

1. **Farmakokinetik faz:**

İlaç alındığı andan sonra vücudun ilaç üzerinde oluşturduğu etkileri inceler.

Bunlar; absorpsiyon, dağılım; metabolizma (biotransformasyon) ve eliminasyondur.

2. **Farmakodinamik faz:**

İlacın vücudumuzda oluşturduğu etkilerin mekanizmalarını inceler. Örnek: ilaç reseptör ilişkileri.

Farmakokinetik

- Vücudun ilaç üzerindeki etkilerini inceler.
- Absorpsiyon
- Dağılım
- Metabolizma
- Eliminasyon

Farmakodinami:

İlaçların vücut üzerindeki etkilerini ve etki mekanizmalarını inceler.

ABSORPSİYON:

İlaçların uygulandıkları bölgeden sistemik dolaşıma kan veya lenf yolu ile katılmasıdır.

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Farmasötik şeklin sıvı veya katı oluşu:

Katı formların vücuda absorbe edilebilmesi için bazı aşamaları geçirmesi gerekmektedir;

Disintegrasyon: Uygulanan katı farmasötik şeklin bütünlüğünü kaybetmesi, yani ufak parçacıklara ayrılmasıdır.

Dissolüsyon: Ufak parçacıklara ayrılan ilaç molekülünün absorbe edileceği yüzeye ulaşabilmesi için mide-barsak sıvısı içinde bir miktar çözünmesidir.

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Molekül büyüklüğü:

İlaçların molekül büyüklüğü ile absorpsiyon hızları ters orantılı bir ilişki gösterir. Yani molekül büyüklüğü arttıkça absorpsiyon yavaşlar. Molekül büyüklüğü azaldıkça absorpsiyon hızlanır.

Bazı ufak moleküllü maddelere özel ester yapıları eklenerek molekül büyütülür. Böylelikle absorpsiyon yavaşlatılır. Bu amaçla en çok kullanılan ester sipionat esteridir.

Özellikle hormon preparatlarında bu ester sık olarak kullanılır. Böylelikle hormon preparatının molekülü büyütülmüş olur ve absorpsiyonu yavaşlatılır (örneğin; östrojen sipionat, testosteron sipionat).

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Lipofilite ve İyonizasyon:

Farmakolojik açıdan maddeler lipofilik ve hidrofilik olmak üzere ikiye ayrılır.

Lipofilik demek, yağda çözünür demektir.

Hidrofilik ise suda çözünür anlamına gelir.

Lipofilik olan, yani yağda çözünen maddeler lipid yapıdaki membranları kolaylıkla geçerlerken; hidrofilik olanlar, yani suda çözünen maddeler lipid membranı daha az geçerler.

Lipofilik ya da hidrofilik olmak, ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir.

Bir maddenin lipofilik ya da hidrofilik olması ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir

Değişmeyen parametre pKa değeridir.

Asit madde asit ortamda

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER:

Örneğin aspirin asidik bir ilaç olduğuna göre iyonlaşabilmek için çevreye hidrojen iyonu vermesi gerekmektedir.

Mide içerisinde ortam yoğun bir şekilde hidrojen iyonu içermektedir.

Dolayısıyla aspirin mide içerisinde çevreye hidrojen iyonu veremez. Yani iyonlaşamaz.

Buradan şu sonuca varmak gerekir.

Asit madde asit ortamda çevreye hidrojen iyonu veremediği için iyonlaşamaz. Yani noniyonize = lipofilik olarak bulunur.

Bu nedenle aspirinin vücuda emilimi mide mukazasından başlar. Mukoza hücrelerine giren aspirin (mukoza hücreleri nötr pH'a sahip olduğu için); Çevreye H iyonu vererek iyonlaşır, yani hidrofilik olur.

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Peki aspirin molekülü mukoza hücrelerinden mide içerisine geri dönüş yapabilir mi?

Hidrofilik formda olduğuna göre membranları geçemez ve mide içerisine geri dönemez. Her gelen aspirin molekülü mukoza hücreleri içerisinde hapsolür kalır. Bu da daha sonra bahsedeceğimiz gibi iyon tuzağı mekanizmasıdır.

Anlaşıldığı üzere; maddenin lipofilik ya da hidrofilik olması ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir.

Değişmeyen parametre ise pKa değeridir.

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

pKa (iyonizasyon sabiti): İlaç moleküllerinin iyonize ve noniyonize formlarının birbirine eşit olduğu pH değeridir. pKa değeri ilaç absorpsiyonunu etkiler.

Bir ilacın absorbe olabilmesi için absorbe olacağı alana (damar duvarı) kadar ulaşması gerekir, bu ise ilacın iyonize özellikte (hidrofilik) olması ile mümkündür.

Damar duvarına ulaşan ilacın absorbe olması için ise noniyonize (lipofilik) olması gerekir.

Özetlersek bir ilacın absorbe olabilmesi için biraz lipofilik biraz da hidrofilik olması gerekir. Bu ise ilaçların pKa değerinde oluşur.

pKa değeri ilaçlar için sabit değerdir ve ilacın absorpsiyona uygun olduğu pH değerine yakın pH'ı gösterir.

İyon tuzağından en fazla faydalanılan durum ilaç zehirlenmeleridir.

Örneğin asit bir madde ile zehirlenmede idrar alkali yapılır. Böylelikle tübüler sistemde asit maddenin iyonizasyonu artırılmış olur.

Yani asit madde tübüler sistemde hidrofilik olarak bulunur. Hidrofilik olduğu içinde vücuda reabsorbe edilemez ve idrarla vücuttan atılır.

(Aspirin zehirlenmesinde NaHCO₃ kullanım örneğinde olduğu gibi).

Asit madde ile zehirlenmenin tedavisinde idrarın alkali, alkali madde ile zehirlenmenin tedavisinde idrarın asit yapılmasının mantığı budur.

Absorpsiyonu etkileyen diğer faktörler:

İlacın farmasötik şeklinin ve çözücüsünün fiziksel özellikleri: Bazen bir ilacın absorpsiyonunu yavaşlatıp etki süresini uzatmak için, suda çözünen ilaçlar suda çözünmeyen esterleri haline getirilirler (benzatin penisilin gibi).

İlaç konsantrasyonu: İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu yüksek olursa, absorpsiyonu genellikle daha hızlı olur.

Veriliş Yeri İle İlgili Biyolojik Faktörler

İlacın verildiği doku içinden geçen kan akımının hızı: Kan akımının azalmasına neden olan durumlarda (şok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miksödem ve arter tıkanıklıkları gibi) absorpsiyon hızı azalır.

Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği: İlaç ne kadar geniş bir yüzeye uygulanmışsa, absorpsiyonu da o kadar hızlı olur.

İlacın absorpsiyon alanı ile temas süresi: Mide boşalmasını geciktiren durumlar (atropin) ilaç absorpsiyonunu azaltır. Bunun nedeni ilacın geniş absorpsiyon alanı sunan barsaklara ulaşamayıp midede parçalanmasıdır.

Mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar (metoklopramid) ise asidik ve bazik ilaçların absorpsiyonunun artırır.

Absorpsiyonun Kinetiği:

Absorpsiyon kinetiğini değerlendirmede en ideal yol; o ilaç için zamana karşı konsantrasyon grafiğini çizmektir.

Tek doz ilaç uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik:

Her ilaç için bir K_{abs} ve K_{elim} sabiti bulunmaktadır ve bu sabitler absorpsiyon hızını (V_{abs}) ve eliminasyon hızını belirler (V_{elim}).

Oral uygulamada ilk önce kandaki ilaç konsantrasyonu artar, yani eğri giderek yükselir (çünkü V_{abs} yüksektir).

Bir süre sonra $V_{abs} = V_{elim}$ olur, yani eğri tepe noktasına ulaşır. Daha sonra da dolaşımda artan ilaç düzeyi nedeniyle metabolizma hızı artar (V_{elim} giderek hızlanır), yani eğri giderek iner.

Eliminasyon, ilaç kanda belirir belirmez başlar. Bu nedenle eğrinin çıkan kolunda bir yandan absorpsiyon olurken, diğer yandan da eliminasyon olmaktadır.

@KURAL: Çabuk absorbe olan ilaç, çabuk elimine edilir.