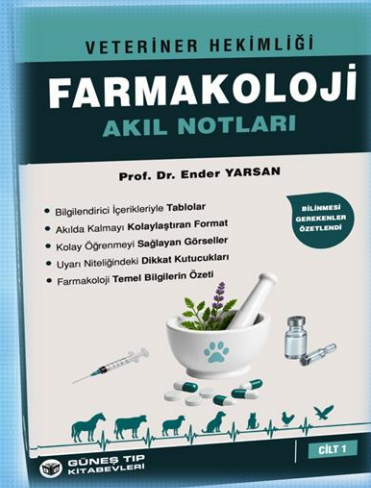


FARMAKOKİNETİK

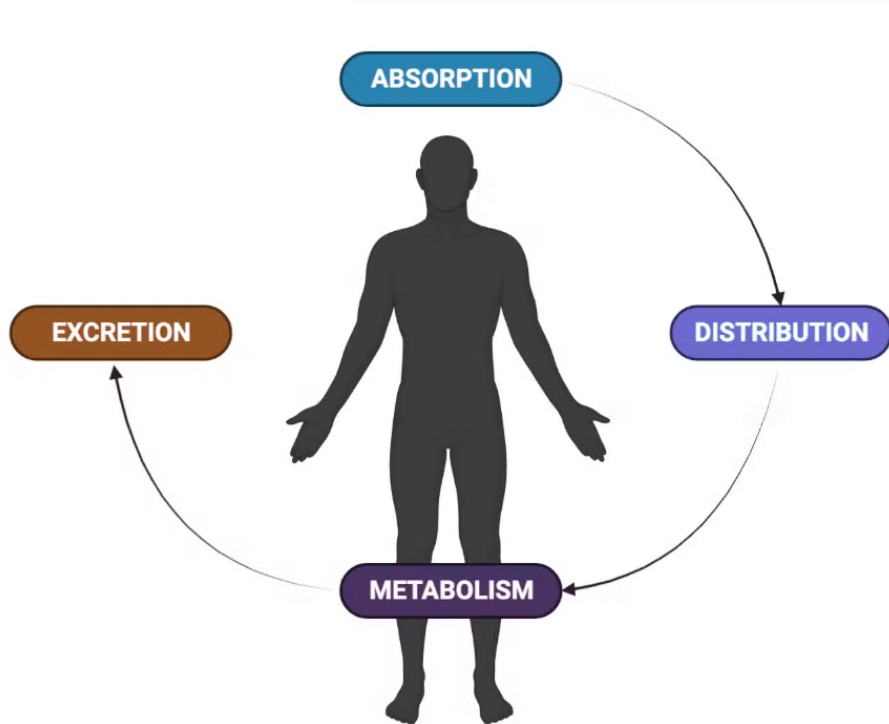


Prof.Dr. Ender YARSAN

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Farmakokinetik



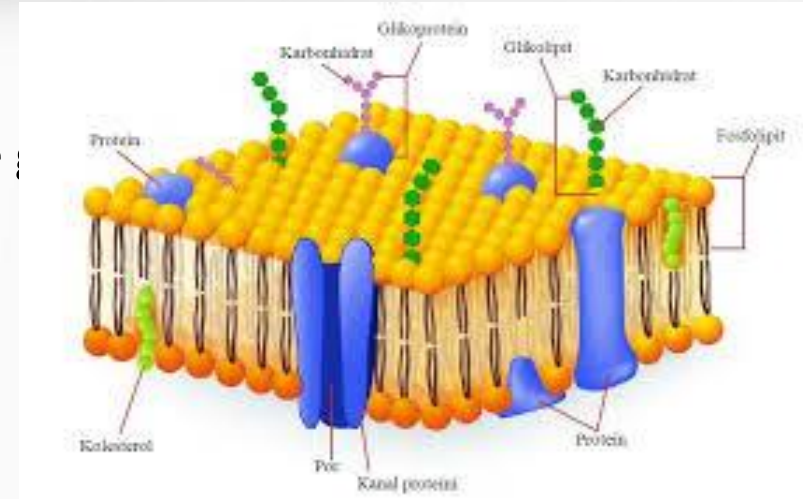
- İlaçların;
 - vücuda girişi
 - dağılması
 - biyotransformasyon
 - atılma
 - ve kinetikleri

İlaçların kullanım yolları

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

Biyolojik zarların yapısı (plazma zarı)

- lipo-protein (40-50 Å)
- Lipid/protein oranı hücre çeşidi ve görevine göre değişir
- **lipid tabaka (kolesterol + fosfolipidler)**
 - dayanıklılık
 - akıcılık
- **Protein tabaka (suyu seven-sevmeyen)**
 - yapısal-enzimatik-reseptör
 - hücreye kimlik verir



İlaçların geçişi - taşınması

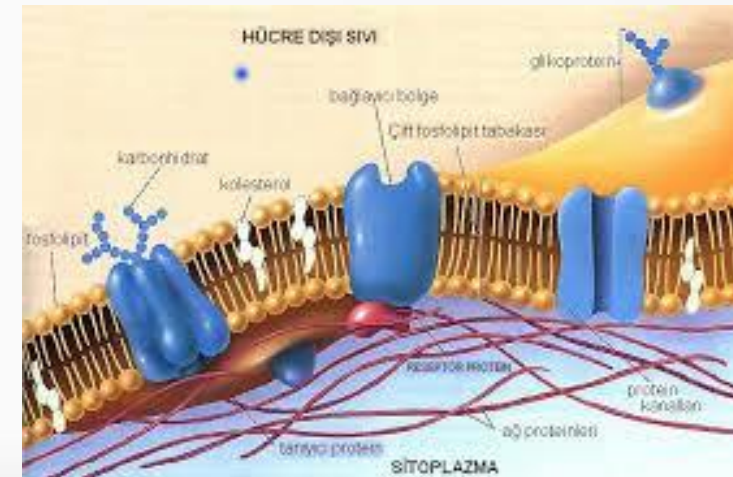
- Molekül büyüklüğü-biçimi
- Emilme yerindeki çözünürlüğü
- İyonlaşma derecesi
- Yağda çözünürlük
- Uygulama yerindeki kan akımı
- İlacın konsantrasyonu
- İlacın farmakolojik özelliği

İlaçların geçişi - taşınması

- **Basit (Pasif) Diffüzyon**
 - Yağda kolay çözünme
 - İyonize olmamış halde bulunması
 - Yoğunluk farkı
- **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
- **Kolaylaştırılmış difüzyon**
 - Taşıyıcı aracılığında
 - **Enerjiye gerek kalmaksızın**
 - Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama
- **Etkin taşıma**
 - Yoğunluk-elektrokimyasal engele karşı
 - **Enerji harcanarak**
 - Na^+ ve H^+ 'in hidrolizi ile
 - **Sıfır derece kinetiği (Mihaelis-Menten kinetiği)**
- **Pinositoz (endositoz , fagositoz)**
 - Biyo-mekanik bir olay

Emilme ve dağılmayı etkileyen faktörler

- **Molekül büyüklüğü**
 - Dekanoat, enantat, spionat vb.
- **Yağ/su çözünürlüğü**
 - Yağda çözünenin/ suda çözünenene oranı
- **İyonlaşma oranı**
 - *pH dağılım hipotezi*
 - *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

1. TOPIKAL UYGULAMALAR

İlaçların deri, mukoza veya yara yüzeyine uygulanmasıdır.



UYGULAMA ALANLARI

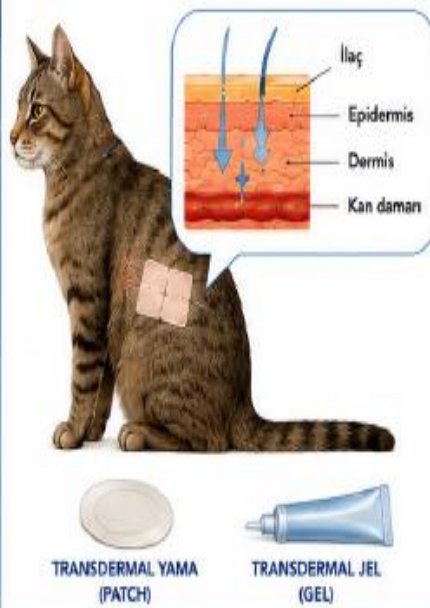
- Yara, yanık, dermatit, enfeksiyonlar
- Göz, kulak ve mukozal yüzeyler

AVANTAJLAR

- Hedef bölgeye doğrudan etki
- Sistemik yan etkiler minimaldir

2. TRANSDERMAL UYGULAMALAR

İlaçların deriden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçmesidir.



UYGULAMA ALANLARI

- Ağrı yönetimi
- Hormon tedavileri
- Davranış modifikasyonu

AVANTAJLAR

- Uzun süreli ve kontrollü ilaç salınımı
- Non-invaziv ve strese neden olmaz

3. SPOT-ON UYGULAMALAR

İlaçların deriye damlatılarak uygulanmasıdır; yağ bezlerinden emilerek sistemik etki sağlar.



UYGULAMA BÖLGESİ

Kürek kemikleri arasındaki deri



UYGULAMA ALANLARI

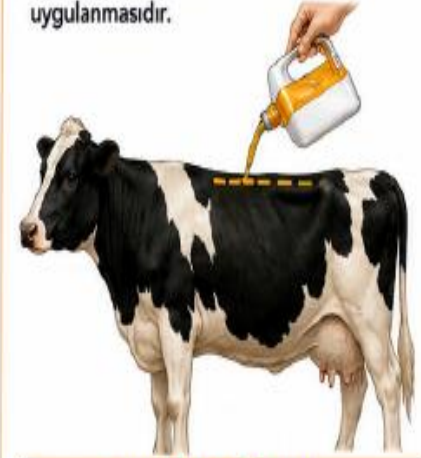
- Dış parazit kontrolü (pire, kene, bit)
- Bazı endoparazit kontrolü
- Bazı sistemik tedaviler

AVANTAJLAR

- Kolay uygulama
- Sistemik emilim ile etkili koruma sağlar

4. POUR-ON UYGULAMALAR

İlaçın sıvı formda sırtta şerit halinde dökülerek uygulanmasıdır.



UYGULAMA BÖLGESİ

Sırt hattı boyunca (omuzdan kuyruk başına)



UYGULAMA ALANLARI

- Dış parazit kontrolü (keneler, bitler, sinekler)
- Bazı endoparazit kontrolü

AVANTAJLAR

- Büyük hayvanlarda kolay uygulama
- Geniş yüzeyde etkili koruma sağlar

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**
 - Emilme basit diffüzyon ile
 - Mideden su, alkol, zayıf asit ilaçlar
 - İnce bağırsaklardan alkali ilaçlar
 -

ilaçların kullanılma yolları

1. ORAL UYGULAMA



YÖNTEM

- Tablet, kapsül, sıvı veya pasta formunda ilaç ağız yoluyla verilir.
- İlacın dili köküne bırakılması ve hayvanın yutmasının sağlanması önemlidir.
- Gerekirse az miktarda suyla verilir.

2. REKTAL UYGULAMA



YÖNTEM

- Fitol (suppozituar) veya sıvı formdaki ilaçlar rektuma uygulanır.
- Rektuma yerleştirildikten sonra ilaç emilene kadar hayvan tutulmalıdır.
- Genellikle 2-5 mL sıvı uygulanabilir.

3. SUBLINGUAL UYGULAMA



YÖNTEM

- İlaç, dilin altına (sublingual bölgeye) damlatılır veya uygulanır.
- Mukozadan hızlı emilim sağlanır.
- Hayvanın yutması engellenmelidir.

İlaçların kullanılma yolları

1. İNHALASYON (SOLUNUM YOLU)

İlaçların aerosoller veya buharlar halinde solunum yollarına uygulanmasıdır.



İlaç partikülleri bronş ve alveollere ulaşır.

UYGULAMA ARAÇLARI

- Nebülizer
- Ölçülü doz inhaler (MDI) + spacer
- Ultrasonik nebülizer

UYGUN OLDUĞU DURUMLAR

- Alt solunum yolu hastalıkları
- Astım, bronşit, pnömoni

AVANTAJLAR

- Hızlı etki başlangıcı
- Doğrudan etki bölgesine ulaşım
- Sistemik yan etkilerin azalması

DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

- Hayvanın maskeye uyumu önemlidir.
- Doz cihazına ve particle boyutuna bağlıdır.
- Düzenli cihaz bakımı yapılmalıdır.

2. İNTRANASAL UYGULAMA

İlaçların burun boşluğundan uygulanmasıdır.



İlaç, nazal mukozaya aracılığıyla sistemik dolaşıma veya lokal etki bölgesine ulaşır.

UYGULAMA ARAÇLARI

- Nazal damla
- Nazal sprey
- Toz formlar

UYGUN OLDUĞU DURUMLAR

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Ağı uygulamaları
- Hormon ve bazı sistemik tedaviler

AVANTAJLAR

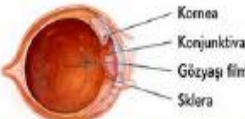
- Non-invaziv ve kolay uygulanır
- Hızlı emilim
- Stres minimizdir

DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

- Doz hacmi küçük olmalıdır (0,1-0,2 mL/katre).
- Burun akıntısı emilimi azaltabilir.
- Şiddetli iritasyondan kaçınılmalıdır.

3. OKÜLER UYGULAMA

İlaçların göz yüzeyine uygulanmasıdır.



UYGULAMA ARAÇLARI

- Göz damlası
- Göz merhemi
- Jel ve süspansiyonlar

UYGUN OLDUĞU DURUMLAR

- Konjunktivit, keratit
- Göz yüzeyi yaralanmaları
- Glukom tedavisi

AVANTAJLAR

- Lokal etki
- Hızlı rahatlama sağlar

DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR

- Steril koşullara dikkat edilmelidir.
- Merhem uygulamadan sonra görüş bulanık olabilir.
- Gözyaşı üretimi ilacın etkinliğini etkileyebilir.

4. DİĞER MUKOZAL UYGULAMALAR

ORAL MUKOZAL UYGULAMA

- Dil altı (sublingual) uygulamalar
- Yanak mukozası uygulamaları



REKTAL UYGULAMA

- Rektal fitil veya jel uygulamaları



VAGİNAL/ÜRETRAL UYGULAMA

- Vajinal tablet, köpük veya jel
- Üretral irrigasyonlar



GENEL PRENSİPLER



Doğru doz, hacim ve uygulama tekniği seçilmelidir.



Uygulama öncesi ve sonrası el hijyenine dikkat edilmelidir.



Sterilite, özellikle oküler ve mukozal uygulamalarda kritiktir.



Hayvanın stresi en aza indirilmeli ve uygun tespit sağlanmalıdır.



Tedavi süresi ve tekrar sıklığı düzenli olarak değerlendirilmelidir.



Uygulama sonrası yan etkiler gözlemlenmeli ve kayıt altına alınmalıdır.

İlaçların kullanılma yolları

Parenteral yollar

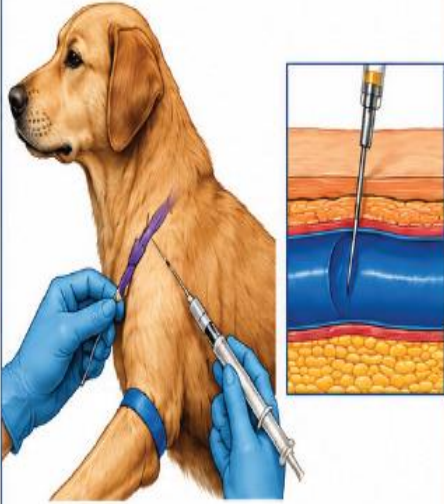
- **Deri içi**
 - Tanı amacıyla
- **Deri altı (DA)**
 - Bağ doku ve yağ dokuya yayılarak emilim
 - Sulu çözeltiler kolay emilir
 - Yağlı çözeltilerin emilimi zor
 - İnsan-kedi-köpek 1-2 ml
 - Büyükbaş hayvanlarda 5-10 ml
 - Küçük tablet (kristaller) ve hormonlar

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
- **Damar içi (Di)**
 - Sadece sulu çözeltiler
 - Etkileri hızlı (15-30 sn) ve kısa süreli

İlaçların kullanılma yolları

1. İNTRAVENÖZ (IV)

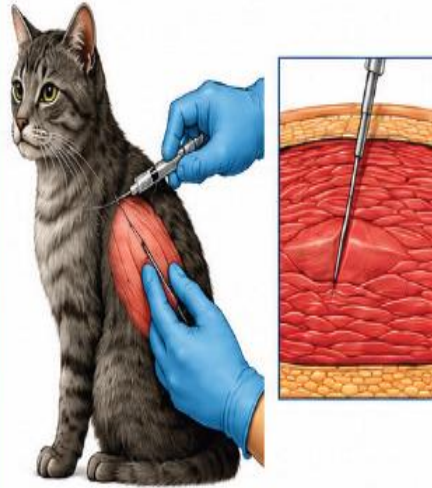


🕒 Etki başlangıcı: Çok hızlı

📊 Biyoyararlanım: %100

- İlacın doğrudan kan dolaşımına verilmesidir.
- Uygun damarlar: V. cephalica, V. jugularis, V. saphena

2. İNTRAMÜSKÜLER (IM)



🕒 Etki başlangıcı: Orta

📊 Biyoyararlanım: Yüksek

- İlacın iskelet kası içine verilmesidir.
- Uygun kaslar: M. quadriceps femoris, M. biceps femoris, M. semitendinosus, M. epaxialis (büyük hayvanlarda)

3. SUBKUTAN (SC)



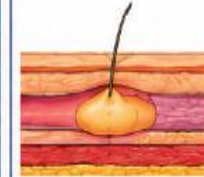
🕒 Etki başlangıcı: Yavaş

📊 Biyoyararlanım: Orta

- İlacın deri altı (subkutan) dokuya verilmesidir.
- Uygun bölgeler: Boyun, interskapular bölge, karın yan duvarı

4. DİĞER PARENTERAL YOLLAR

INTRADERMAL (ID)



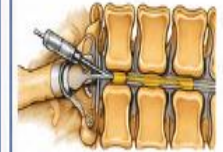
- Etki başlangıcı: Hızlı
- Örn: Alerji testleri, tüberkülin testi

İNTRAPERİTONEAL (IP)



- Etki başlangıcı: Orta
- Örn: Sıvı tedavileri, bazı ilaç uygulamaları

İNTRATEKAL (IT)



- Etki başlangıcı: Değişken
- Örn: Anestezi, bazı nörolojik tedaviler

İNTRAÖZ (IO)



- Etki başlangıcı: Hızlı
- Örn: Acil durumlarda sıvı ve ilaç uygulamaları

Emilmenin geciktirilmesi

- Damar daraltıcılar (adrenalin, NA)
- Tuz-esterlerin hazırlanması
- İlacın fiziki durumunun değiştirilmesi
- Deri altı tablet şeklinde uygulanması

Biyoyararlanım (F değeri)

- Di yol dışında verilen ilacın emilerek dolaşıma geçen miktarı
- *Sistemik (mutlak) biyoyararlanım (F^*)*
- *Nispi biyoyararlanım*

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

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
- **Albumin (asidik), alfa₁-asit glikoprotein (bazik)**

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**

Kan-beyin engeli

1. Endotel deliksiz ve iki sıralı lipid tabaka
2. Bazal membran deliksiz
3. Glia hücreleri (MAO içerirler)
4. Pinositoz özelliği yok

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

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

İlaçların vücutta uğradığı değişiklikler

- **Enzimler**
 - Karaciğer
 - ME'ler
 - Endoplazmik retikulumda zara bağımlı
 - 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
 - Tükürük *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
- **İndirgenme tepkimeleri**
- **Kopma tepkimeleri**
- **Birleşme tepkimeleri**

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
 - Molekül ağırlığı önemli

İlaçların atılması

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

İlaçların atılması

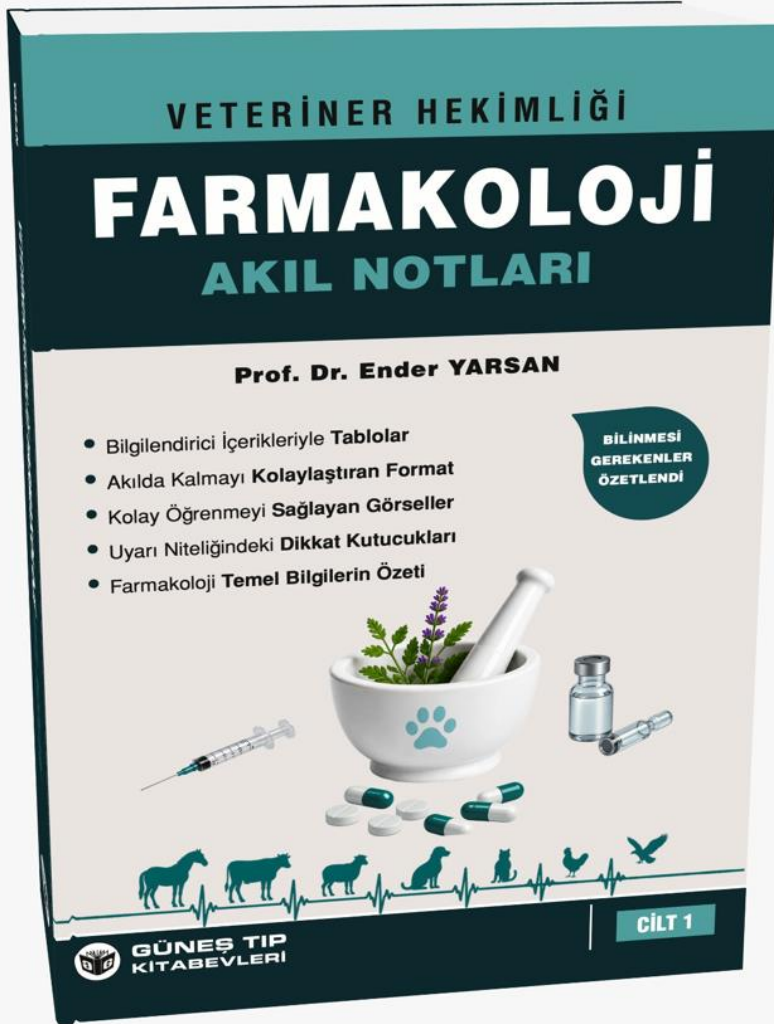
- **Biyolojik yarı ömür**

- $t_{1/2} = 0.693 / b$
- 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