaz gibi toksik maddelerin ppm ($\mu\text{g/L}$) veya mg/m^3 cinsinden yarısını öldüren miktarını ifade eder.

- 1. Karber-Behrens Metodu
- 2. Probit Metodu

1. Karber-Behrens Metod

Group	Fish number	DBP Concentration (mg/l)	Number of dead fish after 96 h	a	b	$\Sigma(a \times b)$
1	10	Zero	0	0	0	0
2	10	2	1	2	0.5	1
3	10	4	2	2	1.5	3
4	10	6	3	2	2.5	5
5	10	8	4	2	3.5	7
6	10	10	4	2	4	8
7	10	12	5	2	4.5	9
8	10	14	6	2	5.5	11
9	10	16	6	2	6	12
10	10	18	8	2	7	14
11	10	20	8	2	8	16
12	10	22	9	2	8.5	17
13	10	24	10	2	9.5	19
						122

a = Constant factor between two successive doses b = The mean of dead fish in the groups
n = Number of fish in each group Σ = The sum of (a $\times$ b).

96-h LC_{50} = highest dose - $\frac{\Sigma(a \times b)}{n} = 24 - \frac{122}{10} = 11.8 \text{ mg/l}$

2. Probit metodu

using Finney's method[23] [Table 3]. The percentage dead for 0 and 100 were corrected

before the determination of probits. For 0% dead: $100 (0.25/n)$ and for 100% dead: $100 (n - 0.25/n)$, where $n = 5$ rats. [24]

Table 2

Graphical method for combination of endosulfan and cypermethrin (ratio 1:1)

Groups	Dose (mg/kg)	Log dose	% Dead	Corrected %	Probits
1	0	0	0	0	0
2	165	2.21	0	5	3.36
3	330	2.51	1	20	4.16
4	660	2.82	2	40	4.75
5	1320	3.12	4	80	5.84

Table 2.
Corrected%..%Ölüm (Dead) deki sayının her grupta bulunan hayvan sayısına (burada her grupta 5 hayvan var) 100 olarak orantılanmasıyla bulunuyor. Yani 5 hayvandan 1'i öldüyse 100'de kaç hayvan öldü şeklinde

Table 3

Transformation of percentage mortalities to probit

%	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0	-	2.67	2.95	3.12	3.25	3.36	3.45	3.52	3.59	3.66
10	3.72	3.77	3.82	3.87	3.92	3.96	4.01	4.05	4.08	4.12
20	4.16	4.19	4.23	4.26	4.29	4.33	4.36	4.39	4.42	4.45
30	4.48	4.50	4.53	4.56	4.59	4.61	4.64	4.67	4.69	4.72
40	4.75	4.77	4.80	4.82	4.85	4.87	4.90	4.92	4.95	4.97
50	5.00	5.03	5.05	5.08	5.10	5.13	5.15	5.18	5.20	5.23
60	5.25	5.28	5.31	5.33	5.36	5.39	5.41	5.44	5.47	5.50
70	5.52	5.55	5.58	5.61	5.64	5.67	5.71	5.74	5.77	5.81
80	5.84	5.88	5.92	5.95	5.99	6.04	6.08	6.13	6.18	6.23
90	6.28	6.34	6.41	6.48	6.55	6.64	6.75	6.88	7.05	7.33

The probit values thus obtained were plotted against log-dose and then the dose corresponding to probit 5, i.e., 50%, was found [Figure 1].

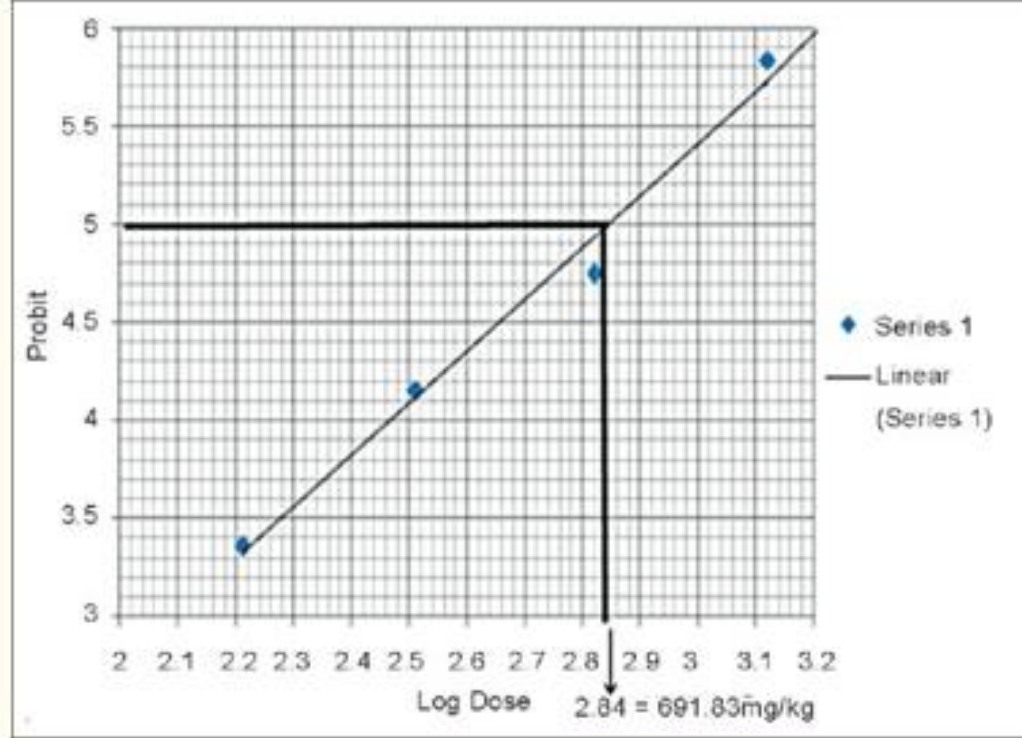


Figure 1

Plot of log-doses versus probits from [Table 2](#) for calculation of oral LD₅₀ of combination of endosulfan and cypermethrin (ratio 1:1)

In the present study, combination of endosulfan and cypermethrin (ratio 1:1), log LD₅₀ is 2.84 and LD₅₀ is 691.83 mg/kg.

Kaynak: Raj ve ark. 2013. Determination of Median Lethal Dose of Combination of Endosulfan and Cypermethrin in Wistar Rat. Toxicol Int. 20: 1-5