

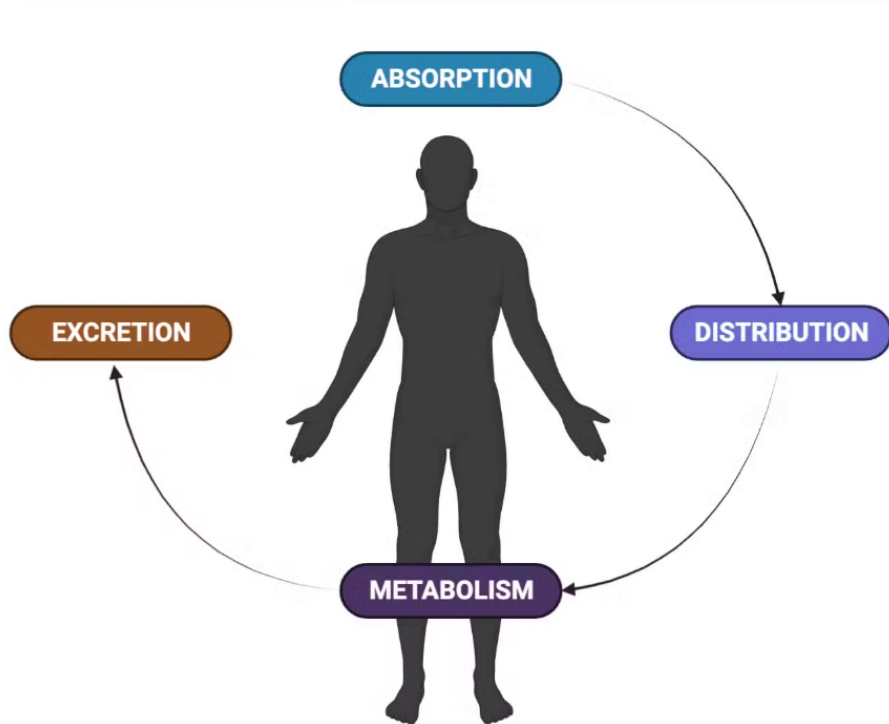
FARMAKOKİNETİK



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

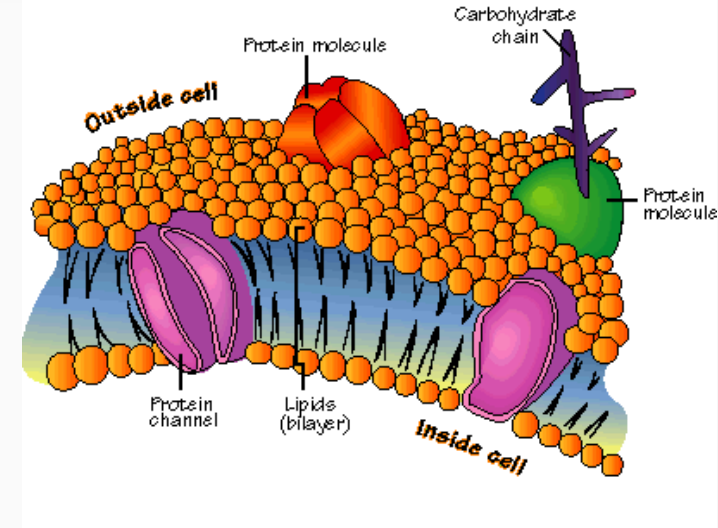
Farmakokinetik



- İlaçların;
 - vücuda girişi
 - dağılması
 - biyotransformasyon
 - atılma
 - ve kinetikleri

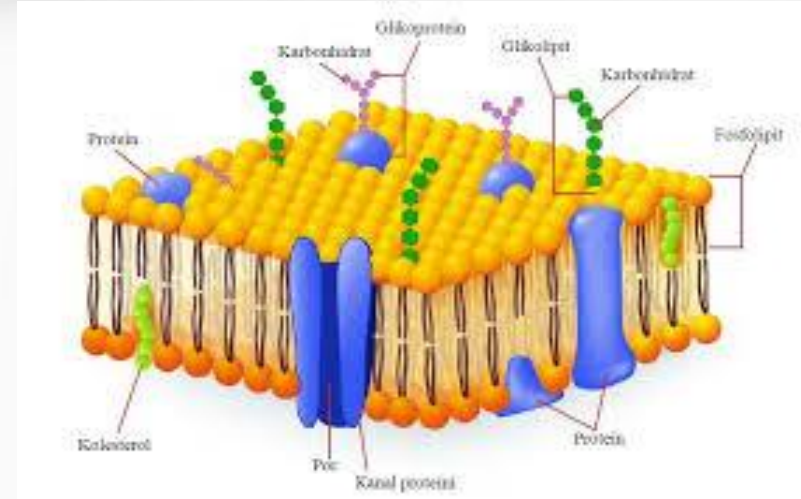
İlaçların kullanım yolları

- Emilme - dağılma (etki için)
 - ilacın fiziko-kimyasal özellikleri
 - uygulama yolu
 - emme yüzeyinin genişliği
 - emme alanındaki kan akımı
 - ödem
 - farmasötik şekil
 - damar daraltıcı-genişleticiler
 - sistemik lokal dolaşım bozukluğu
 - ilacın konsantrasyonu



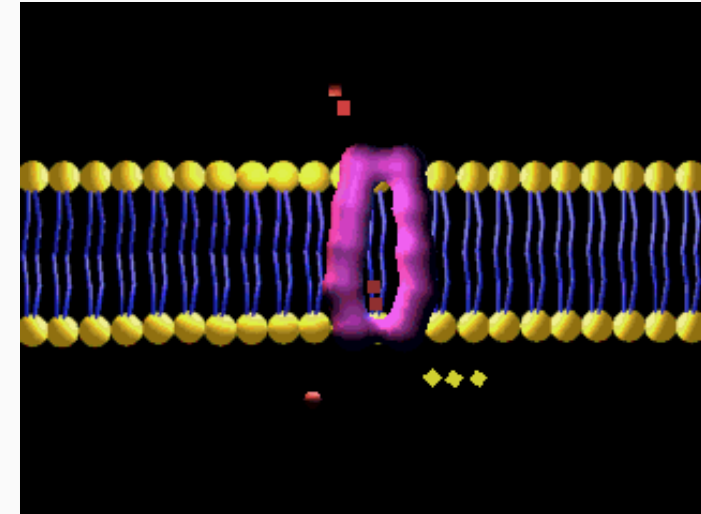
Biyolojik zarların yapısı (plazma zarı)

- lipo-protein (40-50 Å)
 - glikoproteinler
 - glikolipidler
- Lipid/protein oranı hücre çeşidi ve göreve göre
- lipid tabaka (kolesterol + fosfolipidler)
 - dayanıklılık
 - akıcılık
- Lipid içeriklerine göre;
 - Tip 1 sinir sistemi
 - Tip 2-3 etkin taşıma
 - Tip 4 glomerüller, karaciğer parankimi
- lipid 2 nm (zarın tamamı 8-10 nm)
- Protein tabaka (suyu seven-sevmeyen)
 - yapısal-enzimatik-reseptör
 - hücreye kimlik verir
- zar da 4-40 Å çapında porlar (süzülme için)
- protein yapıda kanallar; iyonize maddelerin geçişine



İlaçların geçişi - taşınması

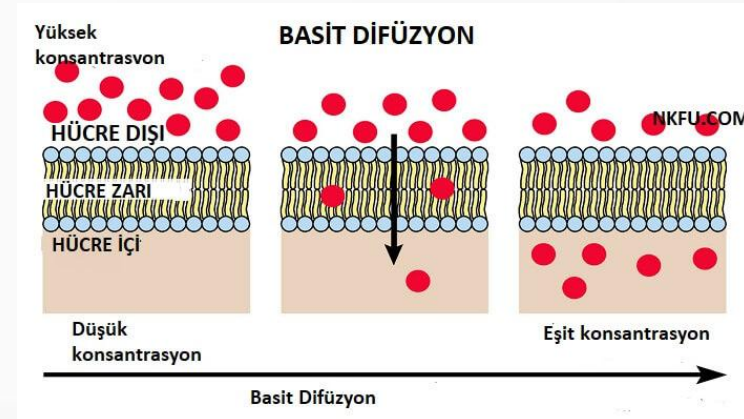
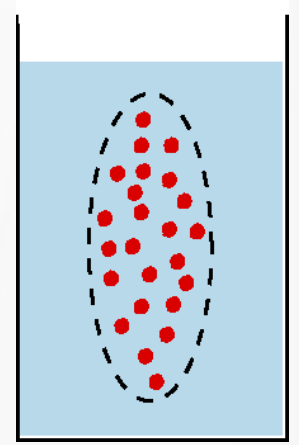
- Molekül büyüklüğü-biçimi
- Emilme yerindeki çözünürlüğü
- İyonlaşma derecesi
- Yağda çözünürlük
- Uygulama yerindeki kan akımı
- İlacın konsantrasyonu
- İlacın farmakolojik özelliği



İlaçların geçişi - taşınması

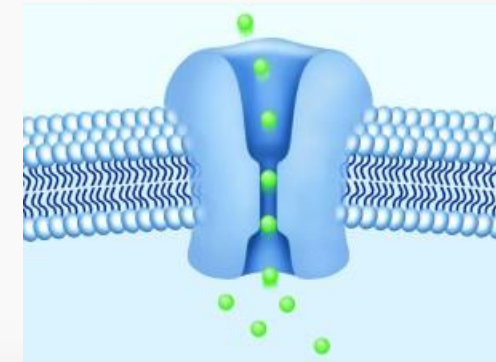
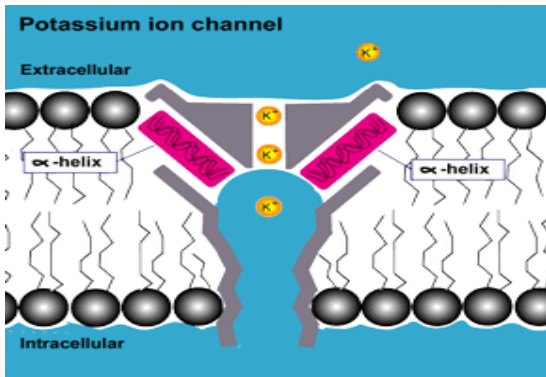
Basit (Pasif) Diffüzyon

- Yağda kolay çözünme
- İyonize olmamış halde bulunması
- Yoğunluk farkı
- Fiziki kurallarla (Fick Kanunu)
- Kan beyin engeli
- Kan-beyin-omurilik sıvısı engeli
- Kan - aköz engeli
- Suda çözünenler için zarda
 - mikro kanallar, porlar ve hücreler arası porlar



İlaçların geçişi - taşınması

- İyonoforlarla taşınma
 - İyonize ilaç molekülleri
- Süzülme
 - MA 100-200 serbestçe geçer (4 Å'lük zardan)
 - MA <65000'e kadar olanlar karaciğer ve böbrekten geçebilir (40-45 Å)
 - BOS'dan uzaklaştırmada araknoid villiler



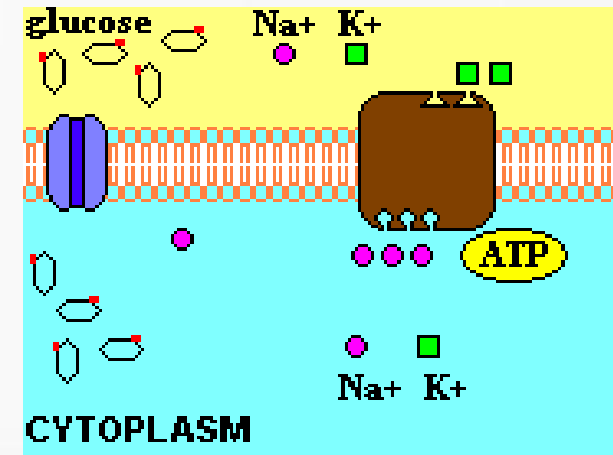
İlaçların geçişi - taşınması

- **Kolaylaştırılmış difüzyon**
 - Taşıyıcı aracılığında
 - Enerjiye gerek kalmaksızın
 - Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama
 - Glikozun sindirim kanalından emilmesi, plazmadan alyuvarlara ve MSS'ne girmesi, bazı kuvarterner amonyum bileşiklerinin bağırsaklardan emilmesi



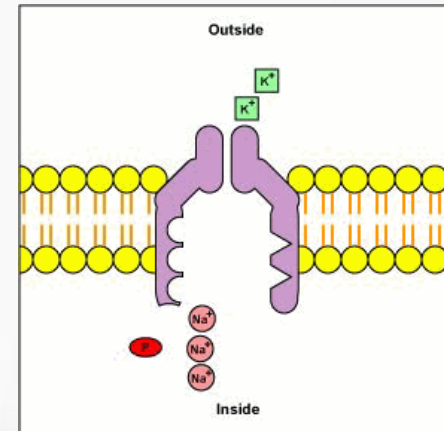
İlaçların geçişi - taşınması

- **Etkin taşıma**
 - Yoğunluk-elektrokimyasal engele karşı
 - Enerji harcanarak
 - Na^+ ve H^+ 'in hidrolizi ile
 - Sıfır derece kinetiği (Mihaelis-Menten kinetiği)
 - Metabolik zehirlerle engellenebilir
 - Dinitrofenol, florürler



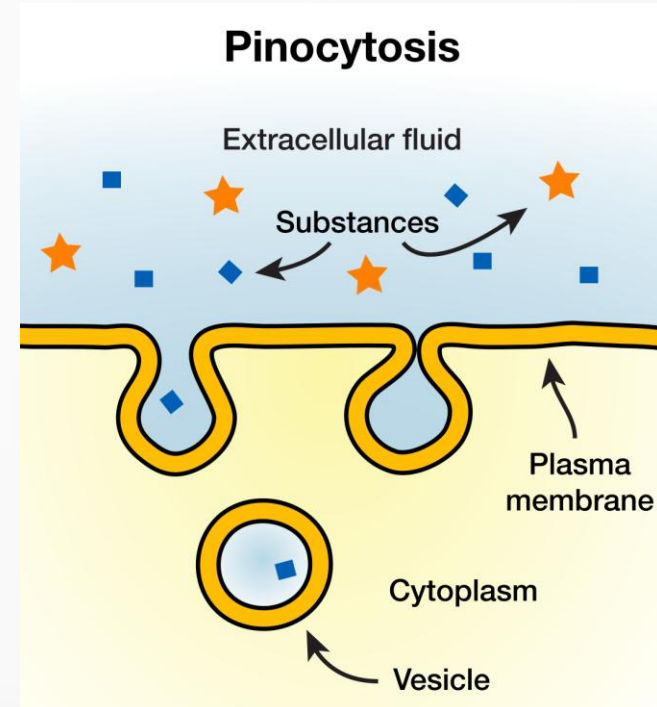
İlaçların geçişi - taşınması

- **Etkin taşıma...**
 - Taşıyıcı protein iki yönlü çalışabilir
 - Aynı taşıyıcı için kompetisyon (yarışma)
 - Sindirim kanalından demir, glikoz, aminoasitler
 - Kuvvetli asit-baz maddelerin idrar-safraya
 - Penisilinlerin sinir sisteminden uzaklaştırılması
 - Taşıma sistemleri (pompa) etkilidir



İlaçların geçişi - taşınması

- **Pinositoz (endositoz , fagositoz)**
 - Biyo-mekanik bir olay
 - Yüksek MA'na sahip maddeler, kolloidler
 - Pinositoz - Fagositoz



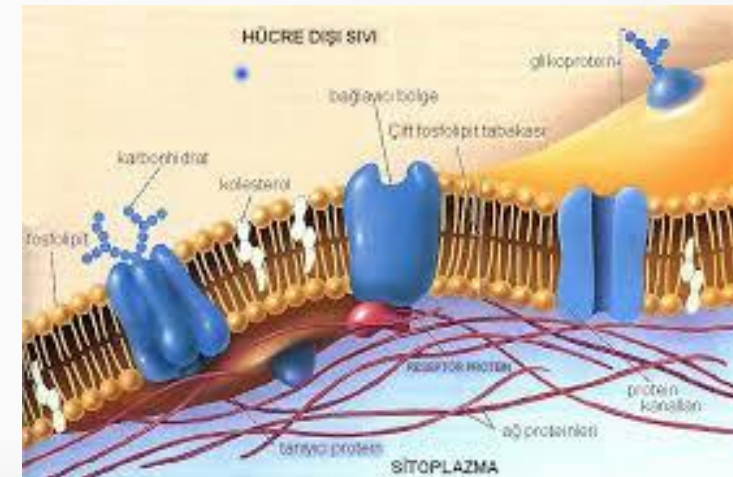
İlaçların geçişi - taşınması

- **Pinositoz (endositoz , fagositoz)**
 - Hücreden dışarı çıkış ekzositoz
 - Enerjiye gereksinim duyar



Emilme ve dağılmayı etkileyen faktörler

- Molekül büyüklüğü
 - Dekanoat, enantat, spionat vb.
- Yağ/su çözünürlüğü
 - Yağda çözünenin/ suda çözünenene oranı
 - Halka yapıları
 - Benzen, hidrokarbon, steroid, alkil, aril
 - Alkolik, amid, karboksil
- İyonlaşma oranı
 - ***pH dağılım hipotezi***
 - pH ve pKa değerleri
 - Henderson-Haselbalch eşitliği
 - ***İyon tuzağı***



İlaçların kullanılma yolları

EKEY değeri

- Deri
- Mukozalar
 - Sindirim, dil altı, düz bağırsak, solunum, vagina, uretra, burun mukozası, göz konjunktivası
- Parenteral
 - Deri altı, kas içi, vena içi, arter içi, periton içi, trakea içi, kalp içi, kemik iliği içi, spinal kanal içi
 - *Mikropsuz, izotonik, vücut pH'sına yakın, ateş yapıcı madde içermeyen*



İlaçların kullanılma yolları

Deri yolu

- Lokal, sistemik-reflektörük etki
- Çözelti, losyon, merhem, krem, toz
- Epiderminsin fizikokimyasal özellikleri
- Fiziki işlemler
- Kimyasal maddeler
- Derinin bütünlüğünün bozulması
- Taşıt maddenin cinsi
- Yağ/su dağılım katsayısı
- Molekül ağırlığı
- İyontoforez



İlaçların kullanılma yolları

Mukozalar

- Sindirim kanalı
 - Katı
 - Tablet, kapsül, draje, granül, kaşe, toz, çiğneme tableti, köpüren tablet
 - Sıvı
 - Çözelti, süspansiyon, şurup, posyon, sübye, damla, eliksir
- Yerel etki
- Sistemik etki



İlaçların kullanılma yolları

- **Ağız yolu**

- Ağız, yutak, yemek borusunda az
- Mide-bağırsak mukozasından çok
- Disintegrasyon - dissolusyon
- Çözelti>süspansiyon>sıkıştırılmış tablet>şeker-kakao kaplı tablet>bağırsak kaplamalı tablet



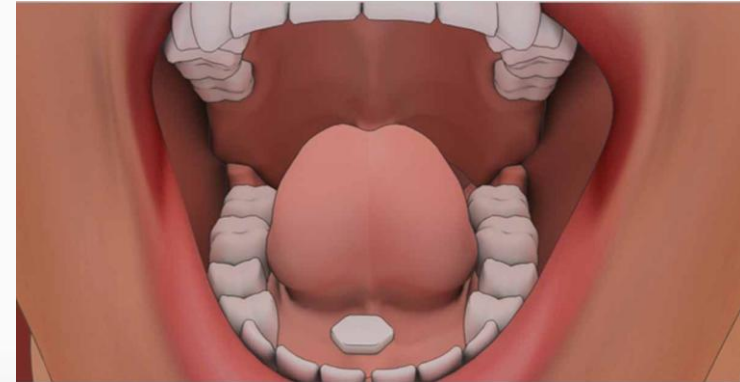
İlaçların kullanılma yolları

- **Ağız yolu...**
 - Emilme basit diffüzyon ile
 - Mideden su, alkol, zayıf asit ilaçlar
 - İnce bağırsaklardan alkali ilaçlar
 - Tür farklılıkları
 - İlaçlardan
 - *Atropin, morfin*
 - *Bazı antibiyotikler*
 - *Sindirim kanalında parçalanan ilaçlar*
 - *Yüzeyde tutucu, emiciler*



İlaçların kullanılma yolları

- Dil altı
 - Hemen hemen tamamı insanlarda
 - Organik nitratlar, izoproteranol, steroid hormonlar
 - Linguet
 - küçük tablet



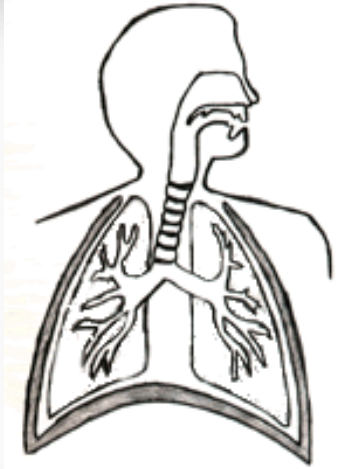
İlaçların kullanılma yolları

- **Düz bağırsak yolu**
 - Yerel etki
 - Sistemik etki (*v.cava inferior* aracılığıyla)
 - Kontraindikasyonları
 - Merhem, çözelti, fitil
 - Çözelti
 - İnfüzyon (tazyiksiz)
 - Lavman (tazyikli, enema)



İlaçların kullanılma yolları

- **Solunum yolu**
 - Burun mukozası, alveoller
 - Soluk borusundan çok sınırlı
 - Partikül büyüklüğü
 - Özgül ağırlık
 - *Tütsü (fumigasyon)*
 - *Koklatma (inhalasyon)*
 - *Püskürtme (sprey)*
 - *Soluk borusuna enjeksiyon*



İlaçların kullanılma yolları

- **Diğer mukozal yollar**

- **Vagina yolu**

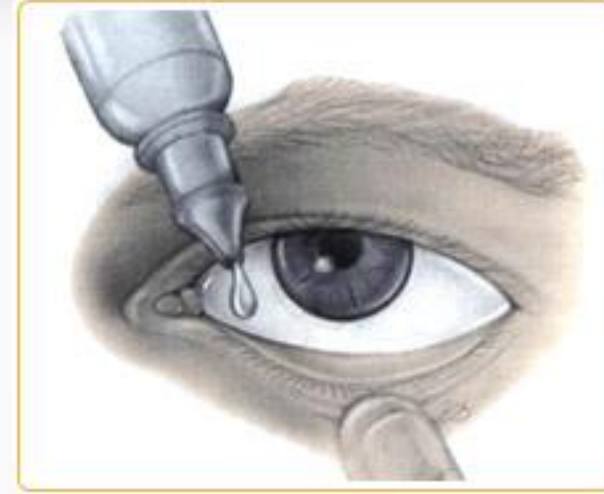
- Yerel etki için
- Çözelti, merhem, ovül
- Uterus mukozası

- **Göz konjunktivası**

- Epitel – stroma – endotel
- Kollir (düşük yoğunlukta, mikropsuz)
- Yerel (az da olsa sistemik)

- **İdrar yolu**

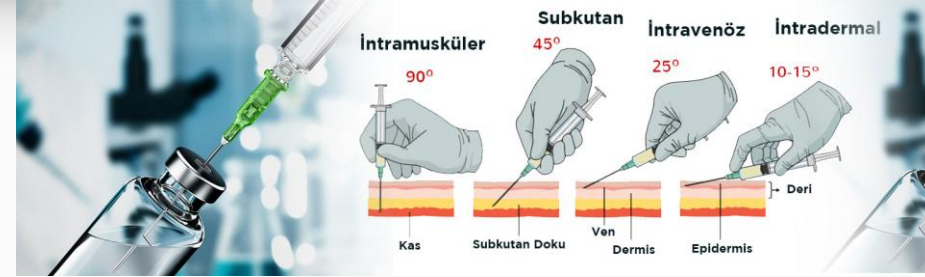
- Uretradan iyi
- İdrar kesesinden çok az



İlaçların kullanılma yolları

Parenteral yollar

- **Deri içi**
 - Tanı amacıyla
- **Deri altı (DA)**
 - Bağ doku ve yağ dokuya yayılarak emilim
 - Sulu çözeltiler kolay emilir
 - 30 dk plazma doruk seviye
 - Hiyaluronidaz ve damar daraltıcılar
 - Yağlı çözeltilerin emilimi zor
 - İnsan-kedi-köpek 1-2 ml
 - Büyükbaş hayvanlarda 5-10 ml
 - Hipodermoliz

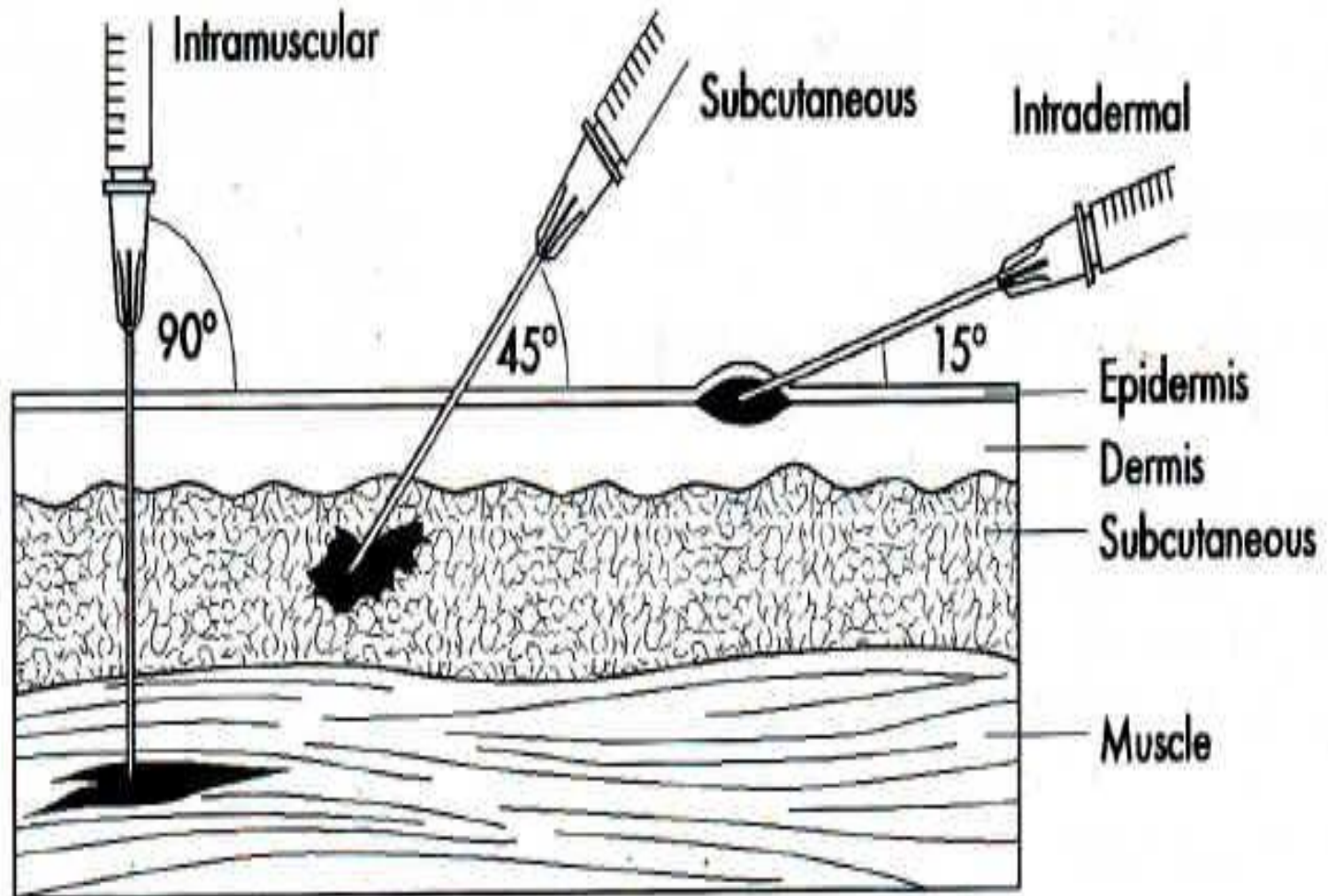


İlaçların kullanılma yolları

- **Deri altı (DA)...**
 - Küçük tablet (kristaller) ve hormonlar
 - MA 3000 'e kadar damarlar
 - MA 3000 – 20 000 lenf ve damarlar
 - MA 20 000'den büyük lenf damarlarından

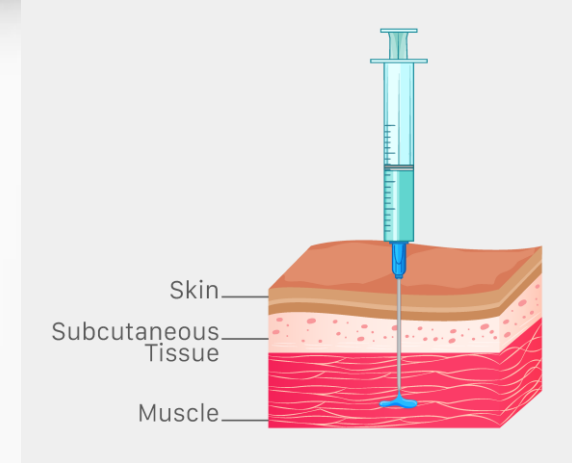


ilaçların kullanılma yolları

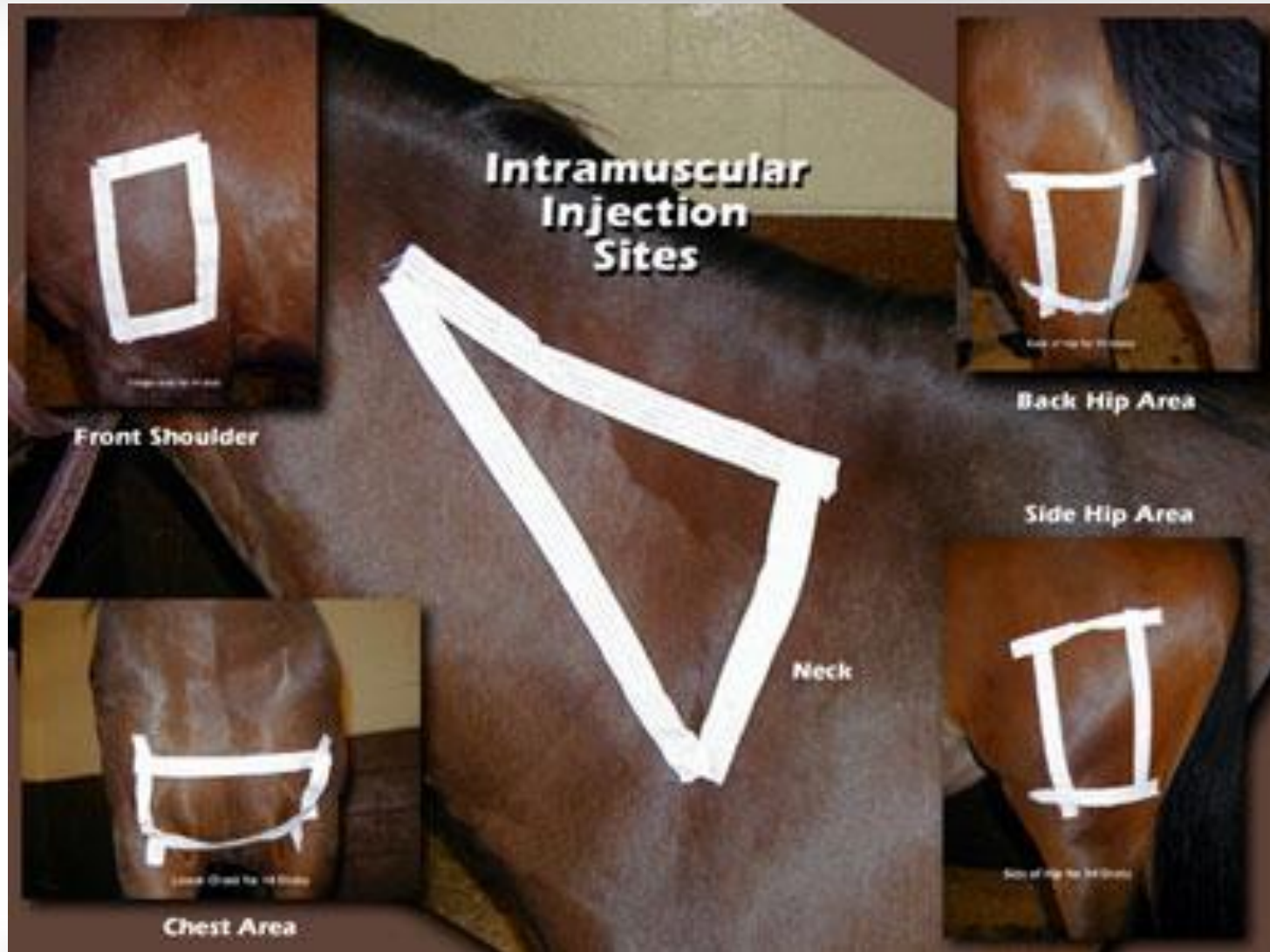


İlaçların kullanılma yolları

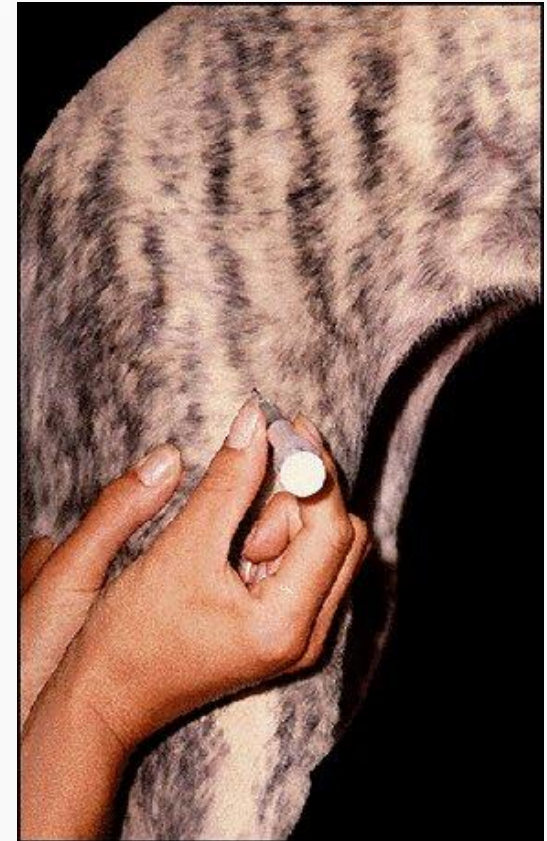
- **Kas içi (Ki)**
 - İrkiltici-ağrı yapıcı etkisi olmayan
 - Sulu çözeltiler daha iyi emilir
 - 30 dk plazma doruk seviyesi
 - Yağlı çözeltiler depo oluşturur
 - İnsan ve küçük hayvanlarda 5-10 ml Büyük hayvanlarda 20 ml



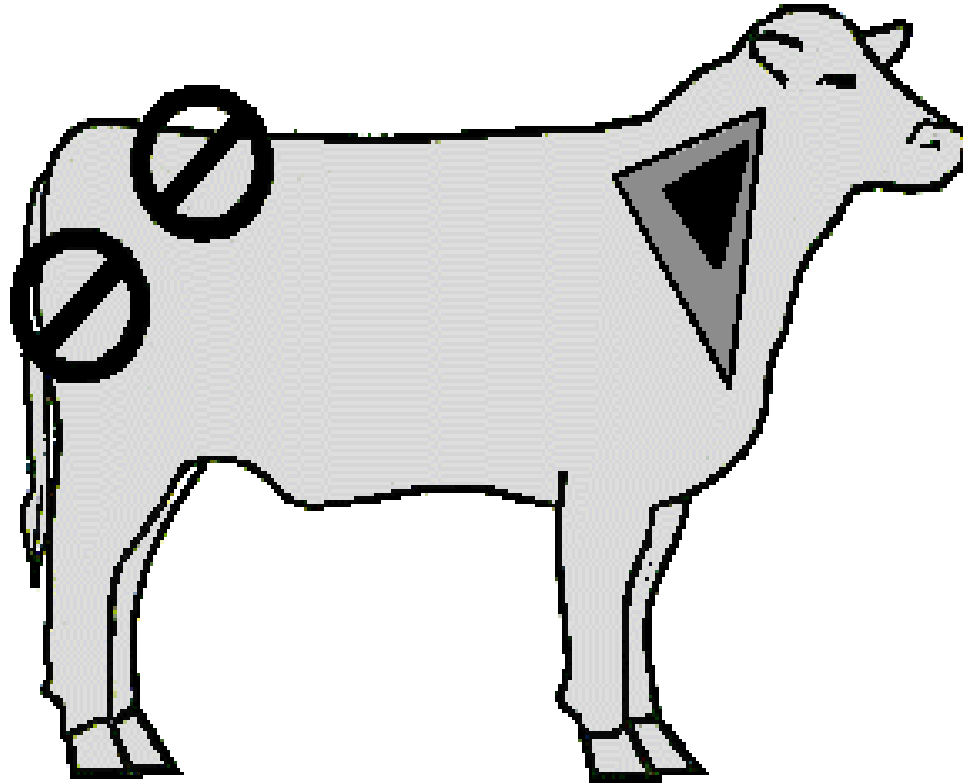
İlaçların kullanılma yolları



ilaçların kullanılma yolları



İlaçların kullanılma yolları



Do Not Inject



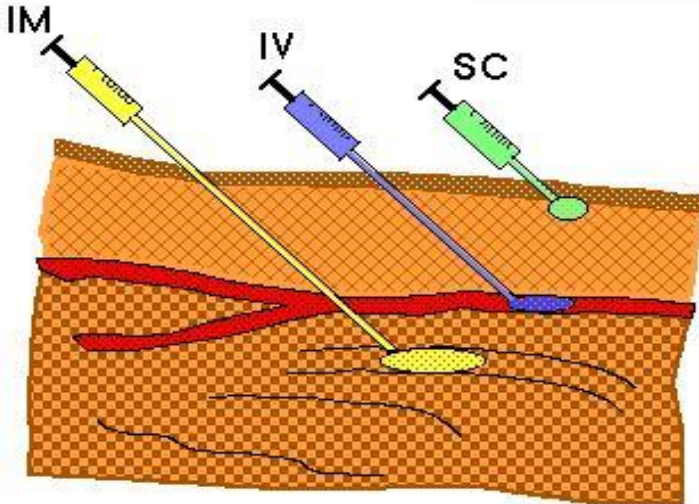
Subcutaneous (SC)



Intramuscular (IM)

İlaçların kullanılma yolları

- **Damar içi (Dİ)**
 - Sadece sulu çözeltiler
 - Etkileri hızlı (15-30 sn) ve kısa süreli
 - Uygulamanın kontraindikasyonları
 - Uygulama yerleri



İlaçların kullanılma yolları

- Arter içi (deneysel çalışmalarda), **Periton içi (Pi)**, Meme içi, Spinal-subaraknoid aralık, Diğer yollar

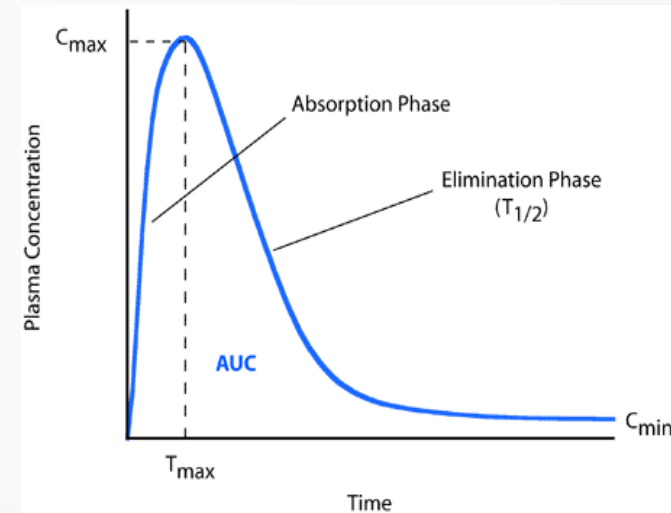


Emilmenin geciktirilmesi

- Damar daraltıcılar (adrenalin, NA)
- Tuz-esterlerin hazırlanması
 - Penisilin G prokain; enantat, pamoat
- İlacın fiziki durumunun değiştirilmesi
 - Yağ, alüminyum, pirrolidon
- Deri altı tablet şeklinde uygulanması
 - Steroid maddeler

Biyoyararlanım (F değeri)

- Di yol dışında verilen ilacın emilerek dolaşıma geçen miktarı
- *Sistemik (mutlak) biyoyararlanım (F^*)*
- *Nispi biyoyararlanım*
- Plazma, tükürük, serum, kan, idrar
 - EKEY
 - Y doruk
 - T doruk
 - EAA



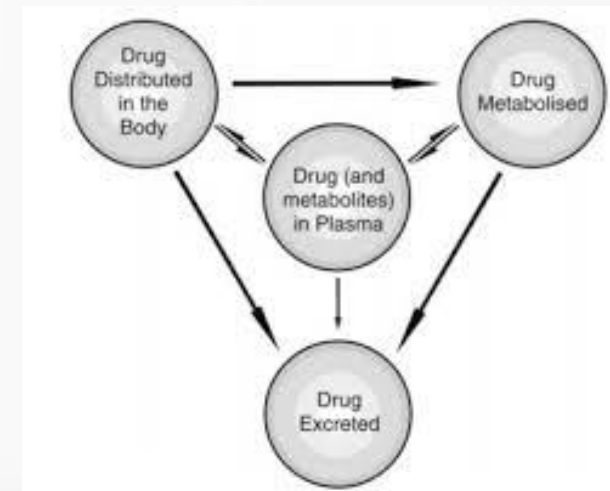
Yeni doğmuşlarda ilaç kullanımı

- Doğumu izleyen ilk 4-8 hafta
- Barbitüratlar ve MSS'ni baskı altına alanlar
 - Enzimler
 - Atılma organları
 - Plazma proteinlerine bağlanma
 - Sindirim kanalının yapısı
 - Gelişme durumu
 - Kan-beyin engeli
- Barbitürik asit türevlerinde doz azaltılır
- Ön ilaçlarda artırılır
- Emilme fazladır



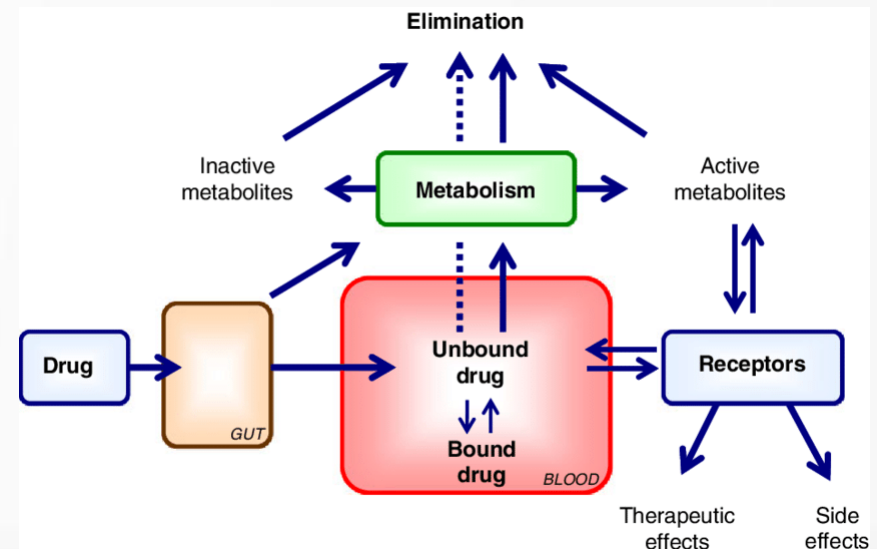
İlaçların vücutta dağılımı

- Plazmada
 - Dekstran, heparin, süramin
- Plazma ve hücrelerarası sıvıda
 - İnsülin, bromürler, tiyosiyanat
- Tüm vücut sıvılarında
 - Alkol, üre, antipirin
- Bazı organ ve dokularda
 - İyot, kalp glikozidleri
- Vücudun sıvı bölmeleri
 - HDS (1/3) ve HİS (2/3)



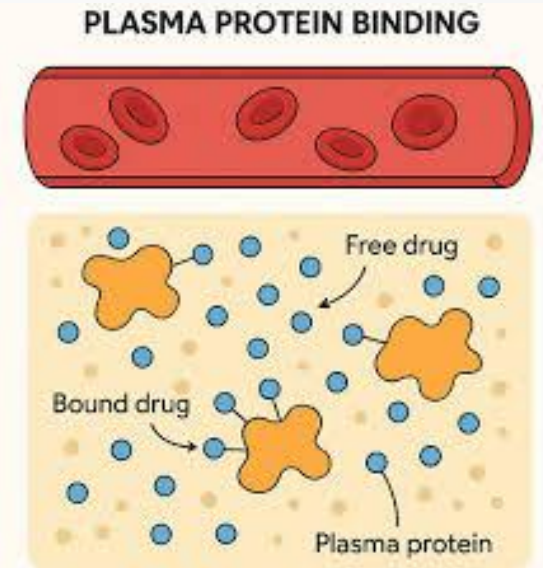
Dağılımı etkileyen faktörler

- Molekül büyüklüğü
- Doku-kan proteinlerine ilgi
- Biyotransformasyon
- pH farklılığı
- Doğal engeller
- Atılma organları



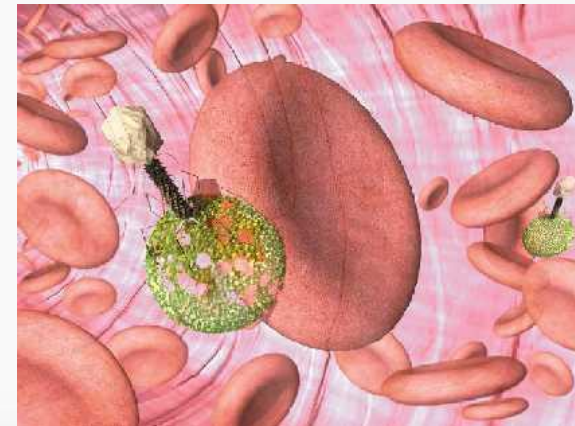
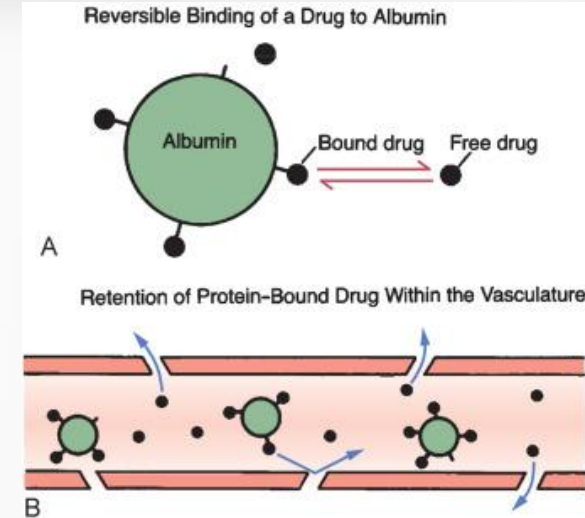
Kanda dağılım

- Protein miktarı
- Serbest ilaç yoğunluğu
- Proteine bağlanma ilgisi
- Yağda çözünenler kolay bağlanırlar
- Suda çözünenler serbest şekilde bulunurlar
- İlaç deposu



Kanda dağılım

- Albumin (asidik), alfa₁-asit glikoprotein (bazik)
- Bağlanma yönünden yarışma
 - Aspirin - Kumarin
- Bağlanma dönüşümlü
- Proteine bağlanma yüksek, orta ve düşük



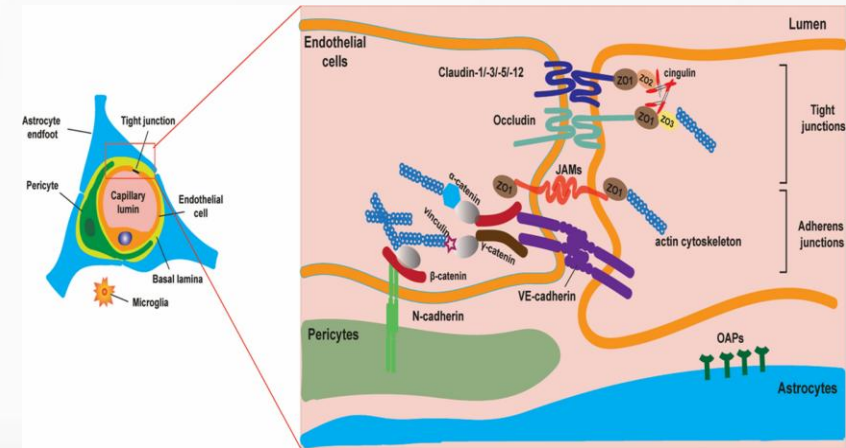
Doku kesimlerine dağılım

- 276 g albumin, vücut ağırlığının %0.4'ü
- Kan-beyin, kan-beyin-omurilik sıvısı engeli, plasenta engeli
- **Dağılım hacmi (Vd)**
 - Görünür, sanal
 - Büyük yada küçük olması önemli
- **Yeniden Dağılım**
 - Tiyopental gibi yağ/su dağılım katsayısı büyük
 - Önce fazla kanlanan organ-dokulara
 - Etki zayıflar



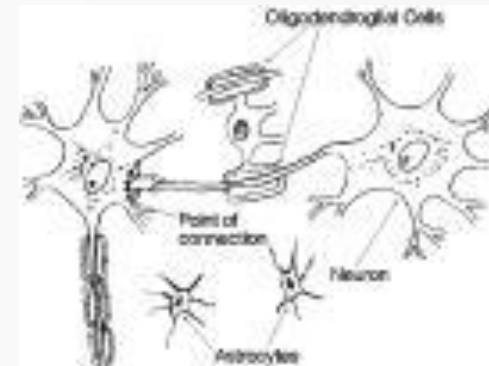
Kan-beyin engeli

1. Endotel deliksiz ve iki sıralı lipid tabaka
 2. Bazal membran deliksiz
 3. Glia hücreleri (MAO içerirler)
 4. Pinositoz özelliği yok
- Area postrema (chemoreseptör tetikleyici bölge)
 - Eminentia media
 - Nörohipofiz
 - Supraoptik krista
 - Epifiz



BOS' a giriş

- Beyin ventrikülleri, omurilikteki ependimal kanal, beyin – omurilikteki subaraknoid aralığı doldurur (150 ml)
- Beyin ventriküllerindeki koroid pleksustan salgılanır
 - Pleksus endotel tabakası sıkı kavşaklı
 - Endotel çevresi tek sıralı koroid epitel hücrelerinden oluşur



İlaçların vücutta dağılımı

- **İlaçların depolanması**
 - Fiziko-kimyasal özellikleri
 - Genellikle etkinin artması-uzaması
- **Yağ dokuya geçiş**
 - Yaklaşık %15 yağ
 - Depo oluşturarak sürekli etki
- **İyon tuzağı**
 - Hücre içi sıvı pH 7.0, h.dışı sıvı pH 7.4
 - Zehirlenmelerde tanı
 - Zehirlerin vücuttan atılması
 - İlaçların süte (pH 6.5-6.8) geçişi

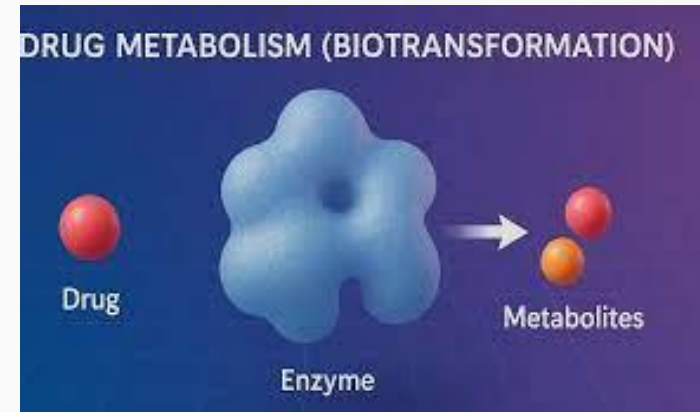
Yeni doğanlarda ilaç kullanımı

- Vücut suyu canlı ağırlığın %70-75'i
- Plazma proteinlerine bağlanma
 - Taylar dışında yeni doğanlarda albumin düşük
- Kan-beyin engeli geçirgenliği fazla
 - Beta-laktam, aminoglikozidler



İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- Biyotransformasyon - Biyoetkinsizleşme
- Biyoetkinleşme
- Ön ilaç, etkisiz ön madde
- Tuz-ester şekilleri
- Ampisilin, talampisilin
- **Metabolit**
- Farmakokinetik profilde değişiklik
- Enzimler genetik ve tür farklılıkları gösterir
 - *UDP-glukuronil transferaz*
- Ksenobiyotiklerin BT'u
- ME sentezi üzerinde etkili maddeler



İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

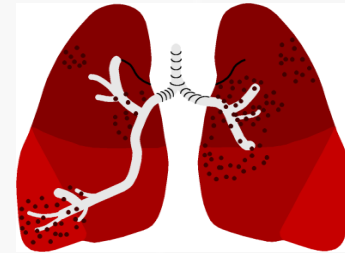
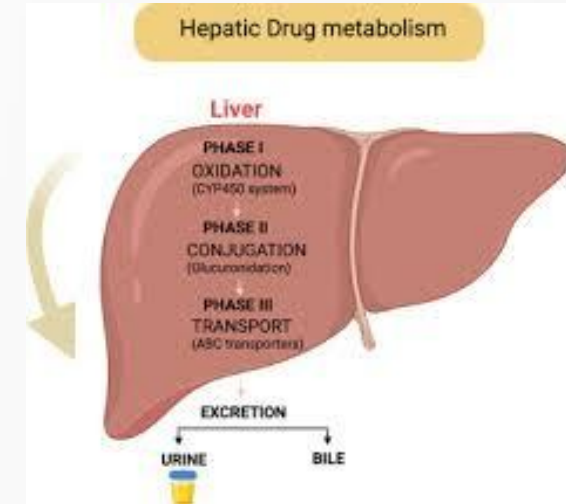
- Enzimler

- Karaciğer

- ME'ler
 - Endoplazmik retikulumda zara bağımlı
 - Stokrom P-450
 - Karma görevli amin oksidaz
 - Yaş, hastalık, hayvan türü, vitaminler

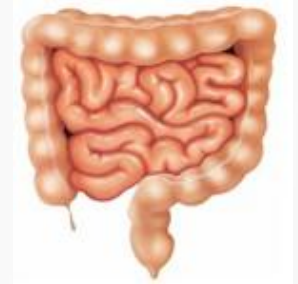
- Akciğer

- Damarlaşma, alveoller
 - ME'ler, aromatik maddelerin
 - KOMPT, MAO, prostaglandin sentetaz, AHH, anjiyotensin dönüştürücü enzim



İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- Böbrek
 - Tubül epitel hücreleri
 - Daha çok birleşme tepkimeleri
 - Vitamin D
- Sindirim kanalı
 - Bağırsak (oniki parmak) MAO
 - Tükrük *nitrat redüktaz*
 - Bakteriyel beta-glukuronidaz
- Diğerleri
 - Beyin, plazma, alyuvarlar, deri, ağız mukozası, plasenta

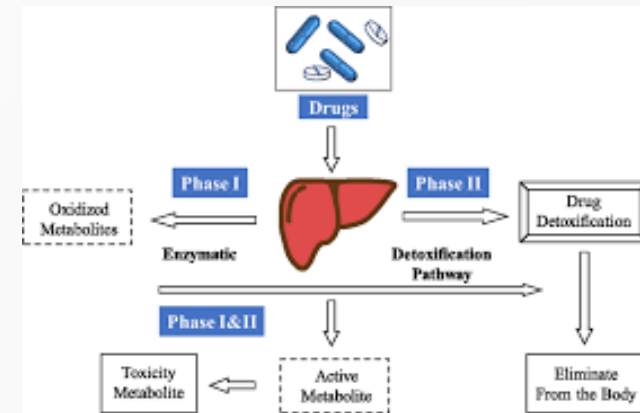


İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- **BT yolları**

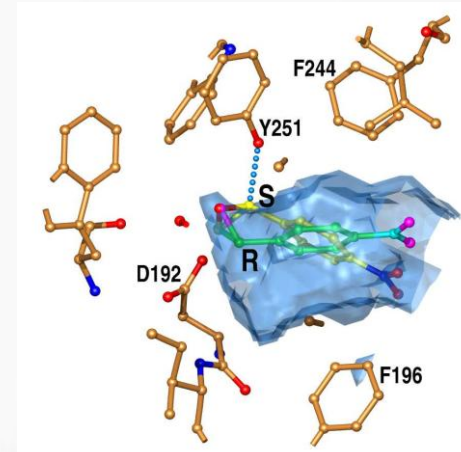
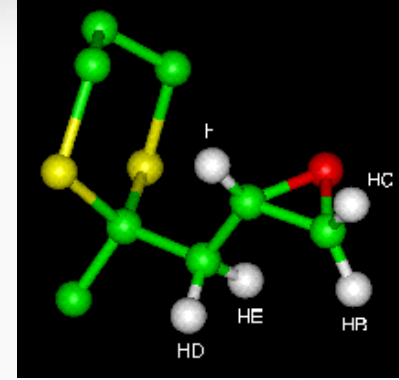
- Yükseltgenme (oksidasyon)
- İndirgenme (redüksiyon)
- Kopma (hidroliz)
- Birleşme (konjugasyon, sentez)

- Faz I (ilk üçü)
- Faz II (son tepkime)
- (Faz III – glutasyonla birleşme)



İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- **Yükseltgenme**
 - ME ve mikrozomal olmayan enzimlerle
 - Tür farklılıkları
- ME ile gerçekleşenler
 - Aromatik halka hidroksilasyonu
 - AHH (karaciğer-diğer dokularda)
 - PAH'lar ve benzen türevleri
 - epoksit
 - Yan zincir hidroksilasyonu
 - Alifatik hidroksilasyon
 - Barbitüratlar



İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- N-, O- ve S- Dealkilasyon
 - Morfin, meperidin, efedrin, kafein, kodein
- Kükürtsüzleşme (desülfirasyon)
 - Tiyopental (pentobarbital), paratyon (paraokson)
- Sülfoksit oluşumu
 - Fenotiyazin, aldikarb, demeton
- Oksidatif deaminasyon
 - Amfetamin (fenilaseton)
- N-oksidasyon, N-hidroksilasyon)
- Oksidatif halojensizleşme
- Mikrozomal olmayan enzimler ile (MAO, KOMPT)

İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- **İndirgenme tepkimeleri**
 - Aldehit ve ketonların indirgenmesi
 - Kloral, menofan
 - Azo gruplarının indirgenmesi
 - Prontosil (sülfanilamid)
 - Nitro grubunun indirgenmesi
 - Nitrobenzen, kloramfenikol
 - Disülfür gruplarının indirgenmesi
 - disülfiram

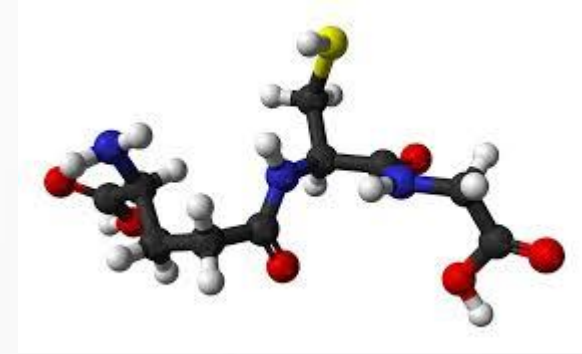
İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- **Kopma tepkimeleri**
 - Esteraz ve amidazla ile
 - Hidroliz (amin ve esterler)
 - esterazlar
 - O- veya N- Dealkilasyon
 - Dekarboksilasyon
 - Katekolaminler, serotonin, histamin

İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

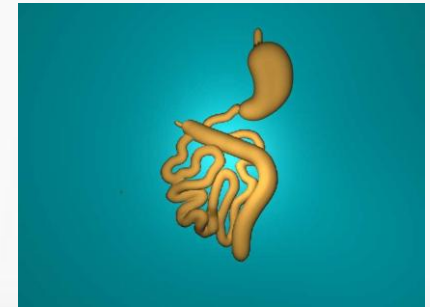
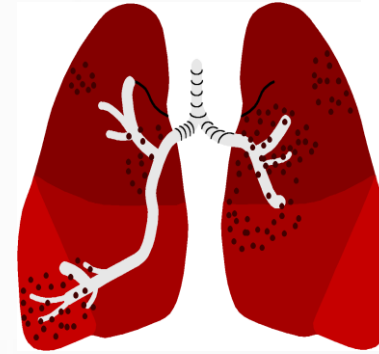
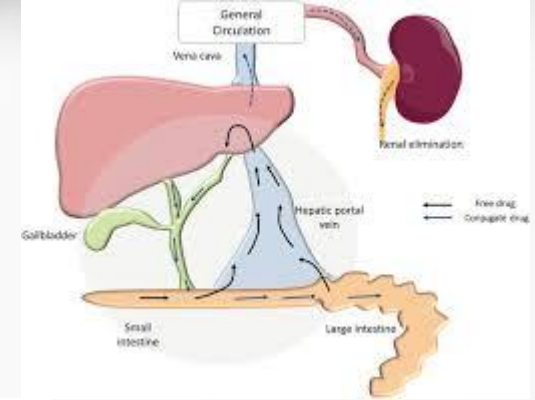
- **Birleşme tepkimeleri**

- Glukuronik asitle birleşme
- Metilasyon
- Sülfatla birleşme
- Asetilasyon
- Tiyosülfatla birleşme
 - Siyanür (rodanaz ile tiyosiyanat'a)
- Glutasyonla birleşme
 - Glisin-sistein ve glutamin (peptid)
- Amino asitlerle birleşme
 - Glisin, glutamin, ornitin, taurin



İlaçların atılması

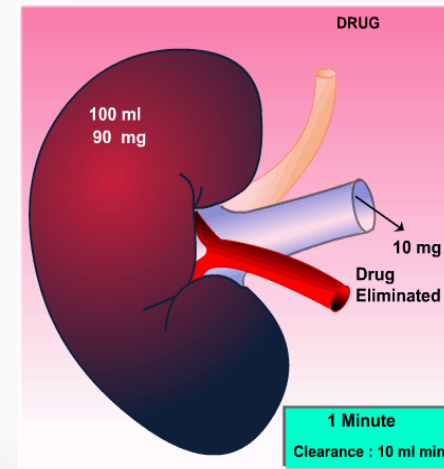
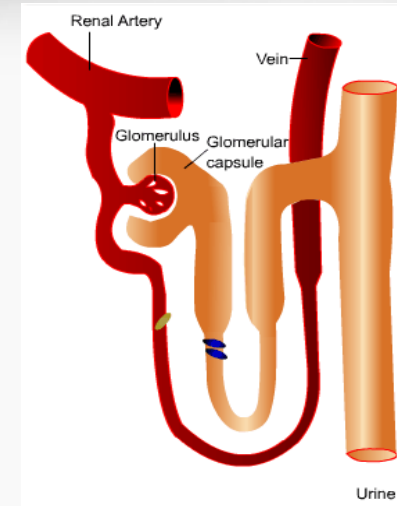
- Böbrek
- Safra
- Akciğerler
- Süt
- Ter
- Tükrük
- Deri



İlaçların atılması

- **Böbreklerden atılma**

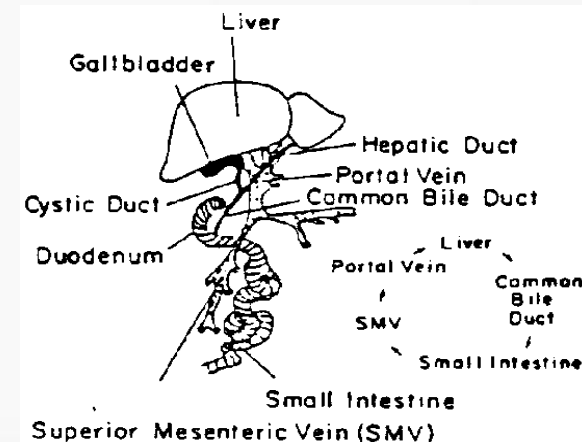
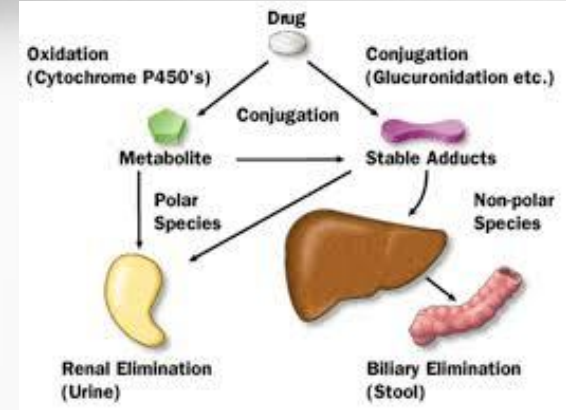
- Glomerüllerden süzülen sıvı
- hacmi 120-125 ml/dk
- Plazmanın %80'i
- %99 geri emilir %1 atılır, idrar hacmi 1 ml/dk
- İdrar
 - İnsan-etcillerde asidik
 - Otcullarda bazik
- *Glomerüllerden süzülme*
- *Tubullerden basit diffüzyon*
- *Etkin salgılanma*



İlaçların atılması

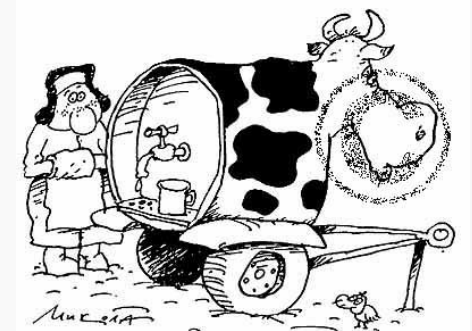
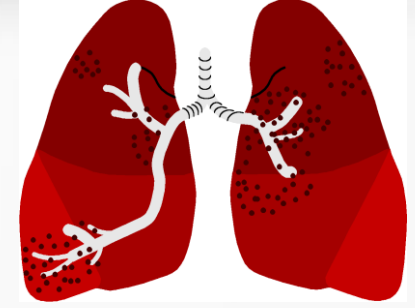
- **Safra ile atılma**

- Özellikle metabolitler
- Karaciğer arteri – portal vena
- Bağırsak – karaciğer dolanımı
 - Özellikle glukuronitler için
- Molekül ağırlığı önemli



İlaçların atılması

- **Akciğerlerden atılma**
 - Uçucu maddeler ve gazlar
- **Diğer**
 - Tükrük
 - Mide salgısı
 - Süt



İlaçların atılması

- **Biyolojik yarı ömür**

- $t_{1/2} = 0.693 / b$
- Birinci derece kinetiği- sıfır derece kinetiği
- $T_{1/2} - V_d - Cl$
- Atılma hızına göre 5 grup
- Kararlı durum yoğunluğu (digoksin)
- Tür, yaş, vücut sıvıları, idrarın pH'sı, BT enzimleri, plazma proteinlerine bağlanma, ilaç formülasyonu

- **Ortalama kalış süresi (MRT)**

- 300 MA – 1 mg ilaç --- 2×10^{18} ilaç molekülü
- %63.2'sinin atılması için geçen süre

Sağlıklı Hayvan - Sağlıklı Gıda - Sağlıklı Toplum



Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi