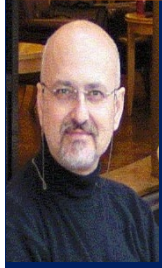


HATİP &
BÖLÜKBAŞI
HATİP

Tıbbi FARMACOKİNETİK
Şematik-Temel-Uygulamalı-Klinik



Bu kitapta, farmakolojik bilgilere dayanarak doğru tanı ve ilaç seçimi yapıldıktan sonra akut veya kronik ilaç uygulamasında doğru doz saptanması ana amaçtır. Klinik verilere dayanarak burada sunulan temel / uygulamalı bilgiler Tıp öğrencisi eğitiminde yardımcı olduğu gibi mesleki hayatında da hastaya göre doz uygulaması, etkisini değiştirecek kinetik etmenler ve varsa diğer ilaçlarla olası etkileşimleri bilmesini de sağlayacaktır. Bu amaca doğru kinetik Bilgiler mümkün olduğu kadar kolay ve uygulanabilir şekilde sunulmuş, Yeterli sayıda şekil ve tablo ile de desteklenmiştir. Hastalıkların ortaya çıkışında ve ilaç etkisinde de çok önemli olan kronokinetik bilgilere ayrı bölüm ayrılmıştır. Tıbbi Farmakokinetik ile ilgili kaynakların Kıtlığı ile birlikte uygulamada da ciddi eksiklerin devam ettiğini hala görmekteyiz. Bu durum, doz ayarlaması ve ilaç kombinasyonunda farmakoekonomik, teratojenite ve ters reaksiyonlara neden olmaktadır. Bu Kitap, farmakokinetik alanında olan boşluğu doldurmada katkıda bulunacağı, Tıp eğitimi ve Farmakoterapide yararlı olacağı doğrultusunda hazırlanmıştır.



Illustrative-Basic-Applied-Clinical Medical PHARMACOKİNETİK

Pamukkale University-Faculty of Medicine-Medical Pharmacology

PAÜ Yayınları

ISBN 978-975-6992-91-3

Tıbbi FARMACOKİNETİK

Şematik- Temel- Uygulamalı-Klinik

Prof. Dr. İzzetin HATİP
Prof. Dr. Funda BÖLÜKBAŞI-HATİP

Pamukkale Üniversitesi-Tıp Fakültesi-Tıbbi Farmakoloji



PAÜ Yayınları

Tıbbi **FARMAKOKİNETİK**

Şematik-Temel-Uygulamalı-Klinik

Prof. Dr. İzzettin HATİP

Prof. Dr. Funda F. BÖLÜKBAŞI HATİP

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.

ISBN: 978-975-6992-91-3

Pamukkale Üniversitesi Yayınları

2021

Hatip&Hatip-Bölükbaşı
Tıbbi Farmakokinetik Şematik-Temel-Uygulamalı-Klinik-İkinci Baskı

Türkiye Cumhuriyeti Pamukkale Üniversitesi tarafından elektronik olarak basılmıştır. Yayımlı hakkı 2021 itibarıyla saklıdır. Yazılı onay olmaksızın bu kitabın hiçbir bölümü herhangi bir şekilde dağıtılmaz, Türkçeden başka dillere çevrilmez, elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt, fotoğrafı, tarama ile kopyalanması veya çoğaltılması yapılmaz ve başka yöntemlerle veri tabanlarında ve geri alma sistemlerinde kaydedilmez.

Bu kitapta geçen bilgiler, kaynak listesinde verilen referanslar ve elektronik kaynaklara dayalıdır. Çoğu kaynak aynı bölümün farklı yerlerinde veya kitabın farklı bölümlerinde yer alabildikleri için ve çok sayıda tekrarın önüne geçmek için, yazarlar yalnızca kaynak listesinde verilmiştir. Kitabın yazımı, denklem, tablo ve şekilleri Prof. Dr. İ. Hatip ve Prof. Dr. Funda F. Bölükbaşı Hatip tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kapak tasarımı: İ. Hatip

ISBN: 978-975-6992-91-3

Tanımlayıcı kataloglama bilgisi: Hatip, İzzettin ve Bölükbaşı-Hatip, Funda F.
Tıbbi Farmakokinetik, Şematik-Temel-Uygulamalı-Klinik. 1. Baskı. Pamukkale Üniversitesi
Yayımları, Denizli-Türkiye, 2021.

Sevgili Tulca Duru ve Aren Tunga
Bu kitaba harcadığımız yıllar, sizinle geçiremediğimiz
zamandır

İÇERİK

I. Farmakokinetik giriş 1

Farmakokinetik temelleri 2
Hücre zarından ilaçların geçişi 2
İlaç hareketi 3
Pasif difüzyon 3
Aktif ve kolaylaştırılmış taşıma 6
Taşıyıcılar-aracılığıyla olan işlemler 9
İçeri alma taşıyıcıları 9
ATP-bağlanım kaset proteinleri (ATP-binding Cassette, ABC) 10

II. Farmakokinetik kavram, model ve dereceler 20

Kompartman (Bölüm) kavramı 20
Tek-kompartman Modeli 20
İki- kompartman Modeli 21
Üç- kompartman Modeli 22
Non-kompartman modeli 23
Lipit-havuzu (Sink) 23
Kinetik Dereceler 24
Sıfır derece kinetik 24
Birinci derece kinetik 24
İkinci derece kinetik 27
Kinetik lineerite 28
Lineer farmakokinetik 28
Non lineer (kapasite sınırlı) farmakokinetik 29
Michaelis-Menten kinetiği 32

III. Farmakokinetik parametreler 42

Yarı ömür ($t_{1/2}$) 42
Flip-flop 46
İlaç ortalama kalış süresi (MRT) 46
Eğri altı alan ölçümü (AUC) 49
Kararlı durum (C_{ss}) 56
Kararlı duruma erişim süresi 59
Averaj C_{ss} 60
Dalgalanma 60
Birikim 61
Dozlar arasında üssel olmayan azalma 64
İlaç doz- konsantrasyon-etki ilişkisi 64
Sürekli etki istenildiği durumda doz şekli 65
Yükleme dozu 65
Süzdürme dozu 66
Dozlar arası süre 68
Dozlama oranı 69
Farmakokinetik parametreler ve sabitelerin uygulamalı hesaplanması 70

IV. Biyoyararlanım 75

Biyoyararlanım parametreler/faktörler 75
Mutlak ve görel biyoyararlanım 75
Biyoyararlanım değişikliği 78
Biyoeşdeğerlik 79

İlaç-ilaç etkileşimi 79

V. Proteinlere ilaç bağlanması 81

Taşıyıcı, protein ve dokulara bağlanma kinetiği 81
Bağlanma çeşitleri 81
Kanda ilaç bağlanması 90
Eritrositlere ilaç bağlanması 92
Plazma proteinlerine bağlanma ve ilaç etkileri 93
Albümine bağlanma 93
 α_1 -Asit Glikoproteine bağlanma 94
Lipoproteinlere bağlanma 96
Dokuya bağlanma 97
Hastalıkların ilaçların bağlanmasına etkisi 98
Böbrek hastalığı 98
Karaciğer hastalığı 99

VI. Emilim 100

Ön ilaçlar 100
Salınım modifikasyonu-yavaşlaması 101
Sindirim sistemi yoluyla emilim 102
Sindirim sisteminin hacmi ve yüzey alanı 104
Bukkal veriliş özelliği 105
Gastrik pH ve boşalım 105
İlaç özellikleri 106
İlaç çözünmesi 106
İlaç iyonizasyon derecesi 106
Yemek ve içecekler 112
İlaçlar 116
Kan akım hızı 116
Safra tuzları 116
Bağırsaktan emilim 117
Kolondan emilim 122
Rektal yolla ilaç uygulaması ve emilim 123
Sindirim sisteminden bazı özel emilim örnekleri 124
L-DOPA emilimi 124
Demir emilimi 126
Vitaminlerin enterik sistemden emilimi 128
Yağda çözünür vitaminler 128
Vitamin A 128
Vitamin D 129
Vitamin E (VitE) ve vitamin K (VitK) 130
Suda çözünen vitaminler 131
Vitamin C 131
Tiamin 131
Riboflavin 132
Niasin 132
Pantotenik asit 132
Piridoksin 132
Biotin 132
İnozitol 133
Folat: doğal ve sentetik okside folik asit 133
Kobolamin 133
İlk geçiş 133
İntramusküler emilim kinetiği 135
İntravenöz ilaç veriliş kinetiği 137
Deri altı (subkütan) emilim 137
Deriden (dermal) ilaç emilimi 139

Akciğerden emilim 144
Pulmoner ilk geçiş 151
Gözden emilim ve Kan-Okuler engeli 151
Nazal yoldan ilaç emilimi 156
Vajinal yolla ilaç uygulama ve emilim 159
Plasentadan ilaç emilimi 160
İç kulakta ilaç emilimi 161
İlaç emilimini değiştiren etkileşimler 162
İlaç emilim oranı ve miktarı 163
Kana salınım ve yeniden emilim döngüsü 164
Santral Sinir Sistemine İlaç Geçişi 164
Kan beyin engeli 164
Kan BOS engeli 167
Yağ/kan partiyon katsayısı 168
Testis'e ilaç geçişi ve kan-testis engeli 169

VII. Dağılım ve dağılım hacmi 171

Plazma ve dokularda ilaç fraksiyonu ve yoğunluğu 173
Dağılım hacminin belirlenme yöntemi 174
İki kompartman modelinde dağılım hacmi 176
İlaç dağılım evresinde dağılım hacmi 176
Kararlı durumda dağılım hacmi 177
Dağılım hacmini değiştiren etkenler 178

VIII. Metabolizma 180

Sitokrom sistemi 181
Faz I, Mikrozomal metabolizma çeşitleri 183
Faz I, Mikrozomal olmayan metabolizma çeşitleri 196
Faz II: Konjügasyon 204
Metabolizma değişikliği 211
Enzim indüksiyonu 214
Enzim inhibisyonu 221
Metabolizmaya bağlı ilaç etki değişikliği 223
Genetik metabolizma değişikliği 224
Karaciğer dışında ilaç metabolizması 224
KBE ve beyinde metabolizma 224
Sindirim sistemde ilaç metabolizması 224
Bağırsakta ilaç metabolizması 225
Dermal metabolizma 226
Nazal metabolizma 227
Akciğerde metabolizma 227
Renal ilaç metabolizması 229

IX. İlaç klirensi 232

Hepatik klirens 236
Renal klirens 237
Hepatik ilaç klirensini etkileyen değişiklikler 243

X. Farmakokinetik Değişiklikler 248

Genetik-kalıtısal değişiklikler ve ilaç etkisi 248
Genetik bozukluğa bağlı kinetik değişiklikler 250
Asetilasyon 250
Hidroliz 251
Methemoglobinemi 252
Malign hipertermi 253

İlaç duyarlık artışı ile karakterize olan genetik bozukluklar	255
Vücut ağırlığı ve kinetik	255
Yaşa bağlı kinetik değişiklikler	258
Yenidoğan, bebek ve çocuklarda doz hesaplaması	258
Emilim değişikliği	259
Dağılım değişikliği	261
Metabolizma değişikliği	263
Yenidoğanlarda ilaç duyarlılığı	265
Pediatriye Faz I metabolizma	265
Pediatriye Faz II metabolizma	268
Yaşlılarda kinetik değişiklikler	271
Böbrekten primer olarak atılan ilaçlar	275
Yaşa bağlı dinamik değişiklik	276
Yaşa bağlı plazma ve doku proteinlere bağlanma değişikliği	277
Cinsiyete bağlı kinetik değişiklik	277
Gebelikte ve emzirmede ilaç kinetiği	278
İlaçların gebeliğe etkisi	278
Emzirmede ilaç kullanımı	279
İlaçların fetüs üzerindeki etkisi	282
Hastalıklarda ilaç kinetiği	283
Karaciğer hastalığı	283
Sindirim sistemi hastalıkları	289
Kardiyovasküler sistem hastalıkları	289
Böbrek hastalıkları	291
Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması	292
Tiroid hastalığı	294
İnfluenza ve ilgili hastalıklar	295
Yanık	295

XI. Kronofarmakokinetik 297

İlgili tanımlar	297
Sirkadiyen ritim sisteminin moleküler düzeni	299
Fizyolojik ve patolojik diurnal değişim	301
Zamansal ilaç kinetik değişikliği	302
Emilim ritmi	303
Proteinlere bağlanma ritmi	305
Dağılım ritmi	306
Sirkadiyan metabolizma ritmi	307
Klirens ritmi	308
Anestezik ve analjeziklerin kronofarmakolojisi	309
Barbitüratlar	309
Benzodiazepinler	309
NSAİ ve opiatlar	310
Kardiyovasküler ilaçlar	310
Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Nitrik oksid-sGMP sistemi ritmi	311
Kanser kemoterapisinde kronofarmakokinetik	311
Epilepsi ve Antiepileptik ilaçların (AEİ) kronofarmakolojisi	314
Endokrin ve metabolik işlemlerin ritmi	314

XII. İlaç dozunun bireyselleştirilmesi ve optimizasyonu 316

Kan ilaç düzeyine göre yapılan doz bireyselleştirilmesi ve optimizasyonu	317
Çeşitli durumlarda doz ayarlaması	318
Yüzey alanına göre doz hesaplaması	318
Yaşa göre doz hesaplaması	319
Çocuklarda kullanılan denklemler	319
Vücut ağırlığına göre doz hesaplaması	321
Böbrek hastalığında doz ayarlaması	321

Diyaliz dışı durumlar 321
Diyaliz kullanıldığı durumlarda kinetik 323
Diyalizde doz ayarlaması 326
Diyaliz öncesi teofilin serum konsantrasyonu ölçümü (CbD) 328
Diyaliz sonrası teofilin konsantrasyonu (CaD) 329
Sawchuk / Zaske kavramı 330

XIII. İlaç konsantrasyonu ve klinik yanıt ilişkisi 331

İlaç dışı etkenler 331
İlacı özgün etkenler 331
İlaç konsantrasyon-yanıt ilişkisi 332
İlaç konsantrasyonu ve terapötik etkinlik 333
Terapötik konsantrasyon alanı 333
Konsantrasyon yanıt ilişkisini değiştiren etkenler 334
Serbest ilaç konsantrasyonuna dayanan parametreler 335
Bazı ilaçların doz ve terapötik kan düzeyleri 336
 Antiaritmikler 336
 Antibiyotikler 337
 Antikonvülzanlar 339
 Anti inflamatuvarlar 341
 Kardiyak glikozidler 343
 Oral antikoagülanlar 343
 Psikotropik ilaçlar 344
 Ksantinler 345
Doz bireyselleştirilmesi 345
Farmakodinamik ve farmakokinetik integrasyonu 347

XIV. Soru ve olgular 349

XV. Kaynaklar 365

XVI. Yanıt ve çözümler 380

Şekil dizini

Şekil 1. İlaç etkisinin iki evresi: farmakokinetik ve farmakodinamik.....	1
Şekil 2. Hücre zarı (plazma/sitoplazmik zar) yapısına genel bakış.....	2
Şekil 3. Aktif ve pasif taşıma kinetiği.....	4
Şekil 4. İçer dönük alım (up-take)pompaları ile hücre içine ilaç taşınması.....	7
Şekil 5. Bazı ABC süper familyasında yer alan efluks taşıyıcıların transmembran domainlerinin topolojik şeması.....	9
Şekil 6. İki ATP ile aktive olan P-gp pompası ve ilaç efluks aşamaları.....	12
Şekil 7. Ardışık iki ATP bağlanması, hidrolizi ve P-gp pompasının aktivasyonu.....	13
Şekil 8. Glutatyon (GS)-MRP1 ilişkisi.....	15
Şekil 9. Metotreksat (MTX) ve glutamat (Glu) ile olan konjüгатının hücre içindeki kinetiği.....	15
Şekil 10.A.Tek kompartman modeli B.Semilogaritmik Cp- zaman ilişkisi....	20
Şekil 11. İki kompartman kavramı	22
Şekil 12. Farklı K12/K21 oranının Cp-zaman ilişkisi üzerine olan etkisi.....	22
Şekil 13: Üç kompartman modeli.....	23
Şekil 14. Sıfır ve birinci derece kinetikte atılma miktar, mg/saat (oklar) ve oranı (%)......	25
Şekil 15. Sıfır derece (A) ve birinci derece (B) kinetiğe tabi ilaçların zaman-konsantrasyon (normal ve logaritmik) ilişki çeşitleri.....	26
Şekil 16. Tek ve çoğul kompartmanlarda ilaç kinetiği.....	28
Şekil 17. Non-linear kinetikte doz-konsantrasyon ilişki şeması.....	31
Şekil 18: Michaelis-Menten kinetiğine tâbi olan ilacın konsantrasyon-zaman ilişkisi.....	32
Şekil 19. Fenitoin için Vm ve Km değerlerinin grafiksel yöntemle hesaplanması.....	34
Şekil 20. Nonlinear atılımın plazma konsantrasyon-zaman profili üzerine etkisi.....	35
Şekil 21. Teofilin Cp-metabolizma oranı ilişkisi.....	37
Şekil 22. Tek kompartman ve birinci derece kinetiğinde, iv tek doz verilmesinde plazma konsantrasyon (log)- zaman (lineer) ilişkisi ve yarı ömür (bu örnekte iki saat).	42
Şekil 23. İki kompartman modelinde iv verilişte dağılım (A) ve atılma (B) yarı ömrü.....	44
Şekil 24. Flip-Flop emilim kinetiği.....	46
Şekil 25. Konsantrasyon Cp-zaman (a- AUC) ve Cp x zaman-zaman (b-AUMC) ilişkisi.....	48
Şekil 26: İ.V. ve po verilişlerde plazma ilaç konsantrasyonunun lineer profili.....	50
Şekil 27: Trapezoidal yöntemi ile AUC ölçümü. A. tek alan ölçümü; B. toplam eğri altında alan (AUC).....	50
Şekil 28: Rezidual yöntem ile A, B, α ve β değerlerinin saptanması.....	54
Şekil 29. Çoklu dozlarda kararlı durum.....	57
Şekil 30. Kararlı durumda ilaç birikimi (A) ve Cpav,ss (B) tahmini.....	63

Şekil 31. Çoğul tedavide kararlı duruma erişim ve ilaç kesildiğinde mono-exponansiyel C_p düşüşü ve dozun atılma süreleri ile ilaç yarı ömrü ilişkisi.	64
Şekil 32. Tablo 21’de verilerin semi-logaritmik C_p -zaman ilişkisinden C_p , A ve B konsantrasyon.....	71
Şekil 33. Çoğul doz verilişte ilk dozdan sonraki durum.....	72
Şekil 34. Çoğul dozlama-kararlı durumda konsantrasyon dalgalanması.....	72
Şekil 35. Edie-Hofstee bağıntısı.....	82
Şekil 36. Scatchard bağıntı şeması.....	83
Şekil 37. (A) Kompetitif inhibisyon bağlanma tarzı. (B) Resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi.....	83
Şekil 38. Non-kompetitif inhibisyonun bağlanma tarzı (A) ve resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi (B).....	84
Şekil 39. Unkompetitif inhibisyonun bağlanma tarzı (A), ve resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi (B).....	85
Şekil 40. Schild denkleminin şeması.....	85
Şekil 41. Hill denkleminin şeması.....	86
Şekil 42. Resiprokal (A) ve Scatchard (B) bağıntılarının karşılaştırılması.....	88
Şekil 43. Allosterik bağlanma kinetiği.....	88
Şekil 44. v/V_{max} ve D/KD ilişkisi.....	89
Şekil 45. Lipoprotein şematik gösterimi.....	97
Şekil 46. Bağırsak epitelinden ilaç emilimi.....	105
Şekil 47. Asidik ilacın plazmadan süte geçiş şeması.....	108
Şekil 48. Bazik ilacın plazmadan süte geçiş şeması.....	109
Şekil 49. Farklı pH değerinde asidik (salisilik asit) ve bazik (amfetamin) ilaçların protonlanmış ve protonlanmamış oranı.....	110
Şekil 50. Bağırsaktan olan emilimde moleküler mekanizmalar.....	119
Şekil 51. Oral verilişte emilim/atılma ilişkisi ve emilim sabitesi (K_a) değerinin fark (rezidüel, feathering) yöntemi ile hesaplanması.....	120
Şekil 52. Emilimi gecikmiş oral verilen ilaç preparatı için $\ln C_p$ -zaman ilişkisi.	122
Şekil 53 . Sülfasalazin’in 5-aminosalisilat ve sülfapiridin’e olan hidrolizi.....	123
Şekil 54. L-DOPA ve amino asitler arasındaki karşılıklı etkileşim.....	125
Şekil 55. İnce bağırsaktan olan L-DOPA ile peptid emilim ilişkisi ve emilimde rolü olan protein taşıyıcıları.....	125
Şekil 56. Asiklovir (ASV) ve valasiklovir (Val-ASV) kinetiği.	126
Şekil 57. Bağırsakta demir emiliminin moleküler mekanizması.....	127
Şekil 58. Bağırsaktan olan vitamin A ve karotenlerin emilimi.	128
Şekil 59. İntestinal Vitamin E (VE) ve K (VK) emilimi.....	131

Şekil 60. İlk geçiş kinetik modeli ve enterohepatik döngüsü.....	134
Şekil 61. İn hale anestezi çözünlüğü ile kan ve alveol içindeki anestezi yoğunluğu ilişkisi.....	150
Şekil 62. Korneadan homotropin'in taşınması.....	153
Şekil 63. Kan-retina engelinin (KRE) iki bölümü: iç-sinirsel, ve dış epitelyal.....	154
Şekil 64. Plasentada bulunan önemli taşıyıcı protein moleküllerin yerleşmesi.....	161
Şekil 65. KBE'nin bulunmadığı circumventriküler yedi beyin bölgeleri.....	165
Şekil 66. KBE'de bulunan moleküler yapılar.....	165
Şekil 67. KBE'den taşıyıcı moleküller tarafından ilaç taşıma işlemleri:	166
Şekil 68. Testis jerminal epitel hücreleri.....	169
Şekil 69. Dağılım hacmini etkileyen farmakokinetik özellikler:	172
Şekil 70. Süreli infüzyonda maksimum ve minimum vücuttaki ilaç miktar değişikliği.	173
Şekil 71. Mikrozom zarında yer alan elektron transferi ve CYP450 ile redükte ilaç oksidasyonu.....	182
Şekil 72. Vitamin D sentez ve metabolizmasında sitokromal hidroksilazların etkisi	185
Şekil 73. Asetaminofen metabolizması.....	188
Şekil 74. Asetaminofenin primer metaboliti olan 4-aminofenolün beyine geçişi ve dönüşümü.....	189
Şekil 75. Kafein metabolizma yolları.....	190
Şekil 76. Paraoksonazlar ve CYP450'ler ile birlikte malation (A) ve diğer organofosfatların (B) faz I metabolizmadaki katkısı.....	191
Şekil 77. Asetilkolin esteraz yapısı.....	193
Şekil 78. ACh yıkılması.....	194
Şekil 79. Asetilkolin esteraz enziminin organofosfat ile inhibisyonu.....	195
Şekil 80. DAO, MAO-B ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) histamin metabolizması.....	197
Şekil 81. Alkol (etanol) metabolizmasında alkol dehidrojenaz (ADH) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) aktivitesi.....	199
Şekil 82. Retinol-retinoik asit yolağında aldehit dehidrojenazların etkisi.....	199
Şekil 83. 4-Hidroksinonenal metabolizması.....	200
Şekil 84. Prolin ve arginin metabolizmasından glutamat sentezinde ALDH4A1'in rolü.....	201
Şekil 85. γ -Aminobütirik asit (GABA) ayrışma yolağı.....	201
Şekil 86. Siklofosamid metabolizması.....	202
Şekil 87. İndolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ile triptofan'ın kinurenin ve quinolinik aside dönüşmesi.....	203
Şekil 88. Dapson metabolizmasında iki farklı konjügasyon ile CYP2C9 ile birlikte olan metabolizma.....	207
Şekil 89. İzoniazid hidrolizi ve asetilasyonu ile olan metabolizması.....	209
Şekil 90. Sisplatin konjügasyonu ve hücresel etkileri.....	211
Şekil 91. Hidrolize edildikten sonra farklı oranlarda non-lineer Michaelis-Menten ve lineer 1.derece mekanizma ile salisilat metabolizma yolları.....	212

Şekil 92. Benzo(a)piren (BP) aktivasyonu ve CYP/AEK1C üzerine olan etkisi.....	220
Şekil 93. Endotelial L-DOPA metabolizması ve dolaşımdan beyine geçişi.....	225
Şekil 94. Böbrekte farklı anjiyotensin peptidlerin sentezinde etkili enzimatik yollar.....	230
Şekil 95. Sülfasalazin kinetiği.....	251
Şekil 96. Glukoz-6-fosfat dehidrojenazın (G6PD) normal fonksiyon şeması.....	252
Şekil 97. Porfiri metabolizması.....	254
Şekil 98. Faz I sitokrom enzim aktivitesi gelişimi.....	266
Şekil 99: Böbrek hastalığında KIKr ve k ilişkisi.....	292
Şekil 100. Biyolojik saatin aktivasyon ve regresyonunu gerçekleştiren moleküler öğeler.....	299
Şekil 101. Sirkadiyen sistem bileşenleri.....	300
Şekil 102. Diurnal fizyolojik aktivitelerde değişimler	301
Şekil 103. Kronolojik ilaç etki değişikliği.....	302
Şekil 104. Mg ⁺² hücre içine taşınmasında sirkadiyen ritim etkisi.....	308
Şekil 105. Tedaviyi başlatma ve değiştirme basamakları.....	316
Şekil 106. Farmakokinetik ve Farmakodinamik İlişkiler.....	318
Şekil 107. Doz ayarlama faktörü belirtmek için kullanılan nomogram.....	322
Şekil 108. Plazma ilaç konsantrasyonunu değiştiren etkenler.....	332
Şekil 109. Doza bağlı prokainamid etki değişimi ve toksik etki.....	334
Şekil 110. Plazma salisilat düzeyi, etki ve komplikasyon ilişkisi.....	342
Şekil 111. Efikasite tahmininde farmakokinetik/farmakodinamik etkileşimi.....	346

Tablolar dizini

Tablo 1. Alınım taşıyıcıların buldukları dokular, substratları ve inhibitörleri.....	8
Tablo 2. Bazı ABC proteinlerinin fizyolojik önemleri ve mutasyonlarına bağlı hastalıklar.....	10
Tablo 3. P-gp'nin substrat, inhibitör ve indükleyici ajanları.....	14
Tablo 4. MRP 1'in bulunduğu yerler, substrat ve inhibitörleri.....	14
Tablo 5. MRP, BCRP ve BSEP pompaların yeri, substratları ve inhibitörleri.....	17
Tablo 6. Glukoz taşıyıcıların dağılımı ve kinetik özellikleri.....	18
Tablo 7. Sıfır-derece atılma özelliği.....	24
Tablo 8. Birinci-derece atılma özelliği.....	25
Tablo 9. Sıfır- ve birinci-derece kinetik özelliklerinin karşılaştırması.....	26
Tablo 10. Doymalı doza dayalı nonlineer kinetik.....	30
Tablo 11. Vmax ve Km değerlerini değiştiren ve etki eden etkenler.....	33
Tablo 12. Michaelis-Menten Kinetikleri: Non-lineer atılma ve Km bağıntısı.....	36
Tablo 13. İlaç yarı ömrü, plazma yoğunluğu (Cp) ve atılım ilişkisi.....	42
Tablo 14. Yarı ömrüne göre ilacın üssel oranda değişimi.....	43
Tablo 15: Terminal yarı ömür-klirens ilişkisi.....	46
Tablo 16. Aynı kongreye katılan farklı bireylerin konaklama süresi.....	47
Tablo 17. AUC ve AUMC ölçümü.....	51
Tablo 18: Üç saat aralıklarla verilen 4 ardışık dozdan sonra ilaç konsantrasyonu (Cp).....	53
Tablo 19. Kararlı duruma ulaşması için gereken süre.....	59
Tablo 20. Maksimum (Ab_{max}) ve Minimum (Ab_{min}) ilaç miktarı ve ardışık dozlar arası birikim.....	62
Tablo 21. Farklı dozlar arası süre/yarı ömür için kararlı durumdaki birikim indeksi ve Maksimum- $C_{max,ss}/C_{min,ss}$ konsantrasyon oranı.....	64
Tablo 22. İlaç atılma oranı ve kan konsantrasyon ilişkisi.....	70
Tablo 23. Birinci derece kinetik ve iki kompartman modeline tabi olan ilacın iv bolus verilşte konsantrasyon-zaman ilişkisi.....	70
Tablo 24. Çoğul dozlamada Ab_{max} ve Ab_{min}	73
Tablo 25. Biyoyararlanımı değiştiren etkenler.....	76
Tablo 26. Proteinden kaydırılmada proteine bağlanma oranının serbest ilaç fraksiyon üzerindeki etkisi.....	90
Tablo 27. Bazı ilaçların AAG'deki bağlantı bölge sayıları.....	95
Tablo 28. Farklı plazma proteinlere olan ilaç bağlanması.....	97
Tablo 29. Ön ilaç kullanımı.....	100
Tablo 30. Bazı vücut sıvılarının pH değerleri.....	111
Tablo 31. Greyfrut ile ilaç biyoyararlanım değişikliği.....	114
Tablo 32. Bazı meyvelerin ilaç kinetiği ile etkileşimleri.....	115

Tablo 33. İlaç ile oluşan gastrik boşalma ve bağırsak hareketi değişikliği sonucu ilaç emilim değişikliği.....	116
Tablo 34. Emilim oran ve miktarını değiştiren etkenler.....	120
Tablo 35. Emilimi gecikmiş preparatta rezidüel yöntem ile emilim sabitesi Ka, Ke ve yarı ömür ölçümü.....	122
Tablo 36. İlaç verilmiş yollarının genel niteliği.....	138
Tablo 37. Bazı ilaçların fizikokimyasal ve epidermise bağlanma özellikleri.....	141
Tablo 38. Pulmoner ilaç emilim oranı ve biyoyararlanımı değiştiren etkenler.....	144
Tablo 39. Akciğerde bulunan majör ilaç taşıyıcıları.....	147
Tablo 40. İlaçların pulmoner ilk-geçiş oranı.....	148
Tablo 41. Kinetik açıdan önemli nazal boşluk özellikleri.....	157
Tablo 42. Bazı ilaçların proteine bağlanmalarını değiştiren ilaçlar.....	163
Tablo 43. Barbitüratların yağda çözünürlük derecesinin emilim oranı üzerindeki etkisi.....	169
Tablo 44. Bazı vücut sıvılarının hacimleri.....	171
Tablo 45. Çoğul iv verilmişte ilaç birikimi.....	175
Tablo 46. Çoğul dozlar verildiğinde Abmax ve Abmin.....	176
Tablo 47. İlaçların major Faz I metabolizma yolları (oksidasyon, hidroliz ve indirgenme).....	184
Tablo 48. Monoamin oksidaz (MAO) tip, substrat ve yerleşimleri.....	196
Tablo 49. Monoamin oksidaz'ı seçici, tersinir/tersinmez şekilde inhibe eden ilaçlar (MAOI).....	197
Tablo 50. DAO ve histamin salınım inhibitörleri.....	198
Tablo 51. Mikrozomal olan ve olmayan enzim aktivite farkı.....	204
Tablo 52. Faz II tepkimeleri.....	204
Tablo 53. Asetilasyon ile metabolize olan ilaçların yan etkileri.....	208
Tablo 54. Faz 1 ve 2 metabolizma arasındaki farklar.....	209
Tablo 55. Metabolize edici enzimlerin subsellüler lokalizasyonu.....	210
Tablo 56. Aktif metabolite dönüşen ilaçlar.....	210
Tablo 57. İlaç metabolizmasında kalıtsal polimorfizmin bazı örnekleri.....	213
Tablo 58. İlaç metabolizmasındaki etnik CYP450 polimorfik farklılık.....	213
Tablo 59. Bazı enzim indükleyici ilaçların, diğerlerinin metabolizmasını indüklemeleri.....	215
Tablo 60. İnsan karaciğer CYP450 izozimleri, substratları, indükleyicileri ve izoenzimlerin taramasında kullanılan ilaçlar.....	217
Tablo 61. İnsanda ilaç metabolizmasını inhibe eden ilaçlar.....	221
Tablo 62. CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların, CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon sonucu ortaya çıkabilen bazı ters etkileri.....	222
Tablo 63. Bazı ilaçların CYP ile metabolizmaları ve etkileşim.....	223
Tablo 64. Bazı yeni antidepressanların P450 izozim inhibe edici etkileri.....	223
Tablo 65. Akciğerde saptanmış metabolik enzimler.....	228

Tablo 66. Bazı ilaçların böbrek ve böbrek dışı klirens değerleri.....	233
Tablo 67. Tek bölüm açık modelin 4 temel farmakokinetik parametresinin klinik yararları.....	234
Tablo 68. Yarısından fazlası değişmeden (f_e) atılan ilaçlar örneği.....	237
Tablo 69. Yüksek ve düşük çıkarması olan bir ilacın hepatik çıkarması üzerine olan etkisi.....	239
Tablo 70. Venöz denklik modeli (VEM)	240
Tablo 71. Stabil olmayan böbrek fonksiyonlu hastalarda serum kreatinin düzeyi (Sr_{kr}) değişikliği.....	240
Tablo 72. İlaç klirensinin organ kan akımı ve E ile değişimi.....	242
Tablo 73. İdrar ile atılan ilacın AKM ve diğer parametrelerin hesaplanması.....	246
Tablo 74. Bazı temel farmakokinetik parametreler ve ilişkileri.....	247
Tablo 75. Genetik polimorfizme bağlı ilaç metabolizma değişikliği.....	249
Tablo 76. Obez ve normal ağırlıklı hastalarda total dağılım hacmi farkı.....	256
Tablo 77. Yaş, yağsız ağırlık ve hematokrit parametrelerinin istatistiksel ilişkileri.....	257
Tablo 78. Yaş tanımı.....	258
Tablo 79. Yaşa bağlı vücut komponent değişikliği.....	258
Tablo 80. Yaşa göre vücut sıvısı yüzdesi.....	259
Tablo 81. Yenidoğan ve bebeklerde ilaç emilimini değiştiren etmenler.....	260
Tablo 82. Yaşa göre kinetik değişiklikler.....	262
Tablo 83. İlaç dağılım, bağlanma, metabolizma ve klirensini değiştiren etmenler.....	263
Tablo 84. Metabolizmaya dayalı pediatrik ilaç kullanımı.....	265
Tablo 85. Pediatrik-erişkin metabolik izozim aktivitesi.....	266
Tablo 86. Yenidoğan, bebek, çocuk ve erişkinlerde bazı ilaçların yarı ömrü (saat).....	267
Tablo 87. Pediatrik popülasyonda faz II metabolik enzim gelişimi.....	268
Tablo 88. Yaşa bağlı kreatinin klirensi.....	270
Tablo 89. Bazı ilaçların pediatrik endikasyonu.....	271
Tablo 90. Yaşa bağlı oksidasyon değişimi.....	273
Tablo 91. Total vücut sıvısı yüzdesi.....	277
Tablo 92. Emzirmede alınan süt miktarı.....	280
Tablo 93. Anne sütüne geçen ilaçlar ve bebek üzerindeki beklenen etkiler.....	281
Tablo 94. İlaçların neden olduğu teratojenite.....	282
Tablo 95. Bazı ilaçların klirensini azaltan patofizyolojik durumlar.....	289
Tablo 96. İlaçların tiroid hastalığında kinetik değişiklikleri.....	295
Tablo 97. Bazı ilaçların kronolojik kinetik değişikliği.....	303
Tablo 98. Kronobiolojik aktivitelerin kronolojik değişiklikleri.....	306
Tablo 99. Kanser kemoterapisinde tolerabilite gelişiminde sirkadiyen ritmiklikte hücrel belirleyicilerin rolü.	311
Tablo 100. Epilepsi alt tiplerinin sirkadiyen dalgalanması.....	314
Tablo 101. Yaş-doğ ilişkisi.....	320

Tablo 102. Bazı ilaçların klirens ve yarı ömrü üzerinde hemodiyalizin etkisi.....	324
Tablo 103. Hemodiyalizin Kl ve $t_{1/2}$ üzerindeki etkisi.....	328
Tablo 104. Ölçülen C_p 'nin değerlendirilmesi için gerekli bilgiler.....	333
Tablo 105. Aminoglikozidlerin yükleme dozu ve serum konsantrasyonu.....	338
Tablo 106. Aminoglikozidlerin doz, dozlar arası süre ve kreatinin klirens ilişkisi.....	339
Tablo 107. Kararlı durum 0.6-1.2 meq/ L Li^+ düzeyi elde etmek için Li^+ karbonat dozu.....	344
Tablo 108. Antibiyotiklerin kinetik/dinamik entegrasyonuna göre sınıflandırılmaları.....	348

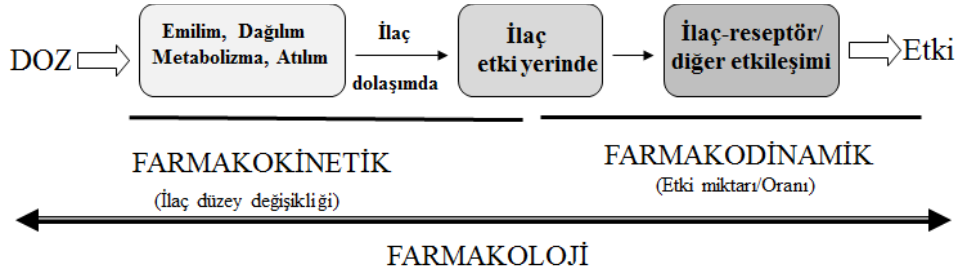
ÖNSÖZ

Daha önce kısıtlı sayıda basılan “Klinik ve Uygulamalı Farmakokinetik” adlı kitabın tükenmesi, kitabımızla ilgili aldığımız yapıcı geri bildirimler, sonradan gördüğümüz bazı eksikler ve farmakoloji eğitiminde ortaya çıkan gereksinimler doğrultusunda daha kapsamlı bir Farmakokinetik kitabının yazılması konusunda bizleri düşündürmüştür. Hızla gelişen farmakolojik bilgiler doğrultusunda sayıları giderek artan yeni ilaçların keşfi, hastaya özgün ve etki yerine spesifik ilaç tedavilerinin geliştirilmesi farmakokinetik konusunu daha da önemli hale getirmiştir. Ayrıca çoğul ve kronik tedavide ilaç etkileşimleri de sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu gelişmelere karşın ülkemizde Tıp Fakültelerinde ve Sağlık Bilimleri Enstitülerinde hala Farmakokinetik ile ilgili kapsamlı bir kitabın olmadığı da bir gerçektir.

Kapsamlı ve Şematik Tıbbi Farmakokinetik kitabı 164 soru/vaka, 111 şekil, 108 tablo ve 252 kaynaktan yararlanılarak yazılmıştır. Ana hedefimiz reçete edilen ilacın terapötik etkiyi sağlayan fakat ters etkilere neden olmayan ve gerekli kan ilaç düzeyini sağlayan doğru dozunun hesaplanması, subterapötik veya toksik dozların kullanılmamasıdır. Temel hedef akılcı ilaç kullanımınıdır. Bu nedenle bu kitabın, farmakoloji eğitimi veren fakülte ve yüksek okullarda, yüksek lisans, doktora ve tıpta uzmanlık eğitimlerinde ve hekimler tarafından da gerektiğinde bir başvuru kitabı olarak de kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Prof. Dr. İzzettin HATİP
Prof. Dr. Funda F. BÖLÜKBAŞI HATİP
2021

‘Pharmako’ ilaç anlamına gelen eski Yunan’da ‘Pharmakon’ sözcüğünden alınmıştır. İlaç, hastalıkların önlenmesi, tanısı veya tedavisinde kullanılan kimyasallardır. Farmakolojinin önemli temel iki alt alanı farmakokinetik (vücudun ilaç üzerindeki etkisi) ve farmakodinamik (ilacın vücut üzerindeki etkisi) dir. Farmakokinetik, ‘kinetikos’ sözcüğünden alınan ve hareket etme anlamına gelen kinetik sözcüğünden türetilmiştir. Temel anlamda ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımınının (EDMA) yanı sıra yeniden dağılımını da inceler. İlacın vücuda girmesi, dağılması, etki yerine ulaşması ve etkisini göstermesi ve atılmasının derece ve oranını kapsayan ve bu süreci kontrol eden tüm etkenleri ele alır. Bu süreçte ilacın farklı kompartmanlardaki zamana bağlı olarak düzeyinde oluşan değişikliğini de inceler (Şekil 1). Farmakodinamik ise, ilacın etki yerine ulaşarak farklı şiddet ve sürede etkinin ortaya çıkması sürecidir.



Şekil 1. İlaç etkisinin iki evresi: farmakokinetik ve farmakodinamik.

Farmakokinetik (ilaç dozu ile sağlanan konsantrasyon) ve farmakodinamik (etki bölgesindeki ilaç konsantrasyonu) farmakolojik etkinin ortaya çıkması, derecesi ve süresi ile ilgilidir. Terapötik yönden ilacın etki bölgelerinde gereken konsantrasyonda bulunması çok önemlidir. Terapötik etki sağlayan düzeyin sağlanması ve toksik etkilere neden olunmaması için bu düzey gerekenden fazla olmamalıdır. İlacın toksik etkilere neden olmaması için terapötik etkili düzeyin ayarlanması çok önemlidir. Dokulardaki ilaç düzeyinin saptanması zor veya olanaksız olduğundan genellikle plazma ilaç düzeyi ölçülür. Buna göre plazma konsantrasyonun etki bölgesindeki ilaç düzeyini yansıttığı kabul edilir. Plazma konsantrasyondaki değişiklik etki bölgesindeki düzeyde orantılı olarak değişikliğe neden olur. Fakat tersi doğru değildir çünkü etki bölgesine ulaşan ilaç miktarı çok azdır, toplam vücuttaki ilacın çok küçük bir fraksiyonunu oluşturur ve etki bölgesindeki ilaç düzey değişikliği plazma konsantrasyon değişikliği olarak yansımaz.

Farmakokinetiğin amacı:

1. Hasta ve ilaca bağlı kinetik parametrelere etki eden değişkenleri saptamak.

- İlaç özelliğinin (lipofilik veya hidrofilik) etkisi

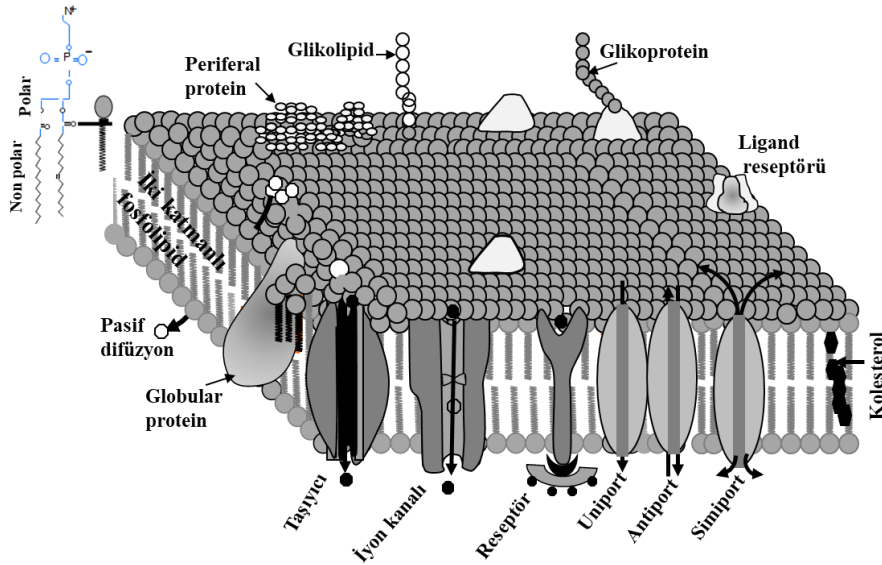
- Dağılımı değiştiren etkenler
- Verilen dozun vücutta emilen miktarı
- İlacın vücut dokularına dağılımı
- Böbrek/hepatik atılım oranı
- Hasta yaş, ırk, cinsiyet, hastalık vs.

2. Doz-konsantrasyon-zaman ilişkisindeki kinetik parametreleri nicelleştirmek.

Farmakokinetik Temelleri

Hücre zarından ilaçların geçiş: İlaçların, farmakolojik terapötik etkilerini oluşturmaları için ilgili etki bölgelerine (reseptör vs.) ulaşması ve gereken yoğunluğun sağlanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra ilacın bazen biyolojik hücre zarını aşması gerekmektedir. Bu nedenle hücre yapısının bilinmesi ilaç kinetiğinde önemli yer almaktadır.

Zar yapısı: Hücre zarı amfipatik iki tabaka fosfolipitten oluşur: Hücre dışındaki hidrofilik polar ucu aköz ortama yöneliktir. Hidrofobik kısmı ise hücre matriksini yani zarın içini oluşturur (Şekil 2). Fosfolipid tabakasına gömülü olarak farklı boyutlarda protein, glikoprotein, glikolipid ve karbonhidratlar yer almaktadır. Ayrıca hücre zarında bulunan ve farklı yapıda olan kanal ve enzimleri oluşturan proteinler ilacın hareketinde önemli yer alırlar.



Şekil 2. Hücre zarı (plazma/sitoplazmik zar) yapısına genel bakış. İlaçların zardan ve zarda bulunan farklı protein molekülleri aracılığı ile olan hareketi.

İlacın, hangi yolla verilirse verilsin, verilen bölgeden sistemik dolaşıma girmesi şarttır. Sistemik dolaşıma giren fraksiyona ise biyoyararlanım denir. İlacın plazma ve diğer bölgeleri aşarak etki bölgesine ulaşması gerekir. Bu koşulları sağlamak için ilaç iyonize olmamalı (veya çok zayıf iyonize olmalı), yağda çözünebilir olmalı ve küçük moleküler ağırlığa sahip olmalıdır. İlaç oral veya parenteral

olarak tek veya çoklu doz şeklinde verilir. Emilim, veriliş tipi göz önüne alınır, tek doz sonrası plazma düzeyi: AUC_{oral}/ AUC_{iv} oranından hesaplanır. Emilim için diğer önemli bir parametre ‘emilim derecesi’dir. Bu kavram emilim miktarından farklıdır. Bir ilacın belli farmasötik şeklinin emilimi standart ilacın aynı şekline göre (sıvı şekli gibi) emilim derecesi AUC_{test}/AUC_{standart} oranından hesaplanır.

Hücre zarının polarize olması (iç tarafı negatif/dış tarafı pozitif) zar aksiyon potansiyeli, diğer elektriksel aktivitesi ve ilaç molekülünün hareketi için çok önemlidir. Çünkü iyonize olan moleküller zarı ya hiç geçemezler ya da çok az geçebilirler. Zar yapısında yer alan fosfolipidlerin (hidrofilik) baş tarafı hem hücre dışına hem de sitoplazma tarafına yöneliktir. Baş kısmına bağlı olan kuyruk kısmını (hidrofobik) oluşturan yağ asitleri ise zarın iç kısmında bulunur. Baş kısmında negatif yüklü PO₄⁻ ve pozitif yüklü CH₂CH₂NH₃⁺ yer alsa da fosfolipid zarın polaritesinde rolünün olduğu pek fazla düşünülmez. Polarite aslında potansiyel farkını yansıtır. Sodyum iyonun daha fazla dışarıya doğru klirensinin bu farkta katkısı vardır. Bu farkın oluşma nedenleri arasında sodyumun hücre dışına klirensi ve spesifik proteinlerin sitoplazmada taşınarak hücre zarının belirli yerlerinde lokalize olmaları sayılabilir. PAR bileşiği (Cdc42, PAR3, PAR6, apikal protein kinaz C), Crumbs kompleksi (Crb, PALS, PATJ, Lin7), ve Scribble kompleksi (Scrib, Dlg, Lgl) asimetrik olarak zarın sitoplazma tarafına yerleşirler. Örneğin epitel hücrelerde PAR ve Crumbs kompleksleri apikal tarafa, Scribble kompleksi ise lateral tarafa yerleşmiştir. Polariteden sorumlu moleküllerin hücre içindeki asimetrik yerleşimlerinde farklı mekanizmalar önerilmiştir:

- Pozitif feed back; moleküllerin yoğun oldukları yerde toplanma eğilimidir.
- Polarite belirleyicilerin ayrımı; bazolateral moleküller PKC’nin yokluğunda apikal tarafa dağılırken, apikal moleküller Scrib yokluğunda bazolateral tarafa dağılırlar.
- Direkt ekzositoz; ilgili proteinler golgiden çıkar çıkmaz apikal taraftaki belirleyiciler tarafından apikal tarafa çekilirler. Bazolateral taraf için de benzer mekanizma olasıdır.
- Zar lipid modifikasyonu; zarın ikili fosfolipid tabakasındaki fosfatidilinozitol fosfat (PIP) PIP2 ve PIP3’e fosforile olur. PIP2 apikal, PIP3 ise bazolateral olarak lokalizedir.

İlaç Hareketi

Pasif difüzyon: O₂ ve CO₂ gibi gazlar zardan ozmotik akışla geçebilirler. İlaçlar için difüzyon en önemli taşıma yöntemidir. İlacın zardan difüzyon oranı -dDC/dt (sindirim sistemi tarafından kana geçmesi) her iki tarafta var olan konsantrasyon farkı ΔC (C₁-C₂) ile orantılıdır. Buna göre ilaç yüksek konsantrasyonda bulunduğu taraftan düşük yoğunluğu olan tarafa doğru hareket eder. Doku makromoleküllerine veya plazma proteinlerine bağlanan moleküllerin kan/plazma ilaç yoğunluğuna (C; C_p) katkısı yoktur. İlaç difüzyonu Ficks yasasına tabidir ve aşağıdaki gibi ifade edilir.

Zamana bağlı difüzyon oranı, geçirgenlik (akış): -dA_b/ dt = -D_x A_x P_x (C₁-C₂) / Z

$$\frac{-dA_b}{dt} = \frac{-D_x A_x P_x (C_1 - C_2)}{Z}$$

$-dA_b/dt$: konsantrasyon ile orantılı olan ilacın belli bir zaman içinde difüze olan ilaç miktarıdır (mg veya mmol/saat); D : ilacın zarıdan olan permabilitesidir ($cm^2/saat-saniye$); A : membran yüzey alanıdır (cm^2); C_1 ve C_2 sırasıyla serbest olan yüksek ve düşük ilaç yoğunluğudur (mg/mL); Z : zar kalınlığıdır.

İlaç ilk alındığında (emilim sırasında ve dağılımın başlangıcında) $C_1 > C_2$ 'dir. C_2 büyük bir hacimde dağıldığından $C_1 > C_2$ ve $C_1 - C_2 \approx C_1$ sayılabilir ve denklem aşağıdaki gibi düzenlenebilir:

$$-dA_b/dt = -D \times A \times C_1 / Z$$

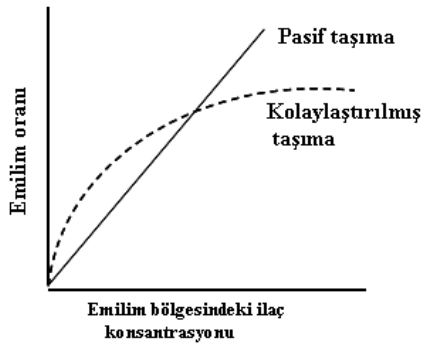
$$\frac{-A_b}{dt} = \frac{-D \times A \times P \times (C_1)}{Z}$$

$D \times A = K$ (oranlı sabitesi) olduğundan denklem difüzyon oranı birinci derece işleme yaklaşır:

$$A_b/dt = k \times C_1$$

Difüzyon oranı ilaç yoğunluğu ile orantılıdır. Ayrıca D ilacın zarı ne kadar kolayca geçebildiğinin göreceli göstergesidir (Şekil 3). Bunlara ek olarak difüzyon A ile doğrudan ilişkilidir. Pasif difüzyon iki şekilde olur:

- Transselüler dolaysız, lipid difüzyon
- Paraselüler aköz (kanallardan) difüzyon



Şekil 3. Aktif ve pasif taşıma kinetiği.

i. Transselüler difüzyon: Bu tip difüzyon hücre zarı matriksinden olmaktadır. Hücre zarının yapısı tüm dokularda aynı olduğundan transselüler difüzyon tüm dokular için (Gastrointestinal-GİS, Kanbeyin engeli-KBE ve renal tubüler dahil) aynıdır. Transselüler difüzyon lipofilite, iyonizasyon (polarite) ve ilaç molekül kitlesi olmak üzere üç faktöre bağlıdır. Lipofilite ilacın lipid fazı (n-oktanol) ile aköz fazı (su) arasındaki partisyonu ile ölçülür. N-oktanol/ su oranı partiyon katsayısı (P) olarak ifade edilir ve logaritmik değer ($\log P$) şeklinde ifade edilir. Yüksek lipofilik olan bir ilaç yüksek pozitif değere sahiptir ve bunun tersi de geçerlidir. Örneğin yüksek lipofilik özelliği olan felodipin için $\log P = 4.8$; düşük lipofilik özelliği olan famotidin için $\log P = 0.4$ 'dir. İlaçlar zayıf asit veya zayıf baz oldukları için partiyon katsayısının özgün pH değerinde verilmesi daha yararlı olur. Belli bir pH değerinde verilen partiyon katsayısına distribüsyon katsayısı (D) denir. Genelde $\log D$ değeri $\log P$ değerinden küçüktür. Bu durum iyonize olan yapının, parsiyel iyonize olan bir ilaç için lipid fazına dağılmadığını gösterir.

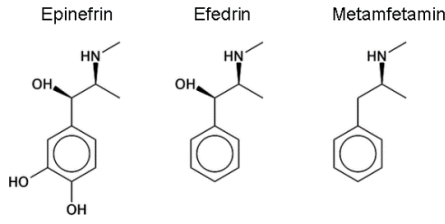
Ayrıca ilacı noniyonize olan yapıdan daha az lipofilik kılmaktadır. Asidik ilaçların (ibuprofen, valproik asit, furosemid gibi) log D değeri asidik pH ortamında bazik pH'dan daha yüksektir. Bu durum asidik ilaçların asidik ortamda daha az iyonize olduğunu belirtir. Buna karşı bazik ilaçların (atenolol, ondansteron gibi) log D değeri asidik pH ortamında iyonizasyona bağlı olarak daha düşüktür. Transselüler geçişi etkileyen diğer bir faktör ise ilacın moleküler ağırlığıdır. Ancak moleküler ağırlığı 400 Da'nın altında ise difüzyonu fazla etkilemez. Moleküler ağırlığı 500 Da'nın üzerinde olan, polar ve düşük lipofilik özellik gösteren ilaçlarda hücre zarından geçiş oldukça zayıftır.

ii. *Paraselüler aköz difüzyon: gözenekten sızma:* Hücreler arası sıkı bağlantı yerleri negatif yüklüdür. Bu nedenle pozitif yüklü moleküller daha kolay geçebilir. Farklı dokularda, hücrelerin yapışması farklı olduğundan, paraselüler difüzyon dokudan dokuya değişiklik gösterir. Bağırsak ve deri gibi dokularda hücreler arası bağlantılar sıkı olduğundan, paraselüler difüzyon bu dokular için çok önemli değildir. Ancak bağırsağın farklı bölgelerinde farklı çaplarda gözenekler yer almaktadır. Jejunumda bulunan gözeneklerin çapı 7.5 \AA (7.5×10^{-7}) iken ileumda 3.5 \AA 'dır. Bu farklılık jejunumun emilimdeki önemini belirtmektedir. Difüzyon moleküler ağırlığı 100 Da'dan büyük olan ilaçlar ve iyonlar için söz konusudur. Bu yöntemin ilaç taşınmasında fazla önemi yoktur.

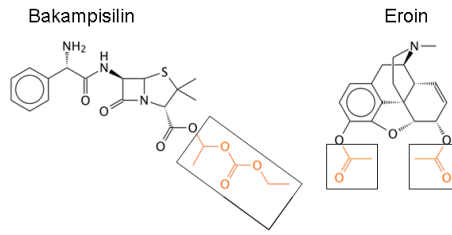
Daha önce atenolol (MA:266 Da) ve terbütalin (MA:180 Da) gibi ilaçların emilimi bu yoldan düşünülse de, günümüzde moleküler ağırlıkların bu yoldan emilimi olanaksız kıldığı bilinmektedir. Aminoglikozidler yüksek moleküler ağırlığa (450->1000 Da) ve polar yapıya sahip olduklarından bağırsaktan emilimleri yetersizdir ve bu nedenle parenteral verilmelidir. Nazal mukozada hücreler arası bağlantı daha esnek olup moleküler ağırlıkları küçük (MA=1000 Da) ve polar olmayan ilaçların (fentanil, pentazosin gibi) emilimi yüksek düzeyde gerçekleşir. Ancak morfin gibi polar ilaçların emilimi düşük düzeydedir (%10). Kabuklu deniz ürünlerinden elde edilen kitosan, hücreler arası bağlantıyı genişleterek çoğu ilacın (peptid yapıları dahil) nazal emilimini artırır. Diğer yandan damar endotel hücreleri arasındaki bağlantılar kan-beyin engeli (KBE), plasenta, retina ve testis hariç olmak üzere esnektir. Yüksek molekül ağırlığına sahip ilaçlar (aminoglikozidler dahil), peptid ve polipeptidler buradan kolayca geçebilirler. Böbrek glomerülleri için de aynı konu söz konusudur. Buna göre 5000 Da gibi yüksek moleküler ağırlığına sahip olan ilaçlar (insülin gibi) böbrek glomerüller zarından geçebilirler. Pasif difüzyonu etkileyen dört özellik vardır:

a. *Lipofilisite:* ilacın zarın her iki tarafındaki yağda çözünürlüğüne bağlı partisionudur. Lipofilik ilaçlar daha kolay difüze olur.

b. *Polarite:* ana moleküllerden polar grupların (OH^- , O^- , NH_3) klirensi hücre zarından geçişini artırır. Efedrin ve metamfetamin yapısal olarak epinefrine benzeyen, etkilerini primer olarak hücre içinde gösteren ilaçlardır. Epinefrin etkisini zar yüzeyindeki adrenerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir. Bu iki ilaçtan hidroksil grubunun klirensi dinamik ve kinetik değişikliklere yol açar. Böylece daha iyi emilirler ve beyine geçerler.



c. *Polar grupların örtünmesi*: ilaçların zardan geçişini kolaylaştırır. İlaçların polar veya iyonize bölümleri ayrılabilir hidrofobik yapılarla (genelde organik ester) örtülerek ön ilaç formuna dönüştürülür. Hücre içine geçtikten sonra bu gruplar enzimatik yollarla ayrılır ve ana ilaç ortaya çıkar.



Bakampisilin, ampisiline ester gurubu (kutu içine alınan yapı) eklenmesiyle ortaya çıkar. Oral yoldan alındığında, ester grubu bağırsak epitelinde esteraz enzimi ile ayrılır ve ana ilaç olan ampisilin ortaya çıkar. Eroin ise, morfindeki iki hidroksil grubuna iki asetil kökü eklenmesiyle oluşur. Ester grupları eroinin santral sinir sistemine dağılımını artırır ve esteraz enzimi ile uzaklaştırılarak morfini ortaya çıkarır.

d. *Moleküler ağırlık*: 100 Da'dan düşük moleküler ağırlıklı moleküller daha kolay bir şekilde transselüler difüzyona uğrar. Pirimidinler (urasil, timin) gibi ilaçlar hem aktif hem de pasif olarak emilir. Kolaylaştırılmış taşımanın ve difüzyonun rolü ilaç Cp artışı ile azalır ve yüksek dozlarda emilim, konsantrasyon ile orantılı olur.

Aktif ve kolaylaştırılmış taşıma: Enerji ve özel taşıyıcı gerektiren mekanizmadır. Endositoz, pinositoz ve fagositoz'u içerir. Hücreler molekülleri endositoz ile içeriye alırlar. Seçici olan endositoza ise reseptör aracılı endositoz denir. Pinositoz (içmek) sıvı küçük molekül ve iyonların hücre içine alınmasıdır. Daha sonra hücre içinde, moleküller, veziküller içinde toplanır ve lizozomlara iletilir. Pinositoz; küçük molekül ve iyonların hücre zarından oluşan ceplere alınıp, hücre içindeki veziküllere toplanmaları ve lizozomlar ile birleşmeleridir. Pinositoz olayı seçici değildir ve ATP tüketimi gerçekleşir. Fagositoz ise katı ve büyük moleküllerin hücre zarından oluşan ceplere alınıp hücre içinde parçalanmasıdır. Pinositoz gibi enerji tüketimi olurken moleküller sitoplazmada vezikül içinde toplanarak lizozom ile birleşir. Aktif taşıma olayı polar moleküller, glukoz, galaktoz, amino asit, demir, kalsiyum, sodyum, safra tuzları ve bazı vitaminler (B12 gibi) için geçerlidir. Bu mekanizmalar ile taşınan ilaçlara dopamin, metil-dopa, antimetabolitler (metotreksat, 5-fluorourosil), lityum ve iyot örnek olarak gösterilebilir. Aktif taşıma molekülleri lipoprotein yapılıdır, mukozal (luminal) yönden serozal (bazal) yöne, yoğunluğa karşı yer alır. Fakat bazı moleküller polarite, moleküler ağırlık ve yoğunluğa

göre hızlı şekilde emilir. Aktif taşımada iyonlar aynı yönde (Na^+ / glukozu hücre içine-simport) veya ters yönde (Na^+ hücre içine / Ca^{+2} hücre dışına- antiport) taşınabilir. Endositoz reseptör aracılığıyla da olur. Substrat (LDL, demir gibi) reseptöre bağlandıktan sonra hücre zarında bir girinti olur, adaptin reseptöre bağlanır ve klatrinin bağlanmasını sağlar, fagozitozis için uygun hale gelir (opsonizasyon). Vezikül şeklinde hücre zarından koparak hücre içine alınır. Klatrin ayrıldıktan sonra veziküller endozom ile birleşir ve içerikleri endozom içine boşalır. Buradaki asidik ortam reseptör ile substratın ayrılmasına neden olur. Daha sonra reseptör tekrar hücre zarına geri döner. Bir reseptörün zar- endozom- zar döngüsü on dakika içinde tamamlanır. Endozomlar lizozomlarla birleşir ve içerikleri lizozomal litik enzimler tarafından lizis işlemlerine tabi tutulur.

Moleküllerin içeri alınması gibi bazı hücre tiplerinde depoladıkları moleküllerin dışarıya atımı da gerçekleşir. Örneğin sinir uçlarında nörotransmitter maddeler veziküllerde depolandıktan sonra presinaptik ucla birleşerek içeriklerini sinaptik boşluğa ekzositoz ile salıverirler. Salıverilen nörotransmitter maddeler daha sonra presinaptik uca tekrar geri alınırlar. Geri alınımında presinaptik ucun zarı ile birleşmiş ve nörotransmitter maddeleri içeren veziküler yapılar oluşur. Bunlar daha sonra zardan koparak endositoz ile presinaptik uca geri dönerler. Öte yandan demir ve vitamin B12 endositoz ile bağırsaktan emilir.

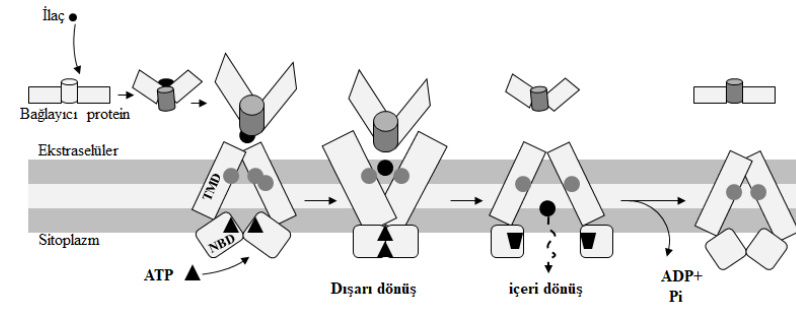
Kolaylaştırılmış taşıma kriterleri: Taşıyıcı molekül ile olan ilaç hareketi, difüzyona göre farklılıklar gösterir:

1. Sayıları ve kapasiteleri sınırlıdır: Belli bir dokuda ve belli yerlerde sınırlı sayıda bulunurlar. İlaç yoğunluğu yüksek olduğunda sature olabilirler. Bağırsak mukozasında taşıyıcı molekül sayısı sınırlıdır ve taşıma oranı Michaelis-Menten kinetiği ile gösterilir.

Konsantrasyon düşük olduğunda $K_M > C$:

$$\text{Emilim oranı} = \frac{V_{max} \times [C]}{K_M} = K \times [C]$$

Bu durumda yeterli serbest taşıyıcı molekül vardır. Dolayısıyla ilaç sabit oranda taşınır. Öte yandan, konsantrasyon arttıkça serbest taşıyıcı sayısı azalır ve taşınan molekül sayısı azalır. Plato durumu taşıyıcıların doymasını gösterir (Şekil 4).



Şekil 4. İçe dönük alınımla (up-take) pompaları ile hücre içine ilaç taşınması.

Anyon taşıyıcı polipeptid (OATP), organik anyon taşıyıcı (OAT), organik katyon taşıyıcı (OCT) ve peptid taşıyıcı (PEPT) gibi bilinen çok sayıda SLC taşıyıcıları bilinmektedir. Bu taşıyıcılar ilaç emilimi, dağılımı ve atılmalarında yer alırlar. Bazı özgün taşıyıcıların buldukları dokular, substratları ve inhibitörleri Tablo 1'de verilmiştir.

İlaçlar zardan değil taşıyıcı proteinlerle pompalara sunulur. İlaç pompaya bağlandıktan sonra iki ATP NBD domainine bağlanır. ATP'lerden birisi pompanın konformasyon değişikliği için diğeri ise ilacı hücre içine atmak/alınmak için kullanılır. Konformasyon değişikliği pompanın hücre içine doğru açılmasını sağlar ve böylece ilaç hücre içine alınır. Bu taşıyıcılar ilaçları konsantrasyon gradyentine göre taşırlar fakat normal pasif difüzyondan daha yüksek bir kapasite ile çalışırlar.

Tablo 1. Alınım taşıyıcılarının buldukları dokular, substratları ve inhibitörleri

Taşıyıcı	Bulunduğu Yer	Substrat	İnhibitör
<i>OATP1A2</i>	AS: Beyin ve Bağırsak	Atenolol, Asebutolol, Digoksin, Feksofenadin, Glibenklamid, L-Tiroksin, Metotreksat, Saquinavir, Seliprolol, Sotalol, Siprofloksasin, Talinolol, Topoksid, Pravastatin, Pitavastatin	Meyve (Elma ve Greyfurt)
<i>OATP1B1</i>	BS: Karaciğer	Atorvastatin, Pravastatin, Olmesartan, Valsartan	Siklosporin, Rifampin
<i>OATP1B3</i>	BS: Karaciğer	Atorvastatin, Pravastatin, Olmesartan, Valsartan	
<i>OATP2B1</i>	BS: Karaciğer AS:Bağırsak	Atorvastatin, Benzilpenisilin, Pravastatin	
<i>OATP4C1</i>	BS: Böbrek	Digoksin	
<i>OCT1</i>	BS: Karaciğer	Metformin, Simetidin	Ritonavir, Simetidin
<i>OCT2</i>	BS: Böbrek	Metformin, Simetidin	Simetidin
<i>OAT1</i>	BS: Böbrek	Adefovir, Asiklovir, Furosemid, Sefalosporin	Probensid, Sefalosporin
<i>OAT3</i>	BS: Böbrek	Adefovir, Benzilpenisilin, H2-Blokerleri, Feksofenadin, Furosemid, Pravastatin, Olmasartan	NSAİ, Probensid, Simetidin, sefalosporin
<i>PEPT1</i>	AS: Bağırsak	Sefalosporin, Penisilin, Valasiklovir	Sefalosporin

ABC: ATP-binding cassette; SLC: Solute-linked carrier; OAT: Organic anion transporter; OCT: Organic cation transporter (elektrojenik); OCTN: Organic cation transporter (electroneutral); OATP: organic anion transporting polypeptide; MDR: Multidrug resistance; MRP: Multidrug resistance associated protein; BCRP:breast cancer resistance protein; PEPT: Peptid transporter; P-gp: permabilite glikoprotein; LRP: Lung resistance related protein; AS: Apikal (luminal), hücre zarın iç/ luminal yönüne olan; BS: Bazolateral taraf: Bazal/ lateral, epitel zarın dışa/kan dolaşımına bakan.

Konsantrasyon yüksek olduğunda $C_p > K_M$: Emilim oranı= V_{max} .

Plato, taşıma mekanizmasının doyduğunu gösterir ve taşımada kapasite sınırlıdır. Klinikte riboflavin, tiamin ve askorbik asit gibi ilaçların biyoyararlanımı doz artışı ile azalır. Belli bir doz üzerinde emilim miktarı dozdan bağımsız olarak sabit kalır. Bu nedenle bu ilaçlar yüksek dozda verilmesi gerektiğinde bölünmüş dozlar şeklinde verilmelidir. Özet olarak emilim oranı ile emilim bölgesindeki ilaç yoğunluğu ilişkisi pasif taşıma ile doğru orantılıdır. Oran doğru bir çizgi şeklinde olur. Kolaylaştırılmış taşımada ise düşük konsantrasyonda doğru orantılıyken, yüksek konsantrasyonda plato şeklini alır. Diğer yandan eğer taşıyıcı dışarıya akış (eflüks) tipinde ise, yüksek konsantrasyonda ilaç klirensi azalırken emilimi artar ve ilaç büyük oranda sistemik dolaşıma geçer. Taşıyıcıların aktivitesi besin, çevresel etkenler ve diğer ilaçlarla değişir. Eğer iki ilaç aynı taşıyıcı için yarışıyor veya biri taşıyıcıyı inhibe ediyorsa taşıyıcının kapasitesi azalır veya inhibe olur. Taşıyıcılar biyolojik yapıya sahip olduklarından genetik kontrol altında olup popülasyon içinde veya farklı ırklar arasında değişiklik gösterirler.

2. Taşıyıcılar seçicidir: Sadece belli yapısal özelliği olan ilaçları taşırlar. Amino asitlerin L-izomerlerinin taşınımı daha fazladır. Heksoz taşıma sistemi özel moleküler konfigürasyon gerektirir; glukozu taşıırken diğer altı karbon yapılı bileşiklerini taşımazlar. Ayrıca taşıyıcılar ortak olabilir yani safra asitleri ve pirimidinler aynı taşıyıcı sistem ile emilirler. Pirimidin taşıyıcı moleküllerin 5-fluorourasil emiliminde de rolü vardır. Metildopa ve L-dopa amino asit taşıyıcıları tarafından taşınırlar. L-penisilamin amino asit taşıyıcı tarafından taşınırken, emilimi siyanür ve bazı amino asitler tarafından azalır. Azotlu hardal yapılı ilaçlar ve serin/ treonin türevleri amino asit taşıyıcı mekanizmalar ile emilir.

3. Taşıyıcı sistem sodyum florür, siyanür ve dinitrofenol ile inhibe olur.

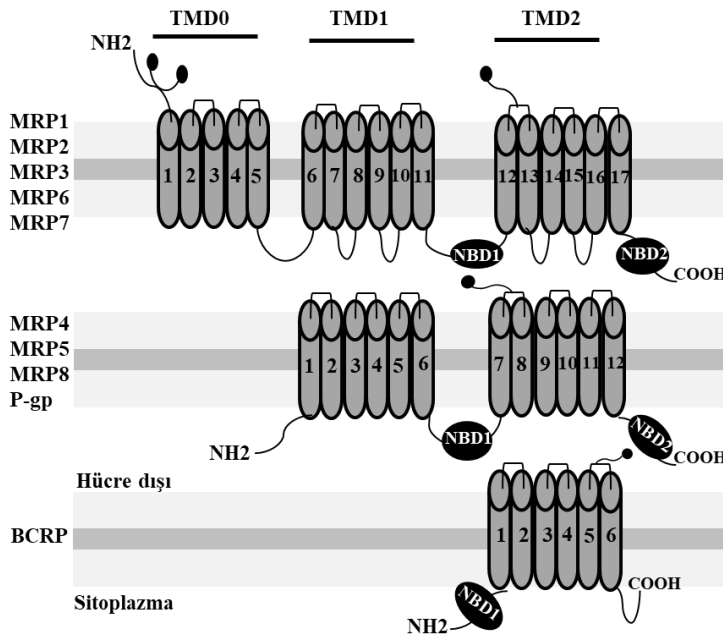
Urasil ve timin gibi ilaçlar hem aktif hem de pasif mekanizmalarla taşınır. Kolaylaştırılmış taşıyıcı mekanizmanın taşımadaki önemi ilaç yoğunluğu ile azalırken çok yüksek dozlarda kaybolur.

Taşıyıcılar aracılığıyla olan işlemler: Günümüzde 800 farklı ilaç taşıyıcı proteini bilinmektedir. Aralarında genellikle iki gruba ayrılırlar:

1. Çözünen bağımlı taşıyıcı SLC (solute-linked carrier)
2. Enerji gereksinimi olan ABC (ATP-binding cassette)

Ayrıca hücre içine veya dışına olan taşıma yönüne göre de influks/içeri (OAT, OCT) ve eflüks/dışarı (ABCler-MDR1/2:P-gp, MRP, BCRP) olarak da iki gruptan söz edilebilir. SLC'lerin çoğu eflüks şeklindeyken OATPs, OATs, OCTs, ve OCTNs influks pompalarıdır.

İçeri alma taşıyıcılar, SLC : Ana alım taşıyıcılar SLC süper familyasına aittir. Buldukları apikal veya bazal yerlerine göre ilacı hücre içine veya dışına atarlar. Yapılarında iki transmembran domain (TMD) ve iki nükleotid bağlayıcı domain (NBD) içerir (Şekil 5).



Şekil 5. Bazı ABC süper familyasında yer alan eflüks taşıyıcılarının transmembran domainlerinin topolojik şeması. * P-gp de 1. ve 2. sarmal arasında üç tane glikolizasyon yeri bulunmaktadır.

Genel olarak organik anyonlar (digoksin, pravastatin, furosemid gibi) OATP ve OAT ile taşınırlar. OAT1 ve OAT3 böbrek için önemlidir ve ilaçların kandan böbrek tübüllerine olan taşımalarını kolaylaştırırlar. OATP'ler ise bağırsak (emilim) ve hepatositlerde (metabolizma) rol alır.

Organik katyonlar (metformin, sispilin, prokainamid, simetidin gibi) OCT familyası (OCT1, OCT2) ile taşırlar. OCT1 karaciğerde ilaçları kandan hepatositlere taşıırken, OCT2 böbreklerde ilaçları kandan tübüller içine taşır. İlaç taşıyıcılarının olduğu etkileşimlerde besinsel maddeler de önemlidir.

Greyfurt (bergamottin, psoralan, narenjin) ve portakal (hepseridin) kabukları, içermiş oldukları etken maddeler ile taşıyıcılarla etkileşime girmektedir. CYP3A4'ü inhibe eder. P-gp üzerinde aktivasyon, inhibisyon ve etkisizlik gibi veriler kaydedilmiştir. Bu nedenle greyfurt; yalnız CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların (imitanib) biyoyararlanımlarını artırır. Bu durum polar olmayanlarda (atenolol, siprolol, siprofloksasin, feksofenadin), lipofilik olanlardan (asebutolol) daha belirgindir. Bunun yanında greyfurt, renal yolla atılan ilaçların (metotreksat ve sotalol) biyoyararlanımlarını da azaltır.

ATP-bağlanım kaset proteinleri (ATP-binding cassette, ABC): ABC proteinleri taşıyıcı rolü olanlar ve olmayanlar olarak iki kategoriye ayrılır. İnsanda taşıyıcı olmayanlardan sülfünil üre reseptörü SUR1 (ABCC8) K⁺ kanalını regüle eder. Fizyolojik olarak konjügasyon reaksiyonlarında ve hastalıklarda önem taşırlar (Tablo 2). Mutasyonu sonucunda bebeklerde PHHI (persistent hyperinsulinemic hipoglisemisi) veya CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) hastalıkları oluşabilir. ABCC7 ise klorür kanalını regüle eder ve mutasyonu kistik fibrozise neden olur. MSH2/6, DNA onarımında rol oynar.

On sekiz tane taşıyıcı ABC bilinmektedir. Bunlar ATP'ye bağlanıp ATP hidrolizi sonucu ortaya çıkan enerjiyi kullanarak hem hücre içine hem de hücre dışına yönelik olarak çalışırlar. Ancak bunlardan 3 grup ilaç kinetiğinde önem taşımaktadır:

Tablo 2. Bazı ABC proteinlerinin fizyolojik önemleri ve mutasyonlarına bağlı hastalıklar

Taşıyıcı	Fizyolojik işlev önemi	Mutasyona bağlı hastalık
<i>ABCA1</i> ^a	Kolesterol	Tangier hastalığı: HDL eksikliği
<i>TAP (ABCB2/3)</i> ^b	Peptid	Wegener's granülomatoz: granülomatoz + polianjit
<i>ABCA4</i> ^c	Retinal	Stargardt hastalığı: maküler distrofi
<i>ABCC2</i> ^d	GSH konjügat	Dubin-Johnson sendromu: serum bilirübin artışı polimerize epinefrin metabolitine bağlı siyah KC
<i>ABCB11</i>	Safra tuzu taşınması	İntrahepatik kolestaz tip 2

^a:ABC: Antigen binding cassette; ^b TAP: Transporter associated with antigen processing. ; ^d MRP2;

^c ABCA4: retinal fotoreseptörde bulunan ABC taşıyıcısıdır.

- P-glikoprotein (P-gp, MDR1, ABCB1)
- MDR ilişkili protein (MRP1, ABCC1)
- Meme kanseri direnç proteini ABCG2 (BCRP, ABCP ve MXR).

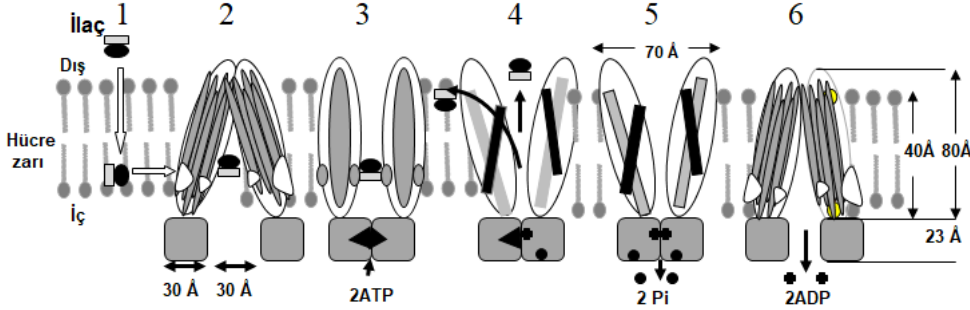
P-gp ve ABCG2 ana ilaç ile konjuge metabolitlerin atılımını sağlarken; MRP1 konjuge ve non-konjuge metabolitleri ile glutatyonun atılımını sağlar. ABCA1; kolesterol ve fosfolipidlerin apolipoproteine geçişlerinde rol oynar ve HDL sentezini sağlar. Bu nedenle mutasyonu HDL eksikliğine yol açar. TAP; peptidleri sitozolden endoplazmik retikulumla aktarır. Mutasyonu ankilozan spondilit, insülin-dayalı diabet ve çölyak hastalığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca bir otoimmün hastalık olan Wegener's granulomatoz'a (nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve küçük/orta damarlarda immün vaskülit) neden olur. ABCA4; con/rod fotoreseptör hücrelerin disk zarında N-etilendien fosfatidil-etanolamin flippaz rolü vardır. Mutasyonu con/rod distrofisine neden olur. Dubin-Johnson sendromu otozomal resesif bir hastalıktır. MRP2 bozukluğuna bağlı olarak hepatositler bilirubin kojügatlarını safraya atamazlar. Karaciğer enzimleri (ALT, AST) artmaksızın serumda konjuge bilirubin artışı ile karakterizedir.

Temel yapı olarak NBD ve altı bölümlü TMD'den oluşurlar. Bu pompaların topolojik yapıları Şekil 6' da verilmiştir. İşlevsel ünite homodimer veya heterodimer ünite şeklinde iki NBD-TMD'nin bir araya gelmesi ile pompa görevini yapabilir. Çok sayıda ve farklı yapılarda olan ilaçlar aynı pompanın substratı olabilirler.

ABC pompalarının işleyişi diğer efluks taşıyıcılardan farklıdır. Bunlar içlerinde transmembran hidrofilik yolaktan polar molekülleri dışarı atarlar. ABC pompaları ise 'vakum süpürücü/aktivitesi' ve 'flippaz modeli' ile işlevlerini gerçekleştirirler. Vakum aktivitesi; lipofilik ilaçlar hücre zarının içine girdikten sonra zar içinden transmembranda yer alan aralıktan pompa içine alınırlar ve dışarıya atılırlar. Lipid partiyon katsayısı yüksek ilaçlar daha fazla hücre zarına girerler ve pompa substratı olurlar. Flippaz modelinde ise ilaç pompanın sitoplazmaya gömülen kısmındaki deliğe yerleşir ve oradan zarın dış kısmına doğru yer değiştirir. ATP'nin hidrolizi ilaç efluksu ve konformasyon değişikliği için gereken enerjiyi sağlar. Genelde bir molekülün efluksu için iki ATP hidrolize olur. ATP'lerden biri ilacın yapısal değişikliği ve dışarı klirensi için, diğeri ise pompanın bazal yapıya tekrar geri dönmesi için kullanılır. Aynı anda bulunmadıklarında ATP'lerin ardışık olarak bağlanmaları ile ilgili farklı görüşler vardır. Dikkat edilmesi gereken bir nokta ise ATP'lerin substratlarının çok sayıda olması ve bunların örtüşmesidir. Bu özellik bazı taşıyıcıların yapılarına göre belli substrata olan afinitelerinin yüksek olması veya farklı doku ve organlardaki düzeylerine bağlı olabilir.

MDR1: P-Glikoprotein (P-gp): ABC taşıyıcı grubun prototipidir. Taşıyıcı moleküllerden en fazla araştırılan pompa olmasına rağmen yapısı ve işlevi hakkında hala çelişkili bilgilere rastlamaktadır. 300-4000 Da molekül ağırlığına sahip molekülleri taşıyan, hastalık ve farmakokinetikte önemli rolü olan P-gp topolojisi Şekil 6' da verilmiştir.

Katyonik ilaç metabolitlerini atarlar. Fizyolojik olarak steroid hormonları (Beta-estradiol), glukokortikoidler, aldosteron, lipid, fosfolipidler (fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin, sfingomiyelin), glikosifingolipid (glikosil seramid, galaktosilseramid, laktosil seramid) platelet aktive edici faktör, peptid ve sitokinler de P-gp substratlarıdır. Hastalıklarda da P-gp önemli rol oynar.



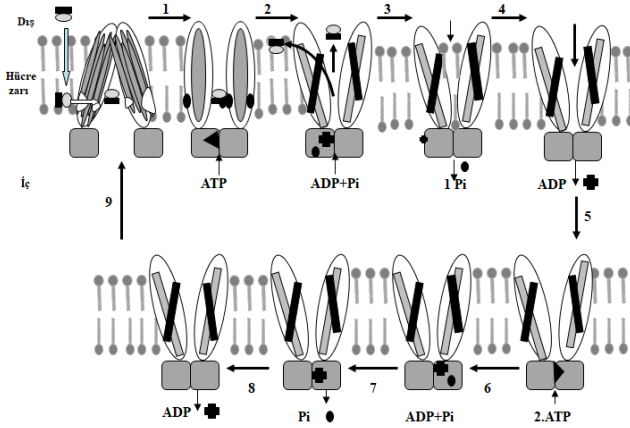
Şekil 6. İki ATP ile aktive olan P-gp pompası ve ilaç efluks aşamaları. ATP: Adenosin trifosfat, ADP: Adenosin difosfat, Pi: ortofosfat. 1. İlaç molekülünün hücre zarına girmesi ve P-gp tarafından alınması: Lipofilik ilaç hücre zarına geçip zarın sitoplazmik tarafına yakın olan kısımdan pompa tarafından alınır. 2. İlacın pompanın transmembran domain (TDM) tarafından alınması ve sitoplazmik tarafına yakın olan yüksek afiniteli bağlanma yerine yerleşmesi: ATP'nin NBD'ye bağlanmasını kolaylaştırır. Pompanın iki nükleotid bağlanma domainini (NBD) hala ayırıldıkları bir durumda gösterilmektedir. 3. İki ATP molekülünün pompaya olan afinitesi artar (aktivasyon enerjisi azalır), iki NBD domaini dimerize olur ve bir araya gelir: ATP'ler ara yüzde sıkıca tutulurlar. 4. ATP'lerden birisinin hidrolizi ve NBD'nin dimerizasyonu TDM yapısal değişikliğe yol açarak ilacın yüksek afinite bölgesinden pompanın ekstraselüler tarafa yakın bulunan düşük afiniteli bölgeye kaydırılmasını ve dışarıya klirensini sağlar. Ayrıca flippaz etkisiyle de substrat pompa tarafından zarın dış kısmına aktarılabilir. 5. İkinci ATP'nin hidrolizi ve iki fosfatın salıverilmesi. 6. İki ADP molekülünün ayrılması ve NBD'nin iki domaininin ayrılması: Daha sonra pompa bazal yapısına dönecektir.

Kan-beyin engeli, P-gp endotellerin luminal yüzeyinde bulunur. Sağlıklı insanlarda A β 'nin beyinden kana klirensini sağlar ve böylece A β patojenik düzeye erişmez. Alzheimer hastalarında kan beyin engeli endotelinde bulunan P-gp'nin aktivitesi azalır ve amiloid- β -peptid (A β) beyinden dışarı (kan içine) atılmaz veya çok az atılır. A β beyin'de birikerek hastalığa yola açar Ayrıca kanser kemoterapisinde oluşan dirençte de önemlidir.

Yapısal olarak iki transmembran domain (TMD) ve iki nükleopeptid bağlayıcı domaininden (NBD) oluşur. TMD, üç ekstraselüler halka içeren altı bölütle oluşur. İlginç olan N ve C terminallerin sitoplazmik tarafta bulunmasıdır. NBD ise C terminalde yer alır. İşlevsel durumda dar kısmı sitoplazmaya yönelik bir huniye benzer. En geniş kısmı (ağız) 50 Å ve düşük afinite bölgesidir. Substrata bağlanan orta kısmı 9-25 Å genişliğindedir ve yüksek afinite ile ilaç/substrat bağlanma yeridir. Birden fazla işlevsel özelliği ve substratlarını nasıl taşıdığı ile ilgili farklı teoriler ortaya atılmıştır.

P-gp iki ATP harcayarak ilacı yoğunluğa karşı hücre dışına taşır. P-gp katalitik evrede iki NBD'nin bir araya gelmesi ile ATP cepleri karşı karşıya olmak üzere bileşik molekül oluştururlar. Bu aşamada iki kavram ileri sürülmüştür: a. İki ATP aynı anda bağlanırlar ve ADP/Pi ayrılmadan önce ardışık olarak hidrolize olur (Şekil 7). b- NBD'ye ardışık olarak bağlanarak iki ATP kullanılır. Bir ATP, NBD'lerden birine sıkı bağlanır. İşlevi bittikten sonra ADP+Pi'ye hidrolize olur. Önce Pi daha sonra ADP, NBD'den

ayrılır. Ayrılma bittikten sonra ikinci ATP diğer NBD 'ye bağlanır ve ikinci ATP'nin hidroliz döngüsü başlar.



Şekil 7. Ardışık iki ATP bağlanması, hidrolizi ve P-gp pompasının aktivasyonu. İlacın zara girişi, P-gp tarafından alınması ve kısaltmalar Şekil 6'da belirtilmiştir. 1. İlaç ve bir ATP molekülünün bağlanması pompanın aktivasyonunu başlatır fakat biri diğerinin bağlanmasını etkilemez. 2. ATP hidrolizi, TMD'nin konformasyon değişikliği ve ilaç molekülünün dışarıya klirensi (flippaz aktivite söz konusu ise translokasyonu). 3. Pi saliverilmesi. 4. ADP saliverilmesi. 5. Daha önce ATP'ye bağlanmayan NBD kısmına ikinci ATP'nin bağlanması. 6-8. ATP hidrolizi, Pi ve ADP saliverilmesi. 9. P-gp pompasının bazal yapı ve durumuna dönmesi.

İki ATP ile aktive olan P-gp pompası ve ilaç eflüks aşamaları. 1. ilacın hücre zarına girmesi ve P-gp tarafından alınması. 2: İlacın pompanın transmembran domainine (TMD) tarafından alınması ve sitoplazmik tarafa yakın olan yüksek afiniteli bağlanma yerine yerleşmesi. 3. Pompanın iki nükleotid bağlanma domaininin (NBD) birleşmesi ve iki ATP molekülünün bağlanması. 4. ATP'lerden birinin hidrolizi, TMD'in yapısal değişikliği ile ilacın yüksek afinite bölgesinden ekstraselüler tarafa yakın düşük afiniteli bölgeye kaydırılması ve dışarıya klirensi. 5. İkinci ATP'nin hidrolizi ve iki fosfatın saliverilmesi. 6. İki ADP molekülünün ve NBD'nin iki domaininin ayrılması. Daha sonra pompa bazal yapısına dönecektir.

P-gp aktivasyonunda bağlanma yerleri bilinmektedir. Bunlardan bağlanma yerlerinden H sitoplazmaya yakın zar içinde bulunurken, R (rhodamin) iki ucu iki NBD domaininde ve orta kısmı TMD'nin sitoplazmaya gömülen kısmı içinde olarak bilinmektedir. P-gp'nin TMD'nin 1. ve 2 bölümleri arasında üç tane glikolizasyon yeri bulunmaktadır. Karaciğer (kanaliküler), böbrek (proksimal tubülüs, böbrek üstü bezi), bağırsak (kolon ve ince bağırsak), testis, plasenta, pankreatik kanallar ve kan-beyin engeli ve testis gibi farklı doku ve hücre kompartmanlarında bulunur. Endojen ve ekzojen, ilaçlar dahil, maddelerin hücre dışına klirensinde salıcı işlevi vardır (Tablo 3).

MRP1 (ABCC1): Topolojik olarak P-gp ile bir benzerlik söz konusudur. MRP1'de ek olarak penta bölümlü bir domain yer alır. Ayrıca N terminal ekstraselülerdir ve bir ekstraselüler halkada iki tane oligosakkarid halkası taşır. İlaç bağlanma yeri iki bölümlü olarak düşünülmektedir. Sarmal 10/11 ve 16/17 substrat bağlanma yerleri, sarmal 6 glutatyon konjugatları olarak tespit edilmiştir. MRP1 P-gp'nin bağlandığı çoğu ilaçlara ek olarak hidrofobik, büyük molekülü ve negatif şarjlı glutatyon konjugatlarına sitoplazmik tarafa yakın yerden bağlanır.

Tablo 3. P-gp'nin substrat, inhibitör ve indükleyici ajanları.

Yeri	AS: Beyin, Karaciğer, Böbrek, Bağırsak, Plasenta, Testis
Substratlar	<i>A-Antikanser:</i> Vinka Alkaloidleri: Vinblastin, Vinkristin; Antrasiklinler: Daunorubisin, Doksorubisin; Taksanlar: Doseetaksel, Paklitaksel; Epipodofilotoksin: Etoposid, Teniposid; Kamptotesin: Topotekan, İrinotekan; Antrasin: Bisantren, Mitoksantron; <i>B-KVS İlaçları:</i> Amiodaron, Atorvastatin, Diltiazem, Digoksin, Kinidin, Losartan, Talinolol, Verapamil; <i>C-H2 Antagonistleri:</i> Ranitidin, Simetidin; <i>D-İmmüsupresifler:</i> Siklosporin, Takrolimus; <i>E-Proteaz İnhibitörleri:</i> İndinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir; <i>F-Antiemetikler:</i> Ondansetron; <i>G-Antihistamin:</i> Fexofenadin; <i>H-Analjezik:</i> Morfin; <i>İ-Tirozin Kinaz İnhibitörleri:</i> Dasatinib, Gaftinib, İmitanib; <i>J-Antiinflamatuvar/Antigut:</i> Kolşisin; <i>J-Diğer:</i> Saksagliptin, Ranolazin
İnhibitörler	1. Kuşak: Amiodaron, Azithromycin, Diltiazem, Dronedaron, Eritromisin, Felodipin, İtrakonazol, Kaptopril, Karvedilol, Ketokonazol, Klaritromisin, Kinidin, Konivaptan, Lopinavir, Nelfinavir, Quersetin, Ranolazin, Rezerpin, Ritonavir, Saquinavir, Siklosporin A, Takrolimus, Verapamil; 2. Kuşak: Valspodar; 3. Kuşak: Elakridar
İndükleyici Ajanlar	Avasimib, Fenitoin, Karbamazepin, Rifampin, Tipranavir/Ritonavir, Sarı Kantaron (St. John's Wort)

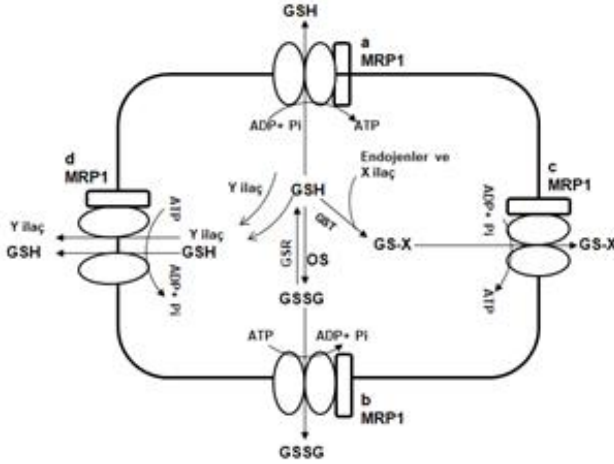
MRP1 karaciğer, akciğer, böbrek toplayıcı tubüleri ve bağırsak mukozasında yer alır. Bunun yanında prostat, kemik iliği, kök hücre, orofaringeal bölge, beyin/BOS, testis ve eritrositlerde de bulunur. Eritrosit MRP1 bazolateral tarafta yer alır ve koruyucu bir işlevi vardır. Ayrıca, bazı P-gp substratlarına ek olarak konjugatlar, toksinler ve pestisitler de MRP1 substratları olarak bilinmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. MRP 1'in bulunduğu yerler, substrat ve inhibitörleri.

Bulunma Yeri	Substratları	İnhibitörleri
Bazolateral:	Antikanser: Sisplatin, Okzaliplatin	-Stilbenler,
-Karaciğer	Metalloid: Arsenat, Antimon	-TİT,
-Akciğer	Peptid: Glutasyon (GSH, GSSG)	-Etoposid,
-Prostat	Glutasyon Konjugatları: LTC4, D4, E4, Prostaglandin A2, Hidroksinonenal,	-MK571*
-Kemik İliği	Aflatoksin B1, Epoksid, Melfalan, Siklofosamid, Doksorubisin	
-Kök Hücre	Sülfat Konjugatları: Estron-3-Sülfat, Dehidroepiandrosteron-3-Sülfat, Taurin	
-Böbrek (Toplayıcı tubülüs)	Glukronid Konjugatları: Glukronozilbilirubin, Estradiol-17β -D-Glukronid, Etoposid	
-Orofaringeal	Toksinler: Aflatoksin B1	
-Bağırsak	Pestisitler: Fenitroton, Metoksiklor	
-Mukozası	Folat: Folik Asid, Lökovorin	
-Beyin/BOS	Doğal Ürünler: Kurkumin	
-Testis		
-Eritrosit		

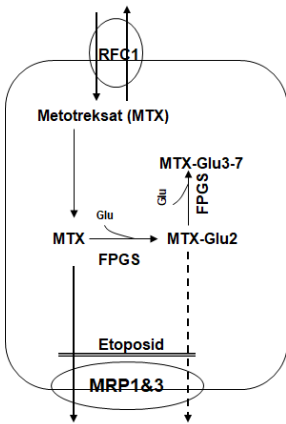
*Lökotrien antagonistidir; TİT: Trisiklik izokzasol türevleri.

MRP1 ilaç ve diğer substratları farklı şekillerde, glutasyon bağımlı (okside ve redükte şeklinde) ve glutatyondan bağımsız olarak taşıyabilirler. MRP1 glutasyon homeostazında merkezi rol üstlenir. MRP1, GSH konjugatı olan pro-inflamatuar sistein lökotrien C4 (LTC4) ve pro-oksidan glutasyon disülfiti (GSSG) hücre dışına taşır. Vinkristin ve metoksantron (antrasin türevi antineoplastik) yalnız GSH ile taşınırken, bu ilaçlar aynı anda GSH taşınmasını (ko-transport) da artırırlar (Şekil 8).



Şekil 8. Glutasyon (GS)-MRP1 ilişkisi. Hem redükte (GSH) hem de okside olan GS (GSSG) MRP tarafından eflüks olur (sırasıyla aMRP1 ve bMRP1). Bazı ilaçlar (X) GSH ile konjuge (GS-X) olduktan sonra MRP1 substratı olur ve dışarıya atılır (cMRP1). Organik anyonlar gibi diğer ilaçların (Y) eflüksü için konjugasyon gerekmez. GSH ile beraber birlikte MRP1 substratı olarak eflüks olur (dMRP1). Her iki durumda GS sentezi gerekmektedir. GSR: Glutasyon redüktaz. GST: Glutasyon transferaz.

Öte yandan estron sülfat ve nitrozaminlerinde GSH varlığında taşınmaları artar. Fakat bunlar GSH taşınmasını artırmazlar (vinkristin ve nitrozaminlerin tersine). MRP, hastalıklar ve tedavilerinde önem taşımaktadır. Küçük hücreli ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat kanseri ve nöroblastomada eksprese olur ve tedaviye olan dirence neden olurlar. MRP1 polifenol resveratrol türevleri, stilbenler tarafından farklı derecelerde inhibe olur. MRP1 metotreksat ve östradiol-17 β gibi inorganik molekülleri glutatyondan bağımsız olarak taşıyabilir. Ancak MRP1 metotreksatı dışarı atarken metotreksatın glutamat ile olan konjugatını çok az atabilir veya hiç atmaz (Şekil 9).



Şekil 9. Metotreksat (MTX) ve glutamat (Glu) ile olan konjugatının hücre içindeki kinetiği. RFC1: reduced folate carrier 1; FPGS: folilpoli- γ -glutamat sentaz.

Buna göre metotreksat-glutamat konjugatının kullanımı daha fazla hücre içi metotreksatın tutulması, düzeyinin artırılması ve direncin azalmasını sağlar. Oligomerizasyon ve hidroksil kök arttıkça inhibitör etki artar (Trimer>dimer>monomer). Buna göre resveratrolun (monomer) inhibitör etkisi az iken (>%50), α -viniferin belirgin derecede MRP1'i inhibe ettiği kaydedilmiştir.

MRP2: kanaliküler multispesifik organik anyon taşıyıcı 1 (cMOAT) olarak da bilinir. Bağırsakta duodenum, jejunum, ileum, kolon, akciğer, beyin ve testiste tespit edilmemiştir. Böbrek tubülüsünde, negatif yüklü anyon yapılı bileşikler bazolateral zarda bulunan OAT1 aracılığı ile kandan tubülüs hücresi içine geçerler. Daha sonra apikal tarafta bulunan MRP2 aracılığı ile tubülüs lümenine atılırlar. Ancak MRP2 mutasyona uğramış veya inhibe olmuşsa bu bileşikler özellikle proksimal tubülüste birikirler. Mitokondriyal DNA sentezini inhibe ederlerse iatrojenik Fankoni sendromuna neden olurlar (adefovir, sidovir).

MRP3: yapısal olarak MRP1 ve MRP2'ye benzerlik gösterir. Kolestaz ile indüklenir.

MRP4: on iki transmembran bölüt ve bir glikolizasyon yeri içerir (Şekil 5). MRP4 glikolizasyonu klinikte önemlidir. Tam olarak glikolize olmayan veya glikolizasyonu bozulmuş/inhibe olmuş MRP4 daha fazla ovaryan kanser tedavisinde kullanılan ilaçların (sisplatin) hücre dışına klirensine neden olur. Trombositler içinde ADP sentezinde, depolanmasında ve salınımında rolü vardır. MRP4 bir tane glikolizasyon bölgesi taşır bu nedenle moleküler ağırlığı daha düşüktür ve hücre zarında daha kolay hareket edebilir.

MRP5: diğer MRP'lerin bulunduğu bazı dokuların yanı sıra MRP5 üretrada da bulunur. Ayrıca beyinde astrosit/piramidal hücrelerde yer alır. KBE'de kapiller endotelial lümenal/apikal tarafında da vardır. Yapısal olarak MRP4 benzeridir. sAMP, sGMP ve hiyaluronidaz'ı taşır. Lipopolisakkarit varlığında (MRP2'nin tersi), kolestaz ve iskemik kardiyomiyopatide artar. Bu MRP5 artışı bir savunma mekanizması olarak kabul görmektedir. İskelet kaslarda MRP5 inhibisyonu statinlerin neden olduğu miyopati ile bağlantılı olabilir.

BCRP (ABCG2): Altı bölümlü tek domainden oluşur, 'yarım taşıyıcı' olarak adlandırılır. NBD domaini N terminalinde yer alır (P-gp ve MRP1'in tersine). Tek glisilasyon bölgesi üçüncü ekstraselüler halkada bulunur. İşlevsel duruma gelmesi için dimerize olması gerektiği öne sürülmektedir. Toksikantlara karşı koruyucu bir rol üstlenmektedir. Hem ile etkileşir ve porfirinin birikimini engeller. Böylece hipoksik durumlarda hücrelerin canlı kalmalarını sağlar. Ayrıca bağırsaktan emilim, KBE ve plasentadan ilaç geçişinde rolü vardır. BCRP yüksek kapasiteli olmakla birlikte hem negatif hem de pozitif yüklü moleküllere bağlanan bir taşıyıcıdır. Anyonik konjugatların atılımını sağlar. Kemoterapötiklerin, karsinogenlerin ve riboflavinin süte salınmasında rol oynar. Glukronid ve sülfat konjugatlarını

enterositlerden bağırsak lümenine atar. BCRP'nin koruyucu bir rolü vardır, ilaç ve ksenobiyotiklerin süte geçmesi sağlar ve plasentada koruyucu rol üstlenir. BCRP verapamil, sisplatin ve taksol (P-gp substratı), floresan bileşik olan kalsein (MRP1 substratı) ve vinka/antrasiklinler gibi ilaçları taşımaz. Fakat imatinib ve gefitinib (hem P-gp hem de MRP1 substratı) gibi ilaçların atılımını sağlarlar. MRP2-6, BCRP ve BSEP taşıyıcıların moleküllerinin buldukları yer, substratları ve inhibitörleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. MRP, BCRP ve BSEP pompaların yeri, substratları ve inhibitörleri.

	Yeri	Substratı	İnhibitörü
<i>MRP2</i>	AS: Karaciğer, Böbrek, Bağırsak	Vinkristin, Pravastatin, İmesartan, İndinavir, Sulfasalazin, Glutasyon Konjugatları	Siklosporin, Probensid, Proteaz İnhibitörleri, Furosemid
<i>MRP3</i>	BS: Karaciğer, Bağırsak	Metotreksat, Glukronid	Etoposid
<i>MRP4</i>	AS: Böbrek, Beyin, Prostat, Testis, Over, Deri, Plasenta, Trombosit. BS: Karaciğer	Metotreksat, Adefovir, Topotekan	Dipridamol
<i>MRP5</i>	BS/AS: Uretra, Kaslar, Kalp, Endotel Hücreler, Plasenta, Koroid Pleksus (Sinsityotrofoblast), KBE	Metotreksat, Adefovir, Topotekan, 5-Fluorourasil, Rosuvastatin, Atorvastatin, Samp, Sgmp, Folat, Hyaluronan	Dipridamol, Sülfipirazon, Benzbromaron, Zaprinast
<i>BCRP</i>	AS: Beyin, Karaciğer, Bağırsak, Böbrek, Plasenta, Meme Doku Kanalikülleri	İrinotekan, Topotekan, Daunorubisin, İmatinib, Mitoksantron, Quinolonlar, Pitavastatin, Rosuvastatin, Sülfasalazin	Proton Pompa İnhibitörleri, Proteaz İnhibitörleri, Elakridar,
<i>BSEP</i>	AS. Karaciğer, Bağırsak, Böbrek, Plasenta Testis, Beyin (KBE, Koroid Pleksus), Böbrek	Safra Asitleri, Taurokolik Asid Pravastatin, Vinblastin, Tamoxifen	Siklosporin A, Troglitazon, Gliburid, Glibenklamid

BSEP (Bile salt export protein): Yapısal olarak 12 transmembran bölümden oluşur. Karaciğerde özellikle kanaliküllerin kolesterolden zengin olan apikal tarafında bulunur. Kolesterol, ABCG5/8 ile de atılır. Monovalan konjüge safra asitlerini kanaliküler içine salıverirler.

Mutasyon veya inhibisyonları hepatomegali, safra taşı, kalıtsal kolestatik bozukluk, ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 2'ye yol açar. Konjüge olmayan safra asitlerine zayıf afinitesi vardır. İlaç taşımada rolü pek olmasa da pravastatin gibi ilaçları da taşıyabilir. Kenodeoksikolik asid BSEP mRNA düzeyini artırır.

Monovalan safra tuzları, BSEP veya ABVB 11 tarafından atılır. Di-valanlar ise, endo- veya ksenobiyotiklerin anyonik konjugatları dışı gönderen pompa olan MRP2, ABCB2 ile atılırlar. MDR2, ABCB4, fosfatidil kolini atar. Bu fosfatidilkolinler safra tuzları ve kolesterol ile birlikte safrada tanecikler (misel) oluştururlar. Diğer çok önemli taşıyıcı moleküllerde glukoz taşıyıcısıdır. Farklı dokularda bulunan bu taşıyıcılar, buldukları doku özelliği ve işlevine göre ayrı kinetik özelliğe sahiptirler (Tablo 6).

Tablo 6. Glukoz taşıyıcıların dağılımı ve kinetik özellikleri.

Sodyum-bağımsız	Doku lokasyonu	Özellik	Afinite/işlev	K _m
GLUT-1	Kan, KBE, Kalp (az)	İnsülin-bağımsız	Kan/doku ve bazal taraftan taşımacılık	~
GLUT-2	Karaciğer, Pankreas, İnce bağırsak	İnsülin-bağımsız	Düşük/bazolateral taşıma, karaciğerden kana aktarım, karaciğer ve β-adacıkları sensör	10-15
GLUT-3	Beyin, Nöron, Sperm, Plasenta	İnsülin-bağımsız	Yüksek	<1
GLUT-4	İskelet kası, Adipoz doku, Kalp	İnsülin-bağımlı	Orta/insüline bağlı glukoz taşıma	3-5
GLUT-5	İnce bağırsak (Jejunum) epiteliyal, enterosit (luminal), Böbrek, Beyin, Sperm	İnsülin-bağımsız	Yüksek/Fruktoz taşıma.	~5
Sodyum-bağımlı				
SGLT1	a- Bağırsak epiteliyal enterosit (luminal) b- Nefron PKT	İnsülin-bağımsız ATP-Sodyum dayalı	Yüksek Yüksek/düşük kapasite (glukoz emilimi)	-
SGLT2	Böbrek (PKT)	İnsülin-bağımsız; ATP-Sodyum bağımlı	Düşük (glukoz reabsorpsiyonu)	-
SGLT3	Bağırsak, Testis, Uterus, Akciğer, Beyin, Tiroid	Glukoz sensörü	?	-
SGLT4	Bağırsak, Böbrek, Karaciğer, Beyin, Akciğer, Uterus, Pankreas	Mannoz, 1,5-anhidro D-glusitol, fruktoz, ve glukoz emilim	Düşük	-
SGLT5	Renal korteks	Glukoz ve galaktoz taşınması	?	-
SGLT6	Beyin, Böbrek, bağırsak	D-kiro-inozitol	Yüksek/Myoinozitol Düşük/glukoz	-

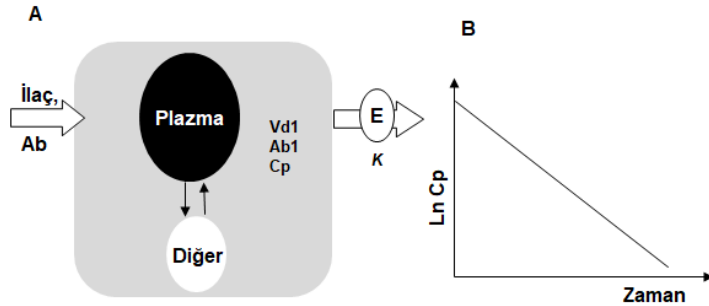
SGLT: Sodyum-glukoz linked transport (Sodyum-dayalı glukoz taşıyıcı); ?: Bilinmiyor; PKT: Proksimal konvül tübül; K_m (Michaelis-Menten sabitesi) değeri ile afinite ters orantılıdır.

Bu taşıyıcılar sodyuma bağlı olup (SGLT) olmadıklarına (GLUT) göre iki ayrı gruba ayrılır. Glukozun sentezlendiği karaciğerde ve glukoz düzeyini düzenleyen pankreasta taşıyıcıların (GLUT-2) substratlara

olan afinitesi dūřūktūr. İskelet kasında, glukoz, egzersiz durumunda dinlenme durumundan daha fazla kullanılır. Burada bulunan GLUT-4'ün afinitesi orta derecededir. Ancak glukozu fazla kullanan, fakat sentezleyemeyip dolařımdan alan beyindeki GLUT-3'ün afinitesi yūksektir

Kompartman (Bölüm) Kavramı: Kompartman homojen ilaç dağılımı gösteren bir grup dokuya işaret eden sanal bir kavramdır. Kompartman modelleri 1-3 arası değişir. Her modele göre doz/terapötik etki optimizasyonu hesaplanabilir. Bunlardan ilki her zaman plazma ve ilacın çok hızlı geçebildiği dokuları içeren ‘santral’ kompartmandır. Buradaki konsantrasyon plazma yoğunluğu (C_p) olarak kabul görmektedir. İlacın hangi modele tabii olduğu C_p -zaman ilişkisinden tahmin edilebilir.

Tek-kompartman modeli: Bu modelde vücut tek bir bölüm olarak düşünülür. İlaç, dolaşımın yanı sıra kalp, karaciğer, böbrek gibi iyi perfüze olan dokulara hızla geçer, dağılır. V_d (dağılım hacmi), Ab (vücuttaki ilaç miktarı) ve C_p (plazma konsantrasyonu) benzerdir. (Şekil 10A). Tek kompartman modelinde atılma genelde (her zaman olmayabilir) santral kompartmandan olur ve 1. Derece kinetiğine göre oluşur, mono-eksponansiyeldir. Herhangi bir işleyişin oranı vücuttaki ilaç yoğunluğu ile orantılıdır. Semi-logaritmik C_p -zaman ilişkisi düz çizgi şeklinde olur. İlacın dağılımı çok hızlı, ani bir şekilde olduğundan dağılım evresi görülmez (Şekil 10B). Bu nedenle burada homojen tek bir dağılım (V_d1), tek ilaç miktarı ($Ab1$) ve plazma yoğunluğuna (C_p) eşit tek bir ilaç düzeyi söz konusudur. Ab , modelde vücuttaki total ilaç miktar değişimidir.



Şekil 10. A: Tek kompartman modeli. B: Semi-logaritmik C_p -zaman ilişkisi

$\frac{dAb}{dt} = -K_e \cdot Ab$ = Girdi oranı-çıktı oranı

dt

$= -K_e \cdot Ab$ K_e : eliminasyon sabitesi (saat⁻¹) olup belli zaman diliminde atılan fraksiyondur.

Bu denklemin 0 \rightarrow sonsuza integrasyonu

$Ab = Ab_0 \cdot e^{-K_e t}$ $e^{-K_e t}$: vücutta kalan ilaç fraksiyonudur

Ab_0 ilk baştaki ilaç miktarı (Verilen total doz). Fonksiyonu bir azalma değeridir ve belli süre içinde 1’den sıfıra kadar düşebilir. Bu süre içinde Ab_0 başlangıç değerinden yok olma (0) düzeyine kadar düşer. K_e azalma hızını ifade eder; yüksek K_e kısa yarı ömür ve hızlı azalma anlamına gelir. Buna göre vücuttaki ilaç düzeyi verilikten belli süre sonra:

(t) sonra: $Ab = S.F.D. \cdot e^{-K_e t}$

S: ilaçların tuzlarla (sülfat, glukonat vb) ile birleşmiş hali. Değer 1 ise ilacın saf olduğunu gösterir.

F:Biyouyarlanımın ondalık değeridir.

D:Doz

Cp değeri dağılım hacmi (Vd) veya klirens (Kl) değerlerinden hesaplanabilir.

Vd kullanıldığında: Cp=Ab/Vd ve yukarıdaki denklemin her iki tarafını Vd'ye bölerek:

$$\frac{Ab}{Vd} = \frac{S \times F \times D}{Vd} \times e^{-kt}$$

$$Cp = \frac{S \times F \times D}{Vd} \times e^{-kt}$$

veya Cp= Cp0. e^{-Kt}

kullanıldığında:

$$Ab = \frac{S \times F \times D}{Klirens} \times (1 - e^{-kt})$$

Cp= Ab/Vd olduğu için:

$$Cp = \frac{S \times F \times D}{Vd \times K} \times (1 - e^{-kt})$$

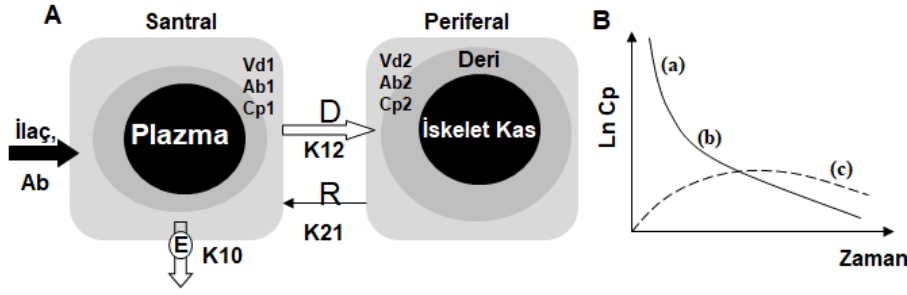
Klirens: Vd x Ke

$$Cp = \frac{S \times F \times D}{Klirens} \times (1 - e^{-kt})$$

İki kompartman modeli: Tek bölüm modeli basit olmasına rağmen, ilacın değişik dokularda zamana bağlı kinetiğini açıklamada yetersizdir. Buna karşın; kan akımı, ilacın permeabilitesi ve ilgili dokuya afinitesine göre çok bölümlü model öne sürülmüştür. Çok bölümlü modellerden biri iki kompartman modelidir. Teorik olarak vücut iki bölüme ayrılır (Şekil 11A): Birincisi santral olan kan ve iyice perfüze edilmiş organlar olan kalp, karaciğer, akciğer, böbrek ve endokrin organları içerir; ikincisi ise iskelet kası ve deri dokuları gibi daha az perfüze olan periferik bölümleri içerir. İlaç yoğunluğu i.v verildikten sonra, ilaç düzeyi düşüşü 2 fraksiyondan oluşan bir eğri gösterir: 1.si hızlı olur ve dağılımı yansıtır (hemen oluşan 1. (a veya-α) bölümünde dağılım ve erken 2. bölüme geçiş). Dağılım tamamlandığında, eğri görel olarak yavaş olan 2. (b-β) evresine geçer. Bu evre atılmayı yansıtır ve kısmen de 2. kompartmanda dağılım ve az da olsa periferden santral kompartmana yeniden dağılım olabilir. İlaç santral bölümden atılma ile kaybolur. Belli bir süre sonra her iki kompartman arasında denklik sağlandıktan sonra her iki bölüm 2. fraksiyonda paralel eğilime girerler (Şekil 11B) ve kinetik homojenite denkliği elde edilir.

Herhangi bir kompartmanda ilaç miktarı değişim oranı ilacın girdi ve çıktısı arasındaki farktır. Buna göre santral kompartmanda:

$$dA1/dt= [Ab+K21A21]-[K12A1+K10A1]$$

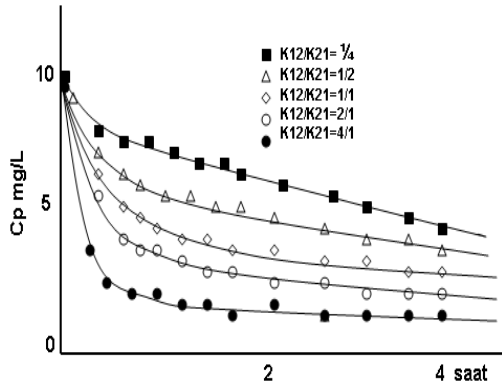


Şekil 11. İki kompartman kavramı. A: İlaç santral kompartmanda hızla dağılırken, periferel kompartmanda kayda değer bir ilaç miktarının dağılımı yavaşça gerçekleşir. D: dağılım, R: redistribüsyon. Bir ve iki sayıları sırasıyla santral ve periferel kompartmandaki parametrelere verilmiştir. Dağılım ve atılma yine 1. derece kinetiğe göre gerçekleşir. B: İ.V. verilişte Cp-zaman profili. Santral kompartmana dağılım o kadar hızlı ve ani olur ki buradaki dağılım Cp-zaman ilişkisine yansımaz. Ancak periferel kompartmana olan dağılım daha yavaş olup Cp-zaman ilişkisinde keskin bir düşüş olarak görülür (a- α) daha sonra yavaşlar ve atılma başlar (b veya β). Burada atılma özelliği çizginin eğimini saptar. (c) ise periferel kompartmana olan dağılım.

Periferel kompartmanda ise:

$$dA_2/dt = [K_{12}A_1] - [K_{21}A_2]$$

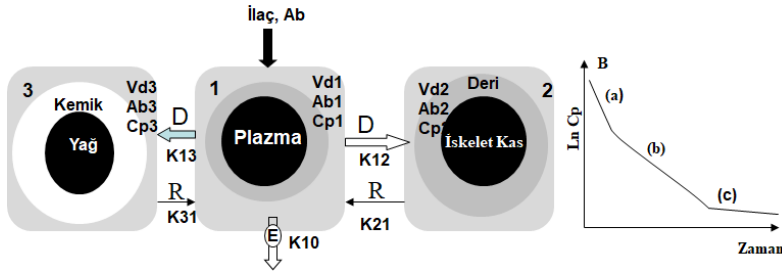
K₂₁ ve K₁₂ değerlerinden periferel kompartmana olan dağılımı tahmin edilebilir (Şekil 12). Yüksek oran hızlı ve büyük dağılım anlamına gelir. Ancak çok büyük oran hızlı dağılım olabileceği gibi tek kompartmana da işaret eder. Buna karşı düşük oran az dağılımı ifade eder.



Şekil 12. Farklı K₁₂/K₂₁ oranının Cp-zaman ilişkisi üzerine olan etkisi.

Üç kompartman modeli: İkinci kompartman modelinin bir uzantısıdır. Bazı ilaçlar (diazepam, klordiazepoksid, lidokain, furosemid, digoksin, aminoglikozid gibi) az perfüze edilen dokulara çok yavaşta olsa dağılırlar. Bu dokulara üçüncü kompartman veya yağ ve kemik gibi dokulara 'derin doku kompartmanı' adı verilir (2. kompartman). Bu modelde üç doku tipi vardır: santral, iyice perfüze olan dokular ve daha az perfüze olan derin doku 3. kompartmanı oluşturur (Şekil 13).

İyi derecede perfüze olan dokularda dağılım ve daha sonra atılma iki kompartmanlı modelde olduğu gibi görülür. Ancak derin dokuya olan başlangıçtaki dağılım o kadar yavaş olur ki Cp üzerinde kayda değer bir etkisi görülmez.



Şekil 13. Üç kompartman modeli. A. İki kompartman modellerine ek olarak daha az perfüze olan derin dokular görülmektedir. Dağılım, ilaç miktarı ve yoğunluğa verilen sayılar kompartman sayısına göre. B. Plazma konsantrasyon-zaman profili. 1; santral kompartman, 2; periferel kompartman, 3; derin kompartman. Dağılım (a) ve atılma (b) iki kompartman modelinde açıklandığı gibidir. Ancak üç kompartman modelinde derin dokulardaki ilaç geç olarak total ilacın önemli bir fraksiyonunu oluşturur ve derin dokudan santral kompartmana olan redistribüsyon (c) Cp'nin zamana bağlı düşüşünü kontrol eder.

İlerleyen zaman içinde atılmaya bağlı santral kompartmandaki ilaç düzeyi azalmış olur. Üçüncü kompartman ilaç düzeyi, vücutta bulunan total ilacın büyük bir fraksiyonunu oluşturur ve redistribüsyonu Cp'nin düşüşünü kontrol eder. Buna göre log Cp-zaman ilişkisinde ikinci kompartman dağılım, atılma ve santral kompartmana olana redistribüsyon olmak üzere üç evre görülür.

Non-kompartman modeli: Yukarıda verilen kompartman multi-kompartman modelleri, dağılımı yavaş ve atılımı hızlı olan bazı ilaçların kinetik değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu arada ilaçların büyük fraksiyonu, dağılım ve denge sağlanmadan önce atılır. Bu durumda Cp- zaman semi-logaritmik ilişkisi lineer olmaz. Ayrıca bir ilacın farklı kompartmana tabi olması, durumu daha da farklı kılmaktadır. Bu nedenle non-kompartman modeli kullanılır ve ortalama kalma süresi (MRT; Mean residence time) söz konusudur.

Lipid havuzu (sink): Vücutta bulunduğu varsayılan kompartmanlardan başka belli konsantrasyon ve hacimde i.v. lipid emülsiyon (ILE) verilmesi ile kan içinde lipid kompartmanı da oluşturulabilir. ILE intramiyosit Ca^{+2} 'u (pozitif inotropik etki) ve mitokondriyal yağ asit oksidasyonunu artırır. Ayrıca plazmada lipid kompartman oluşturması önemli farmakokinetik özelliğidir. ILE lipid partikülleri, plazma hacmini artırır ve dolaşımında geniş lipid kompartman oluşturarak hidrofobik molekülleri plazmada tutar. Dağılım hacmini azaltır. Klirens kısa sürede başlar. Havuz oluşturmak amacıyla farklı oranlarda yumurta sarısı fosfatid, oleik, linoleik, linoleinik, palmitik, stearik asitleri, soya yağı ve gliserol karışımları kullanılır. Lipid havuzu ilk oluştuğunda önce az perfüze olan organlara ilaç girişini artırır. Etkisi lipid miktarı ve ilaçlara bağlanma afinite/ bağlanma yerleri ile orantılıdır. İki ana etkisi vardır: 1. Kanda serbest ilaca ilaçlara bağlanır. 2. Hidrofobik ilaçları (bupivakain, levobupivakain, ropivakain, buprofenol, lamotrijin, propranolol, ketamin, amiodaron ve amitriptilin) dokulardan bu havuza alırlar (Redistribüsyon). Daha sonra redistribüsyona bağlı organlarda yıkanma 'washout' başlar ve organlardan ilaç çıkışı başlar. Bupivakainin yoğunluğunu kalpte 3 dakika içinde %11, beyinde ise 15

dakika içinde %18 azaltır. Karaciğerde lipid sink hidrofobik ilacın (bupivakain) metabolizmasını artırır. Bu etki serbest ilaç fraksiyonun azalmasına ve hepatik alınımın (ekstraksiyonun) düşmesine rağmen olur. Lipid sink lipofilik toksinler ile zehirlenme tedavisinde yararlı olabilir. Lipid emülsiyonu bupivakain gibi anesteziğin hem dokuya dağılımını artırır (plazma yoğunluğunu azaltır) hem de yarı ömrünü kısaltır. Fakat serbest fraksiyon (*f_u*) ve lipide bağlanma fraksiyonunu değiştirmez.

Kinetik dereceler

Sıfır derece kinetik: Atılma oranı sabittir. İlaç plazma konsantrasyon atılma yarı ömrü ile orantılıdır, fakat klirens ile ters orantılıdır. İlaç dozundaki küçük bir artış orantısız plazma konsantrasyon artışına yol açar. Bu durum enzimatik doyum (etanol), ilacın yüksek dozu (aspirin, fenitoin), hepatik veya renal hastalıklarda söz konusu olabilir. Ayrıca infüzyon şeklinde verilen, salınımı kontrollü olan ve satüre taşıyıcı kullanılan preparat şeklindeki ilaçlarda sıfır derece özellik gösterirler. Tablo 7’de görüldüğü gibi sıfır derece kinetikte ilacın her saatte sabit bir miktarı atılır (200 mg/saat) fakat zaman ilerledikçe atılan fraksiyon artar ve dört saatin sonunda biteceği tahmin edilebilir.

Tablo 7. Sıfır-derece atılma özelliği.

Verilişten sonra zaman (saat)	Vücuttaki ilaç miktarı (mg)	Vücuttan atılan miktar (mg/saat)*	Atılan** fraksiyon (%)
0	1000	-	-
1	800	200	20
2	600	200	25
3	400	200	33
4	200	200	50
5	0	200	100

*Bir önceki saatte atılan miktar. ** Bir önceki saatte atılan fraksiyon.

Sıfır derece kinetiği daha iyi anlamak için pompa ile doldurulan 10 metre yükseklikte ve bir metre çapında silindirik şeklinde bir su deposu düşünelim. Pompa sabit bir oranda su pompalarken depo giderek dolmaya başlar ve deponun su ile dolacak kısmı (fraksiyonu) pompalama oranı sabit olmasına rağmen artar.

Birinci-derece kinetik: Çoğu ilaçlar bu tip kinetiğe tabii olduğundan bu kinetik model önem taşımaktadır. Atılma oranı-belli zaman ünitesi içinde atılan ilaç miktarı, ki üssel eksilmeye tabidir, ve plazma ilaç yoğunluğu ile orantılıdır. Burada varolan bir miktarda atılan oran (%) olduğundan, atılan oran sabit kalacak fakat atılan miktar değişecektir. Ayrıca, yüksek *C_p*’de daha fazla ilaç atımı gerçekleşecektir. *C_p* düştükçe atılan oran düşer. Fakat atılan fraksiyon genelde daha az değişiklik

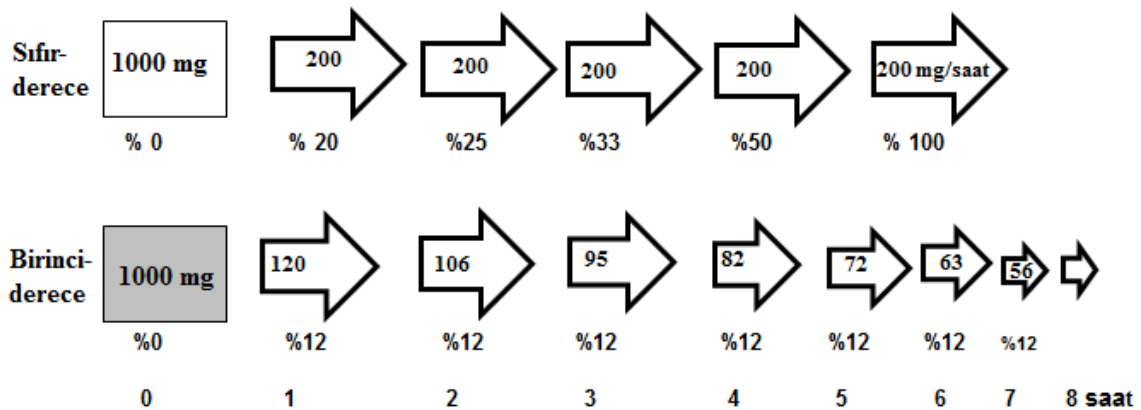
gösterir (Tablo 8) veya sabit kalır. Bu da atılan fraksiyonun yüksek veya düşük konsantrasyonda aynı olduğu anlamına gelir. Başka bir deyişle ilaçtan 1000 mg verildiğinde Tablo 8’de verilen değişiklik elde edilir. Renal ilaç miktarı azalırken, atılan fraksiyon sabittir (%12). Hepatik ve renal işlevler değişmedikçe ilacın yarı ömrü ve klirensi sabit kalır. Sıfır derece kinetiğin tersine, birinci derecede işlem bitmeyecek ve uzun süre devam edecektir. Kinetik parametrelerden satüre olmayan ve taşıyıcılar tarafından gerçekleştirilmeyen emilim, dağılım, metabolizma ve atılma birinci derece özelliğine sahiptir.

Tablo 8. Birinci-derece atılma özelliği

Veriliş sonra zaman(saatt)	Vücuttaki ilaç miktarı (mg)	Atılan** fraksiyon (%)	Vücuttan atılan miktar (mg)*
0	1000	-	-
1	880	12	120
2	774	12	106
3	681	12	93
4	599	12	82
5	527	12	72
6	464	12	63
7	408	12	56

*Bir önceki saatte atılan miktar. ** Bir önceki saatte atılan fraksiyon.

Birinci derece kinetiği daha iyi kavramak için yukarıdaki silindir depoyu su ile dolu olduğunu ve altında bir kapalı deliğin olduğunu düşünelim. Gözenek ilk açıldığında su belli bir mesafeye kadar fıskırır. Su yüksekliği düştükçe fıskırma mesafesi kısalmır. Sıfır ve birinci derece kinetiğin özellikleri Şekil 14 ve Tablo 9’da verilmiştir.

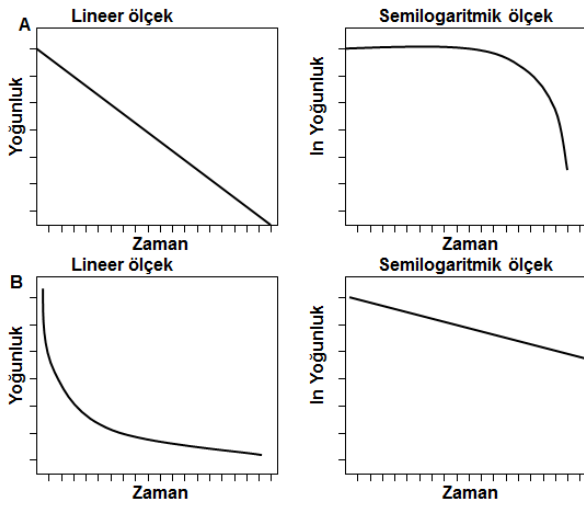


Şekil 14. Sıfır ve birinci derece kinetikte atılma miktar, mg/saat (oklar) ve oranı (%).

Tablo 9. Sıfır- ve birinci-derece kinetik özelliklerinin karşılaştırması

	Sıfır derece-kinetik	Birinci-derece kinetik
<i>Tanım</i>	İlaç yoğunluğundan bağımsız, sabit oranda meydana gelen işlemdir.	İşleme ilgili ilacın yoğunluğu ile ilintili olan işlemdir.
<i>Oran sabiti K</i>	K_0 : veriliş oranıdır (mg/dk.) ve konsantrasyondan bağımsızdır	K : dk^{-1} , $saat^{-1}$ Lineerdir, işlem konsantrasyon ile lineer olarak artar.
<i>Oran: dC/dt</i>	Sabit $= K_0 C^0 = K_0$	$= -KC^1 = -KC$
<i>Denklem</i>	$C_{p_t} = C_{p_0} - k_0 t$	$C_{p_t} = C_{p_0} \cdot e^{-kt}$
<i>Yarı ömür</i>	$= C_0 / (2 \cdot K_0)$ İlaç yoğunluğuna bağlıdır	$0.693 / K$ Konsantrasyondan bağımsızdır
<i>Dinamizmi</i>	Bir süre sonra son bulur.	Her süre içinde bulunan yoğunluğun bir oranı olduğundan hiç son bulmaz.
<i>Zaman-konsantrasyon değişim şekli</i>	Düz çizgi	Üssel
<i>Kararlı durum</i>	C_0 / K_0	>5 yarı ömür

Bunlara ek olarak iki model için zaman-konsantrasyon ilişkisine bakıldığında: normal ilişkide çizgi sıfır derece için düz (Şekil 15A), birinci derece için aşağı çökük olur (Şekil 15B). Ayrıca log konsantrasyon-zaman semi-logaritmik ilişkisine bakıldığında sıfır derece için ilerleyen zamanda düşüş, birinci derece için ise düz bir çizgi görülmektedir.



Şekil 15. Sıfır derece (A) ve birinci derece (B) kinetiğe tabi ilaçların zaman-konsantrasyon (normal ve logaritmik) ilişkileri.

Birinci derece atılmalı tek kompartmanda i.v. bolus

İ.V. bolus verilşte birinci derece-tek kompartmanda atılma: Tek kompartmanda ilaç hemen ve homojen dağıldığından verilşten hemen sonra (t=0) total ilaç miktarı:

$A_{b0} = S.F.D$, ve

$$C_p = \frac{A_{b0}}{V_d} = \frac{S.F.D}{V_d}$$

Bu modelde C_p 'yi etkileyen tek etken birinci derece atılmadır.

Atılma oranı= $K \times A_b$, veya Atılma oranı= $K_1 \times C_p$

İ.V. bolus verilşte birinci derece-iki kompartmanda atılma: Birinci kompartmanda $A_{t0}=S.F.D$

$$C_p = \frac{A_1}{V_1} = \frac{S.F.D}{V_1}$$

İlaç miktar değışikliğı periferal kompartmanda atılmaya dayalı değil iken, santral kompartmanda atılmanın yanı sıra periferal kompartmana olan dağılımdan da etkilenir. Santral kompartmanda zamana bağlı A_1 değışim oranı:

$dA_1/dt = \text{Girdi oranı} - \text{Çıktı oranı}$:

=Redistribüsyon oranı- (atılma oranı+redistribüsyon oranı)

=($K_{21} \cdot A_2$)-($K_{10} \cdot A_1 + K_{12} \cdot A_1$)

Periferal kompartmanda zamana bağlı A_2 değışim oranı;

$$\frac{dA_2}{dt} = \text{girdi oranı} - \text{çıktı oranı}$$

=Dağılım oranı-Redistribüsyon oranı

=($K_{12} \cdot A_1$) - ($K_{21} \cdot A_2$)

İki kompartmanda birinci derece atılma ve emilim: Yukarıda verilen i.v. verilş yolu için gibidir.

Ancak burada birinci derece kinetik özellikli olan GİS'ten santral kompartmana olan emilim söz konusudur. İlaç oral alındığında GİS ilaç miktarı: $A_{GIS0}=S.F.D$. ve santral kompartmanda iken vücuttaki total $A_{t0}=0$. GİS'ten emilen ilaç 'efektif doz' olarak sayılır. Ancak emilimin olabileceğı gibi ilacın bir fraksiyonu emilmeden de atılabilir. Bu atılan ve sistemik dolaşıma hiç erişmeyen ilaç miktarı gastro-intestinal sistemde GİS'te bulunan başlangıç ilaç miktarından sayılmaz. GİS'ten atılan ilaç miktarı; $S.D \cdot (1-F)$. GİS'ten geçen santral kompartmandaki ilaç miktar değışiklik oranı:

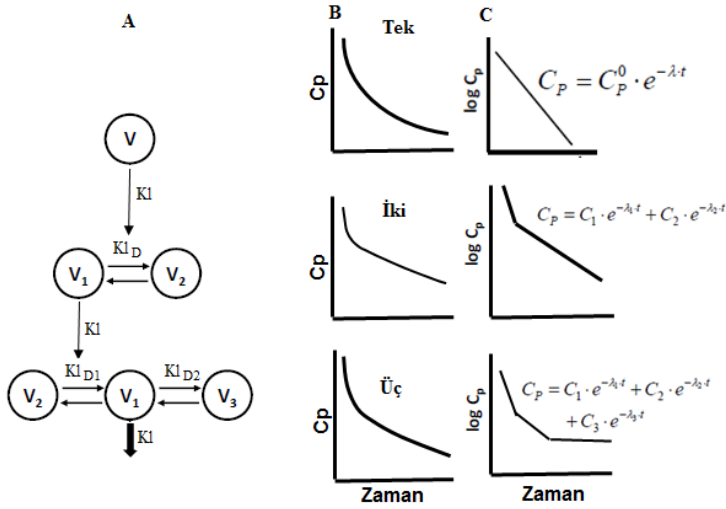
$$\frac{dA_1}{dt} = \text{girdi oranı} - \text{çıktı oranı}$$

=(emilim oranı+redistribüsyon oranı)- (atılma oranı+dağılım oranı)

=[$K_a \cdot A_{GIS}$] + ($K_{21} \cdot A_2$) - [$K_{10} \cdot A_1$] + ($K_{12} \cdot A_1$)

İkinci derece kinetik: İki ilacın kombinasyonunda, kinetik işlem her iki ilaçta da etkilendiğinde $[C]/t = k [A \times B]$; $[A]=[B]$ durumunda $C/t = k \times [A]^2$.

Lineer kinetiği olup bir ilacın Cp değeri ayrıca kompartman sayısına göre değişir (Şekil 16).



Şekil 16. Tek ve çoğul kompartmanlarda ilaç kinetiği. A. Kompartmanlar arası ilaç kinetiği; B. Tek, iki ve üç kompartman modelinde zaman profilini gösteren zaman-Cp grafiği; C. zaman-log Cp ilişkisi.

Kinetik lineerite:

Lineer farmakokinetik: Birinci derece kinetikten kaynaklanır ve ilaçların büyük bir bölümü lineer kinetiğe tabidir. Lineer terimi konsantrasyon-zaman ilişkisi değildir. Lineer, ilaç verildikten sonraki herhangi bir zamanda doz-plazma ilaç konsantrasyon ilişkisine işaret eder. Burada plazma konsantrasyonu doz ile orantılıdır. Üç önemli parametre doza bağlıdır veya doz ile orantılıdır:

- Plazma yoğunluğu
- Konsantrasyon-zaman ilişkisindeki AUC
- Ortalama kararlı durum yoğunluğu

Lineer sistemin kinetik önemi: Bir ilacın i.v. verildiğinde eğri altında kalan alanın (AUC), verilen dozun lineer fonksiyonu olmasıdır; dozun iki katına çıkarılması AUC'yi iki katına çıkarır (diğer etkenlerin sabit olması durumunda).

$$-\frac{dX}{dt} \propto C \quad \text{ve} \quad \frac{dX}{dt} = -k \times C$$

K sabite olup birinci-derece atılma oran sabitesidir (ünitesi; zaman⁻¹).

$$\int_{C_0}^C \frac{dC}{C} = - \int_0^t k \times dt$$

In Ct-In Co = -kt, ve

In: e bazına alınmış *doğal logaritma* 'dır, e =2.71828.

Co ve Ct: 0 ve t zamandaki ilaç yoğunluğu:

$$\ln C_t/C_0 = -k_t$$

$$C_t = C_0 \times e^{-kt}$$

Bu denkleme göre vücuttaki ilaç miktarı üssel olarak azalır çünkü t bir üstür. Yukarıdaki denklemi hacime (V) bölerek:

$$\frac{C_t}{V} = \frac{C_0 \times e^{-kt}}{V}$$

Konsantrasyon (C_t) = $C_0 \times e^{-kt}$ elde edilir.

Buna göre vücuttaki ilaç miktarının üssel bir şekilde zamana bağlı olarak azaldığı anlaşılır. Üssel olunca, zaman t üs olmalıdır. İlaç kinetiğinin üssel olduğu gerçeğinden yola çıkarak, ilaç kinetiğinin herhangi bir işleminin (emilim, yarılanması, klirensi) hangi oranda tamamlandığı ve hatta ne zaman sona erdiği hesaplanabilir. (e^{-kt}) vücutta kalan fraksiyon olabileceği gibi ilacın azalma oranı olarak görülebilir (birden sıfıra kadar düşüş).

t zaman içinde örneğin atılma işleminin tamamlanan fraksiyonu:

$$\frac{C_0 - C}{C_0} = 1 - \frac{C_t}{C_0} = 1 - \frac{C_0 e^{-kt}}{C_0} = 1 - e^{-kt}$$

Buna göre eğer $e^{-kt} = 0.9$ ise ($C_t = C_0 \times 0.9$); ve $t = 0$.

Bu sonuca göre işlemin (C_p azalışı, atılma) %10'u tamamlanmıştır (ilaç atılmıştır). Buna göre ilacın atılma yarı ömrü de hesaplanabilir. Örneğin, işlemin %90'nının tamamlanması için gereken yarı ömür aşağıdaki gibi hesaplanır: %90 tamamlandığında;

$$1 - e^{-kt} = 0.90:$$

$$0.9 = 1 - e^{-0.693/t_{1/2} \times t}$$

$$\ln(0.1) = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times t$$

$$t = 3 \text{ yarı ömür.}$$

Bu konu klinikte emilimin ilaç etkileşiminde etkilendiği durumlarda da önemlidir. Örneğin antasitler siklosporin ($K_a = 1.35 \text{ saat}^{-1}$) emilimini azaltırlar. Hasta antasit aldığı anda siklosporin almadan önce beklemesi gereken süre hesaplanabilir. Siklosporin emilim yarı ömrü = $0.693 / \text{saat}^{-1} = 0.5 \text{ saat}$. En az %90'nın emilmesi için gereken süre $4 \times 0.5 = 2 \text{ saat}$ 'tir. Buna göre hasta antasit alacaksa, siklosporin aldıktan sonra iki saat beklemesi gerekir.

Non-lineer (kapasite-sınırlı) farmakokinetik: Diğer kinetik modeli 'non-lineer' olarak adlandırılan model, sıfır derece kinetikte olan enzim doygunluğunun yanı sıra yüksek doz, kompetitif antagonist ve plazma proteininden kaydırmalarda görülür (Tablo 10). Non-lineerite de ilaçların kinetiği doza değil, organların emilim, dağılım ve atılma kapasitelerine bağlıdır. Bu durum proteine bağlanma veya metabolizma kapasitesinin doymasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir:

a. Satüre proteine bağlanmada ilacın $t_{1/2} = 0.693$. V_d / K_l

Tablo 10. Doymalı doza dayalı nonlinear kinetik.

Parametre	Değişiklik	Sonuç	İlaç
GİS-Emilim			
Emilim taşıyıcıları	Taşıyıcı saturasyonu	Yüksek dozda az emilim	Riboflavin, Gabapentin, Amoksisilin, L-DOPA, Baklofen, Sefibuten
Enterik Efluks/metablizma	Yüksek dozda emilim artar	Biyoyararlanım artar	Propranolol, Salisilamid, Nikardipin
Enterik parçalanma, Düşük Çözünürlük	Azalır	Emilim azalır	Penisilin G, Omeprazol, Griseofulvin, Klorotiazid, Danazol
Dağılım			
Plazma protein	Yüksek dozda fazla fu	Klirens artar	Fenilbutazon, Lidokain, Salisilik asit, Seftriakson, Prednizolon, Diazoksid, Fenitoin, Varfarin, Disopiramid, Digoksin, İmipramin, Metisilin,
Dokuya bağlanma Hücresel alınma Doymalı doku içeri- dışı taşıyıcı	Kanserli hücre içi konsantrasyon	Yüksek Vd	Metotreksat
Dokuya bağlanma		Klirens azalır	İmipramin
Hepatik Metabolizma			
Enzim saturasyonu	Yüksek dozda düşük klirens ve yavaş atılma		Fenitoin, salisilat,, Propranolol, Teofilin, Valproat
Enzim indüksiyonu	Metabolizma artar	Klirens artar	Karbamazepin
Metabolik inhibisyon	Metabolizma azalır	Klirens azalır	Diazepam
Kapasite-sınırlı	Metabolizma azalır	Hepatik klirens azalır	Fenitoin, Alkol, Fenitoin
Hepatotoksisite	İşlev kaybı	Hepatik klirens azalır	Asetaminofen
Hepatik kan akım azalışı Biliyer atılma	Karaciğere gelen miktar değişir	Hepatik klirens etkilenir	Propranolol, Verapamil İodipamid, Sulfobromof- talein sodyum Simetidin, İzotretinoin
Enterohepatik döngü Metabolit-inhibisyonu	Metabolizma azalır	Hepatik klirens azalır	Diazepam, Lidokain
Renal Atılma			
Tübüler geri emilim	Yüksek dozda düşük ve yavaş atılma	Klirens artar	Askorbik asit, Sefaprin, Riboflavin
Tübüler aktif salınım	Yüksek dozda düşük ve yavaş atılma	Klirens azalır	Para-aminohippurik asit, Penisilin, Mezlosilin
pH değişikliği	Düşük pH	Klirens azalır	Salisilat, Dekstrometorfan
Nefrotoksisite	Tübüler zedelenme	Klirens azalır	Aminoglikozidler
İdrar artışı	Hacim artışı	Klirens artar	Teofilin

Düşük emilimi olan ilaçlarda doyma yükselişi Vd ve Kl'nin artışına neden olur ve dolayısıyla $t_{1/2}$ değişmez. Bu durumda ilaç verilmesi artarsa C_{ss} lineer olarak artmaz. Öte yandan emilimi yüksek olan ilaçlarda C_{ss}, verilmiş ile lineer olarak orantılıdır. Doyma artışında Kl değişmez. Vd artışında $t_{1/2}$ artar.

b. Doymalı metabolizma Michaelis-Menten denkleminde açıklanabilir:

$$Emilim = \frac{Emax \times [Doz]}{Km + [Doz]}$$

Doymalı metabolizmanın etkisi doyabilir proteine bağlanmanın tersidir. Her iki durumun birlikte var olması birbirinin etkisini yok eder ve lineer kinetiğe yol açar. Bu durum salisilatın belli yoğunluğunda oluşur.

$$\text{Atılma hızı} - dCp/dt = V_m \cdot C / K_m + C_p$$

Bu denklemde: V_m ; maksimum teorik işlem hızı (atılma, emilim), C_p : t zamanındaki plazma ilaç konsantrasyonu, K_m ; reaksiyon hızı ve V değeri maksimum hızın (V_{max}) yarısı olduğundaki ilaç konsantrasyonudur. İn-vivo dağılım çeşitli farklılıklara neden olur ve V_m ve K_m 'den görülen değerler olarak söz edilir.

Buna göre, eğer terapötik rejimde elde edilen ilaç yoğunluğu dağılım sabitesinin (K_m) çok altında ise,

1. derece kinetik uygulanır (Şekil 16). Alternatif olarak $C > K_m$ durumunda:

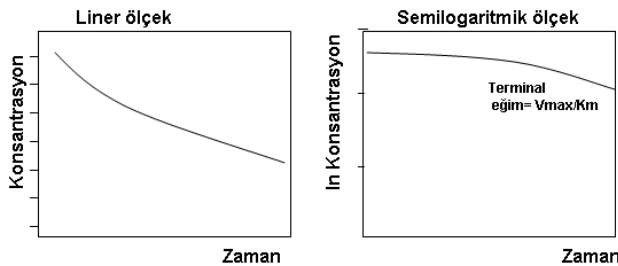
$$\frac{-dC}{dt} = V_{max} \text{ (hız, } V_{max} \text{ değerine eşit olup konsantrasyona bağlı değişmez)}$$

Yüksek dozda ve satüre olabilen protein söz konusu olduğunda kinetikte non-lineerite görülür. Örneğin yüksek dozda GİS alınımlar taşıyıcılarının doyması sonucu riboflavin emilimi azalır. İlk geçişi yüksek olan propranololun pre-sistemik çıkarımı azalır ve biyoyararlanımı artar. Valproatın proteine bağlanması doza bağlıdır. Metotreksatın dokuya bağlanması ek olarak yüksek dozda salisilat, fenitoin ve etanolün metabolizması da doyurulabilir. Non-lineer kinetik de birinci derece kinetiğinde benzer bir ilişki söz konusudur fakat çizgiler birinci dereceye göre daha az eğrilik göstermektedir (Şekil 17).

Non- lineer kinetik, yüksek dozdan başka mekanizmalardan da ortaya çıkabilir.

1. Karbamazepin gibi ilaçlar, kendi metabolizmalarını indüklerler ve indüksiyon stabilize oluncaya kadar (10-14 gün) non-lineer kinetik sergilerler.

2. Sindirim sistemi ortamında çözünürlüğü düşük olan ilaçların biyoyararlanımı doz artışı veya pH değişikliği ile azalır. Örneğin ketokonazolun biyoyararlanımı ve çözünürlüğü gastrik pH değişikliği ile değişir.



Şekil 17. Non-linear kinetikte doz-konsantrasyon ilişki şeması.

3. Farmakolojik etkiden kaynaklanan non-lineerite: Teofilin yoğunluğuna bağlı diüretik etki gösterir. Bu nedenle doz artışı renal atılımını artırır. Fakat ilginç olan teofilin hepatik metabolizmayı satüre

ettiğinden hepatik klirensi azaltır ve bu etki renal etkisini devreden çıkararak teofilinin kinetiğini lineer yapar.

4. Toksik etkiden kaynaklanan non-lineerite: Doza bağlı renal toksisite sonucu aminoglikozidlerin klirensi azalır. Non-lineeritenin sonucu etkilenen işleme bağlıdır. Taşıyıcıların doymasına bağlı emilimdeki azalma, gereken plazma yoğunluğunu sağlamak için daha yüksek dozun verilmesi ile sonuçlanır. Buna karşı eğer yüksek doz klirensin azalmasına veya serbest ilaç fraksiyonunun artışına neden olursa lineer işlemde beklenen plazma yoğunluğundan daha yüksek bir konsantrasyon oluşur.

Michaelis-Menten kinetiği: Kapasitesi sınırlı işlemler, enzim, böbrek ve bağırsak özel taşıma mekanizmaları ve plazma proteinlerine bağlanma gibi işlemlerin aracılık yaptığı biyotransformasyonları içerir. Enzim satüre olmadan önce (terapötik konsantrasyon gibi düşük ilaç düzeyinde) biyotransformasyon veya atılma 1. derece lineer olup yoğunluğa bağlı olarak artar ve dozun %50'sini atmak için gereken süre doza bağlı olarak değişmez. Doygunluk eşliğinden sonra biyotransformasyon hızı daha az artar ve çok yüksek konsantrasyonda kararlı duruma varır. Yoğunluğa bağlı olarak değişmez ve sıfır-derece kinetik gösterir. Burada yüksek dozu atmak için daha fazla zaman gerekir ve dozun %50'sini atmak için gerekli süre de dozla artar.

Michaelis-Menten denklemi:

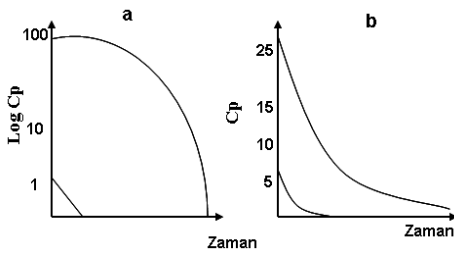
$$v = \frac{V_{max} \times [Cp]}{K_m + [Cp]}$$

Burada V ilgili Cp'ye göre metabolizma oranıdır; Vmax: En fazla (maksimum) metabolizma oranı (miktar/zaman); Cp plazma yoğunluğudur (miktar/hacim); Km: ayrılma sabitesidir (afinite arttıkça Km azalır) ve ünitesi konsantrasyon ünitesidir. Dikkat edilirse Michaelis-Menten denkleminde Vd'nin yeri yoktur çünkü Michaelis-Menten denklemi ilacın dağılımı ile değil atılımı ile ilgilenir. Terapötik sınırlar içinde salisilat, fenitoin ve etanol non-lineer kinetiğe uyarlar. Barbitürat gibi bazı ilaçlar toksik dozlarda non-lineer kinetik gösterir. Burada:

1. İlaç düzeyindeki düşüş üssel değildir, Michaelis-Menten denkleminde göre tanımlanır:

$$V_{max} (t - t_0) = C_0 - C + K_m \ln \left(\frac{C_0}{C} \right)$$

t- t₀: C₀ → C ye düşmesi için geçen süre 'hokey' çubuğu şeklinde bir eğri elde edilir (Şekil 18).



Şekil 18. Michaelis-Menten kinetiğine tâbi olan ilacın konsantrasyon-zaman ilişkisi. **a.** Km > doz durumunda kinetik lineer olur. **b.** Normal koordinatta büyük dozlar başta lineer bölüm ile tanımlanır (görülen sıfır-derece kinetik), konsantrasyon düşüncü eğri 'hokey' çubuğu şeklini alır. Aritmetik plazma konsantrasyon- zaman eğrisi lineer olur.

Sıfır derece kinetikte:

$$C_0 - V_m t; \quad dC/dt \mu g / L / \text{saat}$$

$$\text{Eğim} = -V_m$$

$$Y = a + b X$$
$$C = C_0 - V_m \times t$$

2. $t_{1/2}$ dozun artışına orantılı olarak artar.

3. Lineer kinetikte plazma yoğunluğu ve AUC doza bağlı olurken (örneğin penisilinin dozunu 2 katına çıkarmak plazma yoğunluğunu 2 katına çıkarır), non-lineer kinetikte durum farklıdır.

$$\int_0^\infty C dt = X_0/V_d \times k,$$

$$\int_0^\infty C dt = \text{sabite} \times X_0 \propto X_0$$

$$\int C dt = C_0/V_m \cdot (C_0/2 + K_m)$$

Buna göre non-lineer kinetikte AUC; $(\text{Doz})^2$ ile bağlantılıdır. Bunun önemli kinetik rolü vardır çünkü dozun ufak bir artışı plazma yoğunluğunu dramatik olarak artırır. Örneğin salisilat normal dozdan (0.5 g/8 saat) 1g/8 saat dozuna çıkarılırsa plazma düzeyini 6 kez artırır. Buna da ‘doza bağımlı kinetik’ adı verilir. Atılma ve metabolizma ‘kapasite ile sınırlı’ olduğundan ilacın vücutta birikimi söz konusudur. Öte yandan dozun artışı $t_{1/2}$ ’nin artışına neden olur. Böylece C_{ss} iki gün yerine bir haftada elde edilir. Bunlara ek olarak emilimin yavaşlaması, metabolizmanın artmasına neden olur.

4. İlacın atılma şekli (metabolit fraksiyonu ve ana ilaç) doz, verilmiş yolu ve doz şekli ile etkilenir. 1.derece kinetikte metabolit fraksiyon: Atılan fraksiyon = K_m / K ; $K_m = 1$.derece metabolit oluşum sabitesi. Kapasite-sınırlı metabolit oluşumu durumlarında, bir metabolizma maksimumuna vardıldıktan sonra (doza bağlı), metabolit olarak atılan fraksiyon, dozun artışı ile azalır. Bunu salisilatla iyice görebilmek olasıdır.

5. Aynı metabolizma işlemi ve kinetiği paylaşan ilaçlar, ilaç etkileşimine neden olurlar.

6. Bazı ilaçların metabolitleri, örneğin 5-(p-hidroksifenil)-5-fenilhidantoin kendi metabolizmasını inhibe eder ve böylece yüksek dozlarda atılması düşük dozlara göre daha yavaş olur (doz etkisi).

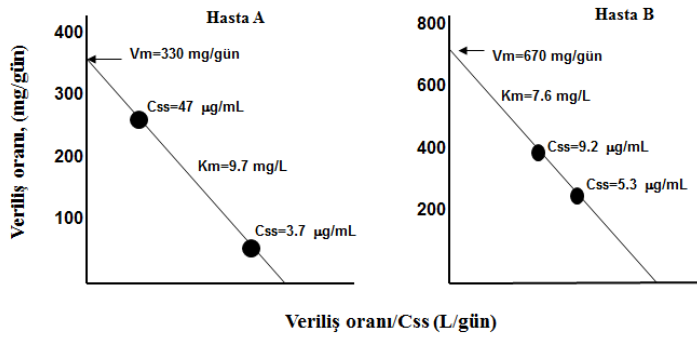
7. Fizyolojik süreçleri (hepatik kan akımı, kalp debisi, idrar pH’sı) etkileyen ilaçların doza bağlı kinetikleri vardır. V_{max} ve K_m değerlerini değiştiren etkenler Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. V_{max} ve K_m değerlerini değiştiren ve etki eden etkenler

Parametre	Etken	Etki	Cp
V_{max}	Enzim indüksiyonu (Karbamazepin)	Artış	Azalma
	Karaciğer hastalığı	Azalma	Artış
K_m	Kompetitif inhibitör (Simetidin, Valproik asid, Fluoksetin)	Artış	Artış
	Plazma proteinden kaydırma	Azalma	Azalma

8. Bazı ilaçların (salisilat gibi) 1. derece Michaelis- Menten kinetiği gibi birden fazla paralel atılma süreçleri vardır:

Michaelis-Menten kinetiğine dahil olan ilaçların, doz bireyselleştirmeleri için gereken K_m ve V_m değerlendirmeleri grafiksel yöntemle yapılabilir. Eğer iki farklı günlük dozdan iki farklı C_{ss} elde edilirse Şekil 19’da olduğu gibi bir grafik çizilir. Veriliş oranı ‘y’ eksenine (kararlı durumda ilaç atılma oranına eşittir), veriliş oranı/ C_{ss} ise ‘x’ eksenine yerleştirilirse, noktaları bağlayan düz çizginin koordinat ile kesişmesi V_m ’yi verir, eğim ise $-K_m$ ve Michaelis-Menten kinetiğinden doz oranı hesaplanır.



Şekil 19. Fenitoin için V_m ve K_m değerlerinin grafiksel yöntemle hesaplanması

Hasta A için terapötik doz aralığı 40-80 $\mu\text{mol/L}$ göze alınarak gereken günlük doz = $330 \times 40 / 9.7 + 40 = 265.6 \text{ mg/gün}$. Bunun karşılığı $\text{mmol/L} = 265.6 / \text{fenitoin moleküler ağırlığı (250 Da)} = 1.06 \text{ mmol/L}$. Terapötik sınırı aşmamak için 294.31 mg/gün (1.18 mmol/L) sınırını aşmamak gerekir. Aynı yöntemle hasta B için de parametreler ölçülür: Günlük doz 563.03 mg/gün (2.25 mmol/L) ve 611.87 mg/gün (2.45 mmol/L) sınırını aşmamak gerekir.

Non-linear kinetiği olan ilaçların (fenitoin gibi) veriliş oranı (R_a) ile R_a/C_{ss} ilişkisi de nomogramlara göre daha uygun olur. Bu nomogramlar hep sabit olarak sayılır ki hastalar arasında böyle bir şey söz konusu değildir. Aslında bu durumlarda C_{ss} ‘ $5 \times t_{1/2}$ ’ gibi bir süreden sonra elde edilmesine varsayım da yalnız bir tahmini değerdir ve problem için çözüm olarak görülmez. Burada Michaelis-Menten’e göre, ilaç verilirse infüzyon oranı:

$$(R_a) = V_m.C_{ss}/K_m + C_{ss} \text{ veya alınacak miktarda} =$$

$$\frac{V_{max} \times [C_{eq}]}{K_m + [C_{eq}]}$$

$$\text{Günübirlik doz (Doz/gün)} = V_{max} - K_m \times \frac{\text{Doz/gün}}{C_{eq}}$$

$$\frac{\Delta C}{\Delta t} = \frac{V_{max} \times C_{ort}}{K_m + C_{ort}} = \frac{C_1 - C_2}{t_2 - t_1}$$

$$\text{Ortalama (ort)} = C_1 + C_2 / 2$$

Yukarıdaki şekillere göre ve lineer genel denklemini göz önüne aldığımızda

($Y = a + b.X$): ilaç verilmiş oranı R_a :

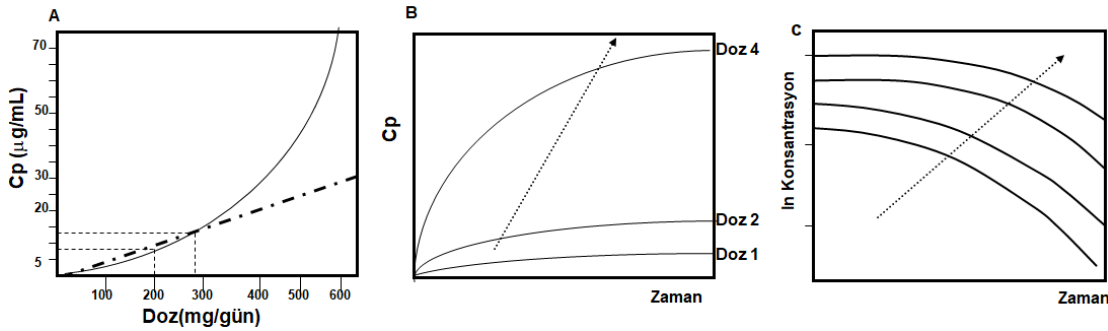
$$R_a = \frac{1}{K_m} \times \frac{R_a}{C_{ss} + V_{max}} \quad \text{veya} \quad R_a = V_{max} - \frac{R_a}{C_{ps}} \times K_m$$

C_{ps} : Kararlı durumda ilaç plazma konsantrasyonu

R_a ile R_a/C_{ps} grafiğindeki, düz çizginin eğimi $= -K_m$, ve R_a eksenine ile kesişmesi V_{max} değerini gösterir.

$V_{max} = R_a$ ise, $C_{ss} = K_m$. Burada eğim $= 1/K_m$ veya $-K_m$.

Zaman bağlı C_p değişimi Şekil 20'deki gibi değişir. Eğer doz/gün (Y eksenine) Doz/gün / C_p (X eksenine) ilişkisi kurulursa bir doğru elde edilir. Doğrunun (çizginin) koordinat ile kesişmesi $= V_{max}$, eğimi ise $= -K_m$.



Şekil 20. Nonlineer atılımın plazma konsantrasyon-zaman profili üzerine etkisi.

Bu durumda zamana bağlı miktar değişikliği:

$$\frac{1}{\Delta C / \Delta t} \quad (\text{koordinat}) \quad \text{ile} \quad 1/C_p \quad (\text{ordinat}) \quad \text{ilişkisinde} \quad \text{de} \quad \text{bir} \quad \text{doğru} \quad \text{elde} \quad \text{edilir.}$$

Burada doğrunun koordinat ile kesişme noktası $= 1/V_{max}$, eğim $= K_m/V_{max}$.

$$\frac{1}{\Delta C / \Delta t} = \frac{K_m}{V_{max} \times C_{ort}} + \frac{1}{V_{max}}$$

$$K_m = \frac{C_0}{\ln(C_0^* / C_0)}$$

C_0^* = ekstrapole edilen doğrunun (düz çizginin) koordinatla kesişmesi.

Gereken C_p değerinin %90'nına erişim zamanı T_{90}

$$T_{90} = \frac{K_m \times V_d}{(V_{max} - R_a)} \times (2.303 V_{max} - 0.9 R_a)$$

Damar dışı verilişte C_p - doz ilişkisi de non-lineerdir. Düşük dozlarda C_p artışı lineer iken, yüksek dozlarda C_p doz ile orantısız artar (A). C_p yerine AUC kullanılırsa aynı profil görülecektir. Doz artışı sonrası C_p -zaman ilişkisinde doz iki katına çıkarıldığında C_p iki kattan biraz fazla artar. Ancak dört kat artışta C_p orantısız artar ve tavan seviyeyi bulur (B). Logaritmik C_p -zaman ilişkisinde (C) yüksek konsantrasyondaki C_p başta lineer düşüş profili sergiler ve çizgi bir ara yatay seyir göstermektedir. Bunun nedeni yüksek konsantrasyonda metabolik enzimlerin doyması ve metabolizma oranının yüksek C_p karşısında yetersiz kalmasıdır.

K_m, V_{max} ve bu parametreleri değiştirenlerin nonlinear kinetiğe etkileri: Michaelis-Menten kinetiğinde en önemli parametre K_m'dir. K_m ayrılma veya kopma sabitesi olarak afinitenin tersidir. K_m, normal terapötik konsantrasyondan çok büyük olduğu takdirde (K_m >> C) 1. derece kinetik uygulanır. K_m ≅ terapötik konsantrasyon durumunda Michaelis-Menten kinetiği klinik önem kazanır. Atılmadan sorumlu enzimlerin kompetitif inhibitörleri K_m'yi arttırlar (C_p'de artar) çünkü burada aktif enzim azalır ki bu da fazla C_p anlamına gelir. Öte yandan ilaçları proteinden kaydıranlar K_m'yi azaltırlar çünkü bu kaydırma serbest ilaç fraksiyonunun artışına neden olur ve böylece afinite artmış olacak ve enzim ile reaksiyona girecek ilaç konsantrasyonu artacaktır. Tablo 12'de Non-lineer kinetiği olan fenitoin (İlaç A) ile birinci derece kinetiği olan bir ilacın (ilaç B) C_p, K_m ve V_{max} değerinin atılma ve atılma oranı üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. İki ilacın V_{max}'ı aynı olduğu halde (600 mg/gün) K_m değerleri çok farklıdır: Fenitoin 7 mg/mL, B ilacı için 300 mg/mL.

Bu tabloda verilen atılma oranı (mg/gün) = C_p(mg/L) x Kl (L/gün). Tablodan görülüyor ki C_p arttıkça fenitoin klirensi azalıyor fakat atılma oranı C_p ile orantısız şekilde artıyor. Öte yandan B ilacının klirensi hemen hemen sabit kalıyor fakat atılma oranı C_p ile orantılı şekilde artıyor.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir konu ise klirensin azalmasının atılma oranının azalması anlamına gelmediğidir. Michaelis-Menten denkleminde atılma oranı, doz veya C_p arttıkça orantısız bir şekilde artar. Buna göre Kl azaldığı için k değeri de azalır çünkü $k = Kl/Vd$ ve doz arttıkça Doz/C_{pss} oranı azalır. C_p artışı ile klirensin azalması doz ayarlanmasında önemlidir. Çünkü C_p arttıkça Kl azalır ve ilaç atılma zamanı semi log şemasında lineer olamaz.

Tablo 12: Michaelis-Menten Kinetikleri: Non-lineer atılma ve K_m bağıntısı.

CP mg/L	K _m mg/L	V _{max} mg/gün	Atılma mg/gün	oranı	Klirens L/gün
İlaç A	7	600			
1			75		75
5			250		50
10			353		35
15			409		27
20			444		22
İlaç B	300	600			
1			2		2.0
5			10		2.0
10			19		1.9
15			28		1.9
20			38		1.9

Doz artışına bağlı klirens azalmasının iki önemi vardır:

1. Serum konsantrasyon artışına paralel K sabitesi azalır.
2. Doz artışı ve serum konsantrasyon artışı ile birlikte Doz/Cp azalır.

Doyabilen metabolizmanın etkisi doyabilen proteine bağlanmanın tersidir. Her iki durumun birlikte var olması birbirinin etkisini yok eder ve lineer kinetiğe yol açar. Bu durum örneğin salisilatın belli yoğunluğunda oluşur.

Michaelis-Menten kinetiğinin Farmakokinetiğe uyarılması

$$\text{Veriliş oranı (R)} \frac{\text{Doz}}{\text{Gün}} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p}$$

Doz; vücut ağırlığına g veya yüzey alanına göre verilen miktar: mg, Vmax; maksimum günlük metabolize edici kapasite: mg.gün⁻¹, Cp-konsantrasyon: ağırlık.hacim⁻¹ (mg.L⁻¹).

1. Zaman bağlı ilaç konsantrasyon değişikliği

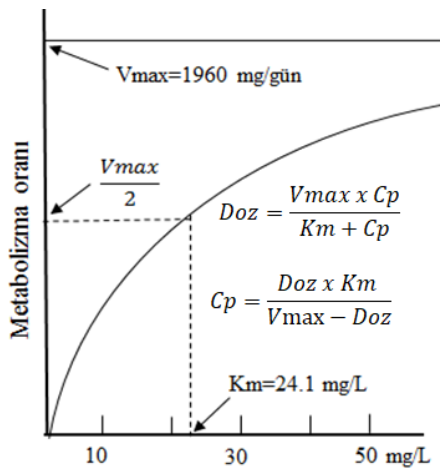
$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p}$$

$$C_p = \frac{\text{Doz} \times K_m}{V_{max} - \text{Doz}}$$

Vmax ünitesi miktar.zaman⁻¹.(mg.gün⁻¹)'dir. Fakat bazen miktar hacim⁻¹. zaman⁻¹ (mg.L⁻¹gün⁻¹) olarak da görülebilir.

Örnek: Teofilin 0-1500 mg.gün⁻¹ dozlarından farklı metabolitleri için ayrı Vmax ve Km ölçülürken, popülasyon değerlerinden ortalama Vmax (1960 mg.gün⁻¹) ve Km (24.1 mg.L⁻¹) elde edilmiştir. Şekil 21'de verilen Cp-metabolizma oranı ilişkisinden teofilinin verildiği dozdan (örneğin 500 mg) elde edilecek Cp aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$C_p = \frac{500 \frac{\text{mg}}{\text{gün}} \times 24.1 \text{ mg/L}}{1960 \frac{\text{mg}}{\text{gün}} - 500 \text{ mg/gün}} = \frac{500 \frac{\text{mg}}{\text{gün}} \times 24.1 \text{ mg/L}}{\frac{\text{mg}}{\text{gün}} (1960 - 500)} = 8.25 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$



Şekil 21. Teofilin Cp-metabolizma oranı ilişkisi.

2. *İlaç doz hesaplaması*: Tek dozda total ilaç miktarındaki değişiklik azalma olarak gerçekleşir (-dAb/dt) çünkü ilacın klirensi söz konusudur.

$$\frac{dAb}{dt} = -\frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p}$$

İlacın vücuttaki miktar değişikliği atılma/metabolizmaya dayalıdır.

$$\text{İlaç dozlama oranı} \frac{dX}{dt} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + C_p}$$

3. *Klirens*: Yukarıdaki denklemin her iki tarafını Cp'ye bölerek atılma oranı (metabolizma da olabilir) elde edilir:

$$K_{lirans} = \frac{dAb/dt}{C_p} = \frac{V_m \times C_p}{K_m + C_p} \times \frac{1}{C_p} = \frac{V_{max}}{K_m + C_p}$$

Klirens Vmax ile orantılıdır. Fakat Cp'ye dayalıdır. Km ve Cp arttıkça klirens azalır. Bu nedenle Cp doz artışı ile orantılı değildir. Ancak çok düşük ilaç Cp durumunda, Km > Cp:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max} \times C_p}{K_m + 0} = \frac{V_{max}}{K_m} \times C_p = -K_m \times C_p$$

Vmax/Km sabit olup metabolizma/atılma oranıdır. Bu durumda kinetik parametre birinci derecede olduğu gibi Cp ile orantılı olur. Buna karşın bazı ilaçlarda Cp > Km söz konusudur. Bu durumda Km + Cp = Cp;

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{V_{max} \times C_p}{0 + C_p} = \frac{V_{max} \times C_p}{C_p} = -V_{max}$$

$$C_{ss} = \frac{K_m \times Ra \text{ (mg/saat)}}{V_{max} - Ra}$$

4. *Enteral veriliste parametreler*: Oral veriliste ve kararlı durumda klirens Vmax gibi emilim ve verilis oranı (Ra: miktar/zaman) ile de değişir:

$$V_{max} = \frac{Ra \text{ (mg/saat)}}{1 - \left(\frac{K_{lirans_{poss}}}{K_{lirans_{potek \text{ doz}}} \right)}$$

$$K_m = \frac{Ra \text{ (mg/saat)}}{K_{lirans_{potek \text{ doz}}} - K_{lirans_{poss}}$$

$$K_{l_{ss}} = \frac{V_{max}}{K_m} \times \left[\frac{1}{K_m} \right] Ra$$

Veya

$$K_{lirans_{po_{ss}}} = \frac{Ra}{C_{av_{ss}}} = \frac{V_{max} - Ra}{K_m}$$

$$K_{lirans_{int}} = \frac{V_{max}}{K_m}$$

5. *Kararlı durum veya bunun yüzdesini (örneğin %90) elde etmek için gereken süre*:

$$t_{\%90} = \frac{K_m \times V_d}{(V_{max} - Ra)^2} \times (2.3 \times V_{max} - 0.9 \times Ra)$$

Örnek: Her 12 saatte bir 300 mg/12 r (600 mg/gün) oral teofilin tedavisi gören 70 kg astımlı erkek hastada Cpav-ss, klirens ve C_{ss} %90'nını elde etmek için gereken süre aşağıdaki gibi hesaplanır (V_{max}=01960 mg/gün, K_m=24.1 mg/L, V_d=28 L).

$$C_{ss} = \frac{K_m \times Ra \text{ (mg/saat)}}{V_{max} - Ra} = \frac{24.1 \frac{mg}{L} \times 600 \text{ mg/gün}}{1960 \text{ mg/gün} - 600 \text{ mg/gün}} = 10.6 \text{ mg/L}$$

$$K_{lerans}_{poSS} = \frac{Ra}{C_{avSS}} = \frac{V_{max} - Ra}{K_m} = \frac{300 \text{ mg/12 saat}}{10.6 \text{ mg/L}} = 28.3 \text{ L/12 saat veya } 56.6 \text{ L/gün}$$

$$\text{veya} = \frac{1960 \frac{mg}{gün} - 600 \frac{mg}{gün}}{24.1 \text{ mg/L}} = 56.4 \text{ L/gün}$$

$$t_{\%90} = \frac{K_m \times V_d}{(V_{max} - Ra)^2} \times (2.3 \times V_{max} - 0.9 \times Ra) = \frac{24.1 \text{ mg/L} \times 28 \text{ L}}{(1960 \frac{mg}{gün} - 600 \text{ mg/gün})^2} \times (2.3 \times 1960 \frac{mg}{gün} - 0.9 \times 600 \text{ mg/gün}) = 1.587 \text{ gün, } 38 \text{ saat}$$

Kapasite sınırlı ilaçların klirensi de doza bağlıdır. Örneğin K_m=100 mg/L ve V_{max}=50 mg/saat olan kapasite-sınırlı bir ilaçtan i.v. bolus şeklinde 400 mg ve 180 mg verildiğinde %50'sinin klirensi için gereken zaman:

$$t = \frac{1}{50} \left[\left(Doz - \frac{Doz}{2} \right) + \left(K_m \times \ln \frac{Doz}{0.5 Doz} \right) \right]$$

$$t = \frac{1}{50} \left[\left(400 - \frac{400}{2} \right) + \left(100 \times \ln \frac{400}{200} \right) \right] = 5.386 \text{ saat}$$

$$t = \frac{1}{50} \left[\left(180 - \frac{180}{2} \right) + \left(100 \times \ln \frac{180}{90} \right) \right] = 3.186 \text{ saat}$$

Kararlı durumda;

Çoğul tedavide ilaç miktarındaki değişiklikte (-dAb/dt) girdi ve çıktısı da dikkate alınır. Çünkü vücuda giren ilaç ile atılan ilaç arasında bir denklik söz konusudur.

Toplum verilerine göre V_{max} ve K_m kullanıldığında herhangi bir hastada hedef Cp'yi elde etmek için uygun dozlama oranı hesaplanabilir.

dAb/dt= Girdi oranı-Çıktı oranı

$$S_x F \frac{Doz}{\tau} = \frac{V_{max} C_p}{K_m + C_p}$$

S: aktif ilacın tuz şeklindeki oranı; F: biyoyararlanım; τ: dozlar arası süre (D/ τ dozlama oranı).

Kararlı durumda:

$$\text{Veriliş oranı} = \frac{Doz}{Gün} = \frac{V_{max} \times C_{ss}}{K_m + C_{ss}}$$

6. Michaelis-Menten kavramı ilaç dağılımı değil de metabolizması ile daha fazla ilgili olsa da atılma sabiti (K_e) ön görülebilir.

$$K_e = \frac{V_{max}}{V_d \times K_m}$$

klirensde olduğu gibi, Cp arttıkça atılma oranı düşer.

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693 \times V_d}{V_{max}} \times (K_m + C_p)$$

7. Metabolizma oranı (V) ile ilaç veriliş oranı eşittir. Buna göre yukarıdaki denklem düzenlenirse;

$$\frac{1}{Ra} = \frac{Km}{Vmax} \times \frac{1}{Css} + \frac{1}{Vmax}$$

Uygulanan dozlama oranından kararlı durum Cp hesaplanabilir:

$$Cp = [Km \times S \times F \times \frac{D}{\tau}] \div [Vmax \times Sx \times Fx \times \frac{D}{\tau}]$$

Bu denklemin paydasından görülüyor ki ilaç verilmiş oranı Vmax değerinden yüksek olmamalıdır çünkü bu durumda kararlı durum Cp değeri ilacın alındığı sürece artarak devam eder. Örneğin; bir hastanın fenitoin Vmax değeri 350 mg/gün ve bu hasta günde 400 mg fenitoin alıyorsa hastada her gün 50 mg fenitoin birikecektir. Çünkü bu durumda, lineer farmakokinetiğin tersine, ilaç birikimi azalmaz tam tersine 400 mg/gün ilaç alındıkça ilaç birikimi de artar.

8. Hastalarda Vmax değeri hesaplanabilir.

$$Vmax = Sx \times Fx \times \left[\frac{D}{\tau} \right] \times \frac{[Km + Cpss]}{Cpss}$$

İlaçlar Cp değerine göre (Cp düşük düzeyden yüksek düzeye yönelik) farklı kinetik derecesi gösterirler. Düşük düzeyde birinci derece kinetik görülür çünkü burada yeterince metabolize edici enzim vardır. Orta Cp'de karışık ve daha yüksek Cp'de sıfır derece kinetiği görülür. İlaç metabolize edici kapasite sınırlı olduğundan başlangıç (V₀) metabolizma:

$$V_0 = \frac{Vmax \times [D]}{Km + [D]}$$

Matematiksel olarak ifade edildiğinde düşük düzey Cp'de (Cp < Km) Michaelis-Menten denkleminin paydasındaki [Cp] çok düşük olduğundan, denklemden çıkarılabilir ve Michaelis-Menten denklemi aşağıdaki şekli alır:

$$V = \frac{Vmax [Cp]}{Km} = \frac{[Vmax]}{Km \times [Cp]}$$

Vmax/Km eğim (sabite olduğundan sabite ile simgelenir (K) ve:

$$V = K \times [Cp]$$

Öte yandan Cp çok yüksek olduğunda (Cp > Km) metabolize edici enzimler tamamen satüre olur ve Km + Cp ≈ Cp × Km. Metabolizma sıfır derece kinetiğe göre olur. Buna göre Michaelis-Menten denklemi aşağıdaki şekli alır:

$$V = Vmax \times \frac{[Cp]}{Cp} = Vmax$$

Dikkate alınması gereken konu çoğu ilacın terapötik konsantrasyonlarının Km değerinin çok altında olduğudur. Bu nedenle bu ilaçların metabolizması birinci derece kinetiğe tabi olur ve farmakokinetikleri lineerdir. Az da olsa bazı ilaçlar için Cp > Km'dir. Örneğin; fenitoin için Km 4 mg/L iken Cp değeri 10-20 mg/l arasındadır. Michaelis-Menten kinetiğinin diğer özelliği ise Doz ile Cp arasındaki ilişki

orantısızdır ve lineer değildir. Burada Doz artığında Doz/Css oranı azalır (birinci derece kinetikte bu oran sabittir).

9. Diğer parametreler

$$AUC_{0-\infty}^{\text{Sifir derece}} = \frac{K_m \times Doz}{(V_{max} - Ra)} - \left(\frac{V_{max}}{V_{max} - Ra} - \frac{1}{V_{max}} \right) \times \left(K_m + \frac{C_T}{2} \right) V_d \times C_T$$

C_T: dozlar arası süre sonrası C_p.

$$AUC_{0-\infty}^{\text{Bolus}} = \frac{Doz}{V_{max}} \times \left(\frac{Doz}{2V_d} + K_m \right)$$

Kararlı durum biyoyararlanım F:

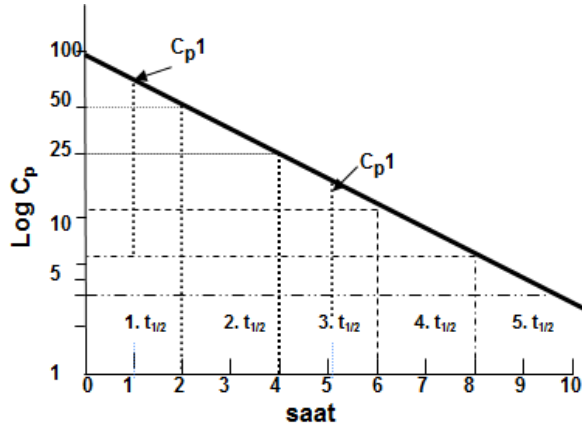
$$F_{SS} = \frac{1}{1 + \left(\frac{V_{max} - Ra}{Q \times K_m} \right)}$$

Q: hepatik kan akım (1.5 L/dakika)

10. Toksikolojide toksikant veya ilaç düzeyinin toksik düzeyden toksik olmayan düzeye azalması da hesaplanabilir:

$$Cp_{\text{toksik}} \rightarrow Cp'_{\text{toksikolmayn}} = \frac{K_m \times \ln\left(\frac{Cp'}{Cp}\right) + (Cp' - Cp)}{\frac{V_{max}}{V_d}} = \text{Zaman (saat, gün)}$$

Yarı ömür ($t_{1/2}$): Birinci derece kinetikte atılma evresinde ilaç konsantrasyonun, ana ilaç konsantrasyonun %50'sine azalması için geçen süredir ($t_{1/2}$). Herhangi bir zaman dilimindeki konsantrasyon bir önceki konsantrasyonun yarısı olduğu zamanın arasındaki geçen süreyi gösterir (Şekil 22).



Şekil 22. Tek kompartman ve birinci derece kinetiğinde, i.v. tek doz verilmesinde plazma konsantrasyon (log)- zaman (linear) ilişkisi ve yarı ömür (bu örnekte iki saat).

Yarı ömür, ilacın vücuttan bir fraksiyonunun klirensi kadar aynı zamanda vücutta diğer fraksiyonunun kalmasını da gösterir. Bunun yanı sıra dağılım ve atılmayı da yansıtır: $t_{1/2}$ lineer farmakokinetik sistemde sabit ve dozdan bağımsızdır. Bu durum üssel bir değişimdir (doğrusal değil). Bir ilacı yarı ömrüne göre olan üssel eksilmesi Tablo 13 ve 14'te açıklanmıştır. Yarı ömür ilacın atılma oranı ölçüsü olarak alınmamalıdır, çünkü $t_{1/2}$ iki değişkene bağlıdır: V_d ve K_l ; $t_{1/2} = 0.693 \times V_d / K_l$.

Tablo 13. İlaç yarı ömrü, plazma yoğunluğu (C_p) ve atılım ilişkisi.

$t_{1/2}$ sayısı	Plazmada Kalan %	Atılan dozun % fraksiyonu	
0	100	0	0
1/6	90	10	0,1
1/3	80	20	0,2
1	50	50	0,5
2	25	75	0,75
3	12.5	87.5	0,875
3.3	10	90	0,90
4	6.25	93.75	0,9375
4.4	5.0	95	0.95
5	3.125	96.875	0,96875
6	1.6	98.4	0,984
6.6	1.0	99	0,99
7	0.8	99.2	0,992

Tablo 14. Yarı ömrüne göre ilacın üssel oranda değişimi.

Yarı ömür sayısı	Üssel değişim	Her bir yarı ömür sonra kalan %
0	1x 100	100
1	0,5x (100)	50
2	0,5x (0,5x 100)	25
3	0,5x (0,5x 0,5x 100)	12.5
4	0,5x (0,5x 0,5x 0,5x 100)	6.25
5	0,5x (0,5x 0,5x 0,5x 0,5x 100)	3.25
6	0,5x (0,5x 0,5x 0,5x 0,5x 0,5x 100)	1.56
n	100 x (0,5) ⁿ	

Yarı ömrün belirlenme yöntemi: Yarı ömür, ilaçların en yararlı kinetik özelliğidir. İlaç verildikten sonra (infüzyonda, veriliş bittikten sonra ve dozlar arası süre içinde) ve 1.derece kinetik sonucu Cp mono-eksponansiyal olarak düşüşe geçtiğinde öncelikle k değeri hesaplanır:

$$C_{pn} = C_{p_{max, n}} \cdot e^{-k(t-t_{inf})}$$

Cpmax,n: çoklu dozlamada belli doz sayısından sonraki maksimum plazma konsantrasyon; Cpn: dozlar arası süre içinde ve Cpmax değerinden sonra ilgili doz sayısından sonraki plazma konsantrasyondur

. Denklemin logaritması alındığında $\ln C_{pn} = \ln C_{p_{max, n}} - k(t-t_{\infty})$; $K = \ln (C_{p1} + C_{p2}) / t_2 - t_1$;

$$\ln \frac{A_{bt}}{A_{bo}} = -K \times t_{1/2};$$

$$K = \frac{\ln(C_{p1} \div C_{p2})}{t_2 - t_1}$$

$$\ln \frac{A_{bt}}{A_{bo}} = -K \times t_{1/2}$$

$$\ln \frac{0.5}{1} = -K \times t_{1/2},$$

$$0.693 = k \times t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

Yarı ömür ünitesi zaman ünitesidir ve genelde saat olarak ifade edilir. K: atılma sabitidir ve ünitesi yarı ömrün tersidir (saat-1). K ayrıca atılma/ dağılım hacmi oranıdır (L/Kg/Saat) / (L/Kg).

Yarı ömür hesaplamasında daha önce kullanılan global eliminasyon sabitesinin (Ke) yanı sıra mikro ve makro sabiteler de söz konusudur. Daha önce kompartman modelinde geçen K12/K21 gibi dağılım sabiteleri 'mikro oran sabitesi' olarak bilinir. Ayrıca dağılım için kullanılan α ve atılım için kullanılan β parametrelere **makro sabiteler** adı verilir.

Mikro ve makro sabiteler ile aşağıda verilen A ve B farklı gibi görülseler de birbirleri ile ilişkilidirler ve biri diğerinin hesaplanmasında kullanılır.

$$\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{10}$$

$$\alpha \cdot \beta = K_{21} \cdot K_{10}$$

$$A = \frac{Sx \text{ Div } x (\alpha - K_{21})}{V1x (\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{Sx \text{ Div } x (K_{21} - \beta)}{V1x (\alpha - \beta)}$$

$$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

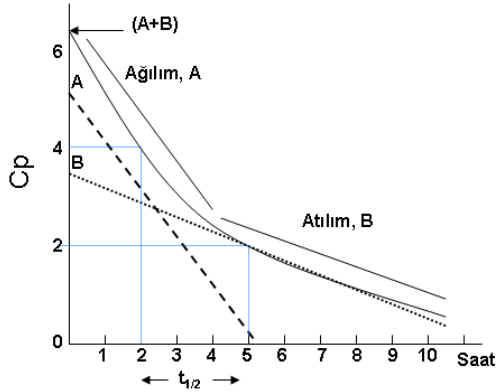
$$K_{10} = \frac{\alpha \times \beta}{K_{21}}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{10} - K_{21}$$

$$\alpha = 0.5 [(K_{10} + K_{12} + K_{21}) + \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - (4 \times K_{21} \times K_{10})}]$$

$$\beta = 0.5 [(K_{10} + K_{12} + K_{21}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - (4 \times K_{21} \times K_{10})}]$$

İki kompartman modelinde zamana bağlı üssel plazma ilaç konsantrasyonunun düşüşü non-lineer olarak dağılım ($t_{1/2\alpha}$) ve atılma-terminal ($t_{1/2\beta}$) olmak üzere iki bölümden oluşur (Şekil 23). Aslında C_p bu iki bölümdeki yoğunluğu ifade eder. İki bölümü ayırmış olursak:



Şekil 23. İki kompartman modelinde i.v. verilişte dağılım (A) ve atılma (B) yarı ömrü. Global yarılanma ömrü zaman ekseninde görülmektedir (3 saat).

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

A ve B ana eğrinin ekstrapolasyonun C_p eksenine ile kesişme noktasıdır. $A \cdot e^{-\alpha t}$ dağılımı, $B \cdot e^{-\beta t}$ ise klirensi temsil eder. Genelde α parametresi β 'den büyük olur.

α makro sabitesinden hesaplanan yarı ömür, dağılım yarı ömrü olarak bilinir. β ile saptanan yarı ömür atılma, biyolojik veya terminal yarı ömür olarak ifade edilir. Terminal yarı ömür verilen dozun (Ab) yarıya düşmesi değildir. İlaçlarda terminal yarı ömürler aynı fakat Ab yarılanma parametresi farklı olabilir. Dağılım denkleğinden sonra atılmaya bağlı olan C_p 'nin %50 azalması veya kalan ilaç fraksiyonunun yarısının klirensi için gereken süredir.

$$\text{Terminal } t_{1/2} = 0.693/\beta (\text{terminal fazın eğimi})$$

Örneğin; Fenilbutazonun terminal faz eğimi 0,0144 saat ve yarı ömrü 48 saattir. Burada eğim bir fraksiyondur ve 100 ile çarpıldığında % 1,44 elde edilir ki bu denklikten sonra kalan ilacın %1.44'ünün bir saat içinde terminal fazda atıldığı anlamına gelir.

Terminal yarı ömür:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{K_{lerans}}$$

Bu denkleme göre yüksek Vd ve küçük klirens, yüksek yarı ömür anlamına gelir. Ancak klirens ile ilgili olarak en önemli atılma organı olan böbrek ve karaciğer santral kompartmanda yer alırlar. Yarılanma, karaciğer ve böbreğe, kan tarafından, kapasiteden fazla getirilen miktar ile ilişkilidir. Dolayısıyla yarılanmayı bu iki organın kapasitesinden çok bu organlara sunulan kan saptar. Periferik ilaç dağılımı, bu organlara daha az ilacın gelmesi ve daha uzun yarı ömür anlamına gelmektedir. Bu nedenle yarı ömür en fazla Vd'den etkilenir. Nefrotoksisitede atılma azalırken dağılım hacmi azalır ve terminal yarı ömür sabit kalır.

Dağılımı elde ettikten sonraki $t_{1/2\beta}$ ilacın en önemli kinetik parametresidir. Yüksek β değeri (kısa $t_{1/2}$) hızlı atılmayı gösterir. $t_{1/2\beta}$ çeşitli kinetik olayların hesaplanması ve öngörülmesinde kullanılabilir:

1. Tek doz ilaç kullanımında; ilaç kesildikten sonra Cp'nin düşüşü yarı ömrüne göre olur.
2. Tekrarlanan dozlarda (devamlı infüzyon) ilaç kullanımında; plazma konsantrasyon artışı ve kararlı duruma erişme süresi hesaplanır.
3. Terminal biyolojik $t_{1/2}$; plazma yarı ömrüne benzer bir parametredir. İlaç kesildikten sonra etkinin yarıya düşmesi için gereken süredir. Log plazma konsantrasyon, zaman ve etki arasında lineer bir ilişki vardır. α sabiti önemli olmasına karşın nadir olarak hesaplanır. Ancak bazı ilaçlarda (α ve β antagonistleri gibi) biyolojik yarı ömür hesaplanabilir. Bu durumda dağılım evresine dikkat edilmelidir. Örneğin; Tobramisin için $t_{1/2\alpha}=5$ dk olduğu için $t_{1/2\beta}$ 'nin ölçümü için kan örneklerinin 20-25 dakikadan sonra alınması gerekmektedir. Digoksin için de iki kompartman modeli geçerlidir. $t_{1/2\alpha}=90$ dk olduğu için dağılım evresi 6-8 saat boyunca devam eder. $t_{1/2\beta}$ ilaç verildikten en az 6 saat sonra ölçülmelidir. Genelde antibiyotiklerde mikroorganizma sayısı ve duyarlılık testleri daha yararlıdır. Ayrıca bu ilaçların kombinasyonunda etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Örneğin; karbenisillin ve gentamisin arasında kimyasal inaktivasyon sonucu $t_{1/2}$ kısalmır.

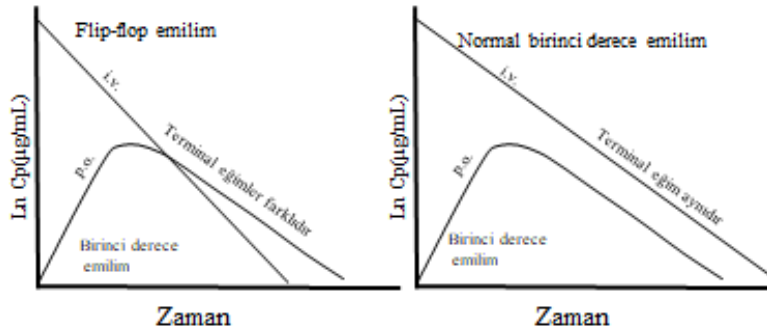
Terminal $t_{1/2}$ özet olarak:

1. Denklik sağlandıktan sonra verilen dozun değil kalan fraksiyonun yarısının klirensi için gereken süredir.
2. Klirens değil dağılımdan etkilenir. Tablo 15'te verilen üç farklı antibiyotikğin hemen hemen aynı klirens değerine sahip olmasına karşın, oksitetrasiklin ve gentamisin terminal yarı ömrünün benzil penisilline göre daha uzun olduğu (sırasıyla 12 ve 2,5 kat) görülmektedir. $t_{1/2}$ ise aksine total ilaç dozunun vücutta kalma süresini gösterir.

Tablo 15: Terminal yarı ömür-klirens ilişkisi

Parametre	Benzil penisilin	Gentamisin	Oksitetrasiklin
Plazma klirens (mL/Kg/dak)	3.5	3.1	4.0
Terminal yarı ömür (dak)	30	75	360

Flip-flop: İlacın K_a değeri çok yüksek ve yarı ömrü çok kısa olduğunda (e^{-kat} , e^{-kt} den daha önce sıfıra yaklaşır) plazma düzeyindeki azalma emilim yarı ömrü ile saptanır. Bu gibi durumda salınımı uzatılmış farmasötik kullanılarak, ve böylece K_a azaltılır ve K_t artar (e^{-kt} , e^{-kat} den önce sıfıra yaklaşır). Buna Flip-Flop adı verilir. Bu durumda emilim kinetik değişikliği klirens değişikliğine yol açar. Ayrıca, emilim K_a değeri yüksek olduğunda ve kan ilaç düzeyi azalmaya başladıktan belli bir süre sonra oral C_p ve i.v C_p eşitlenir (Şekil 24).



Şekil 24. Flip-Flop emilim kinetiği.

Plazma yoğunluğunu tahmin etmek: İlacın farmakokinetik parametreleri biliniyorsa ilaç verildikten sonra (örneğin i.v.) herhangi bir zaman dilimindeki yoğunluğu tahmin edilebilir:

$$C_{p0} = S.F.D/V_d$$

$$C_p = (S.F.D/V_d) \cdot e^{-kt}$$

İlaç ortalama kalış süresi (MRT): İ.V. verilişte aynı ilaca ait olan moleküller, farklı sürelerde vücutta bulunurlar. Bazı moleküllerin atılımı hemen gerçekleşirken diğerleri uzun süre vücutta kalmaya devam eder. Örneğin bir ilaçta dört ayrı molekül olduğu varsayılırsa ve 1.molekül 1 saat, 2. molekül 2 saat, 3. molekül 2 saat ve 4. molekül 4 saat vücutta kalırsa bunların ortalama kalış süreleri, $MRT = 2,25$ saat olacaktır ($1/1 + 1/2 + 1/2 + 1/4 = 9/4 = 2,25$ saat). MRT ilaç molekülünün vücutta 'ortalama kalış süresi' veya ilacın %63.2'sinin klirensi için gereken süre olarak tanımlanır. Bu değer idrarda ilacın değişmeyen fraksiyonunun %63.2'sinin klirensi için gereken sürenin hesaplanması ile ölçülür. Genel olarak MRT, yarı ömürden uzundur.

MRT, kompartman sayısı, ilacın verilmiş yolu ve dağılımına göre değişiklik gösterir. MRT kavramını pekiştirmek için aşağıdaki örnek incelenebilir.

Bir hastane yönetimi, yatılı hastaların bir hafta içindeki toplam yatış sürelerini hesaplamak amacıyla farklı servislerden rastgele 250 hastanın bilgilerini ele almış ve Tablo 16'da belirtilen verileri elde etmiştir. Buna göre farklı hastalar (kinetikte karşılığı; farklı molekül), farklı sürelerde (kinetikte karşılığı; vücutta farklı kalış süreleri) hastaneye yatış yapmışlardır. 25 hastanın toplam yatış süresi 81 gündür ve ortalama yatış süresi (kinetikte karşılığı; MRT) 3,24 gün, toplam yatış günü/hasta sayısı=81/25 olarak görülmektedir.

Tablo 16. Aynı kongreye katılan farklı bireylerin konaklama süresi.

Yatış süresi (gün) (a)	Hasta sayısı (b)	Toplam yatış süresi (gün) (a x b)
1	4	4
2	5	10
3	6	18
4	5	20
5	2	10
6	2	12
7	1	7
<i>Toplam</i>	25	81

MRT hesaplaması da benzer yöntemle ölçülür. İlaç i.v. verilir. 1. derece kinetiği olan ilacın tek doz verilmiş ilacın belli zaman içinde atılan miktarı:

$$\frac{-Ae}{dt} = k \times Ab$$

(Ae: atılan miktar, Ab vücuttaki ilaç miktarı, k: atılma sabitesi). Belli süre (dt) içinde ilk atılan küçük miktarda ilaç aşağıdaki denklemde verilmiştir:

$$dAe = k \cdot Ab \cdot dt$$

Buradaki atılan miktar $k \times Ab \times dt$ Tablo 16'da verilen (b) ye eşdeğerdir. Bu ilaç miktarı vücutta ortalama t süresi kadar kalır (Tablo 16'da verilen (a)'ya eşdeğerdir). Total kalma süresi olan $k \times Ab \times dt \times t$, Tablo 16'da verilen (a x b) değerine eşdeğerdir. İlacın verilmesinden (t=0) tüm ilaç molekülleri atılmaya kadar (t=∞) olan tüm moleküllerin toplam kalma süresi:

$$\int_0^{\infty} k \times A_b x \, dt \times t \quad \text{veya} \quad k \int_0^{\infty} x \, A_b x \, dt \quad ;$$

$$k = \frac{1}{MRT}; \text{ ve Klerans} = \frac{S_x F_x D}{AUC}$$

İlaç MRT'si ilacın tüm moleküllerinin toplam kalış süresinin, total ilaç miktarına (S_xF_xD) bölünmesi ile elde edilir:

$$MRT = \frac{k \int_0^{\infty} x \, A_b x \, dt}{S_x F_x D}$$

Ab ile Cp'nin her zaman orantılı oldukları varsayılırsa ve Ab=Cp ise;

$$MRT = \frac{k \int_0^{\infty} x \, C_p x \, V \, dx \, t \, dt}{S_x F_x D}$$

Bu denklemin pay ve paydası k x Vd ye bölüldüğünde, denklem aşağıdaki gibi düzenlenebilir:

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} x \, C_p x \, t \, dt}{S_x F_x D / k x V_d}$$

Kl=k x Vd;

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} x \, C_p x \, t \, dt}{S_x F_x D / klerans}$$

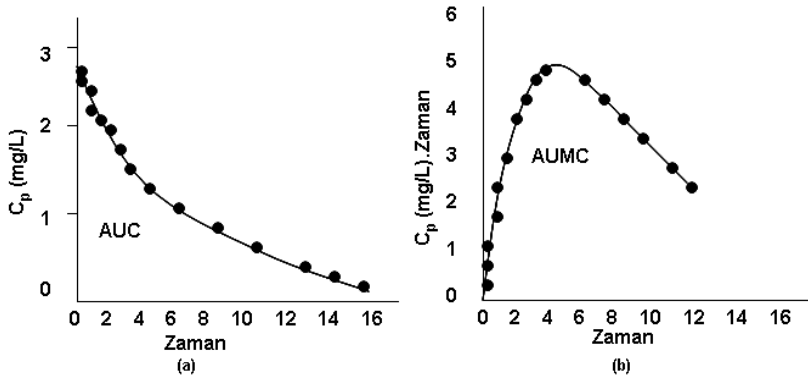
S x F x D/Kl=AUC olduğundan:

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} x \, C_p x \, t \, dt}{AUC}$$

$$MRT_{i.v.} = \frac{AUMC_{i.v.}}{AUC_{i.v.}} = \frac{V_{ss}}{Klerans}$$

$$MRT_{p.o.} = \frac{AUMC_{p.o.}}{AUC_{p.o.}} = MAT + MRT_{i.v.}$$

Dikkat edilirse yukarıdaki denklemin payı AUMC (Cp x t ile t ilişkisi), paydası ise AUC anlamına gelmektedir. Bunun nedeni MRT (ortalama vücutta kalış süresi) =AUMC / AUC'dir. AUMC ise Cp x zaman ile zaman ilişkisidir. Öte yandan AUC, Cp ile zaman ilişkisidir (Şekil 25).



Şekil 25. Konsantrasyon Cp-zaman (a- AUC) ve Cp x zaman-zaman (b-AUMC) ilişkisi.

Kararlı durumda:

$$AUMC = \int_0^{\infty} C_p \times t \text{ ile } T \text{ ilişkisinde elde edildiğinden:}$$

$$MRT = \frac{AUMC}{AUC}$$

$$Vd = \frac{K_{lerans}}{k} = \frac{S.F.D/AUC}{1/MRT} = \frac{S.F.D/MRT}{AUC}$$

$$\text{Buna göre } Vd_{ss} = \frac{S.F.D \times AUMC}{AUC^2}$$

Bu denklem yeniden aşağıdaki gibi düzenlenebilir:

$$Vd_{ss} = S \times F \times \frac{Doz}{AUC} \times \frac{AUMC}{AUC}$$

$$Vd_{ss} = K_{lerans} \times MRT$$

Hacim, klirens ve MRT arasındaki üçlü ilişkiyi anlamak için bir enjektör düşünelim ki pistonu 1 mL/saniye sıvı boşaltsın (klirens=1 mL/ saniye). Eğer enjektör 10 saniyede boşalıyorsa (MRT=10 saniye), Hacim = 1mL/saniye x 10 saniye= 10 mL enjektör hacmi.

Emilim söz konusu olmadığında (i.v. verilme durumunda), MRT bir ilacın vücutta ortalama kalma süresini yansıtır. Oral yolla verilişte ilacın vücuttaki geçiş süresi uzar çünkü Emilim söz konusu olacaktır ve ortalama Emilim süresi (MAT) önem kazanır. Bu durumda ortalama transit süresi (MTT), MAT ile MRT toplamıdır.

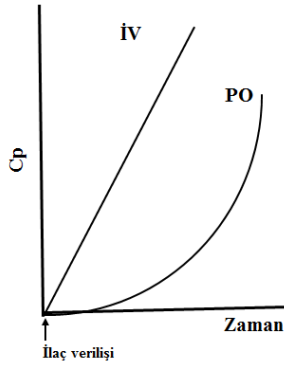
$$MTT = MRT + MAT \text{ ve oral verilişte } MTT = AUMC/AUC$$

$$MAT = MRT_{p.o.} - MTT_{i.v.} \text{ Bu denklemden:}$$

$$MRT_{p.o.} = MAT + MTT_{i.v.}$$

$$K_a = \frac{1}{MAT}$$

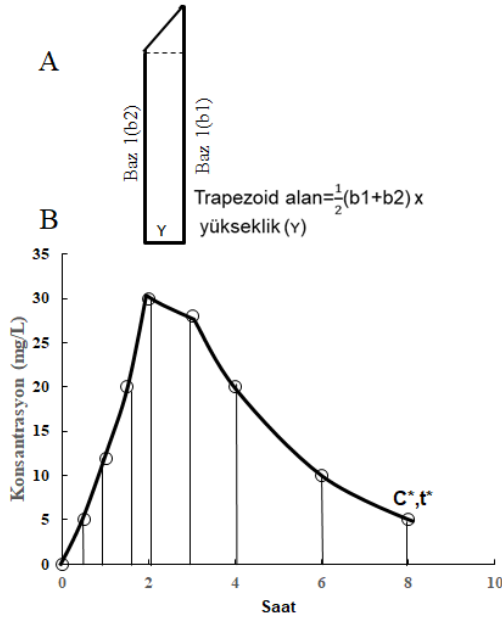
Eğri Altı Alan Ölçümü (AUC): AUC, biyoyararlanım, klirens, Vd ve diğer farmakokinetik parametrelerin tahmininde önemli bir yöntemdir. AUC, plazma yoğunluğu ölçümlerine bağlıdır ve vücuttaki değişmemiş total ilaç yoğunluğuna orantılıdır. AUC'den en doğru sonuçları elde etmek için, ilaç verildikten sonra konsantrasyon sık ve farklı aralıklarla ölçülmelidir. İki ürünün AUC değeri birbirinin üzerine gelebilirse (superimpoze), bu iki ilaç ürününün biyo-eşdeğer olduğu anlamına gelir. İki ilaç ürünü aynı AUC miktarı, fakat farklı AUC şekline (farklı CP-zaman profili) sahipse, bu iki ilacın biyoyararlanımlarının aynı olduğu fakat Emilim oranlarının farklı olduğu anlamına gelir. Öte yandan konsantrasyon-zaman ilişkisinde elde edilen doğru profili, Emilim oranının yanı sıra, veriliş yolu göstergesi de olabilir (Şekil 26). İntravenöz verilişte doğru dikey ve yatay eksen birleşme noktasından başlar ve eğimi daha dik olur. Oral verilişte ise doğru, yatay eksenden başlar (birleşme ile başlama arasındaki aralık Emilimin başlaması için gereken süreyi (latens) gösterir ve eğimi daha az dik olur.



Şekil 26. İ.V. ve p.o. verilişlerde plazma ilaç konsantrasyonunun lineer profili.

AUC ölçümü yöntemlerinden pratik olan üç tanesi aşağıda verilmiştir:

I. Trapezoidal (Yamuksu) yöntem: Bu yöntemde: a. Konsantrasyon-zaman ilişkisi kurulur; b. Trapezoid alanı önce her zaman dilimine ait olan alanda (segment) ölçülür (Şekil 27A), daha sonra toplam AUC alan hesaplanır (Şekil 27B).



Şekil 27. Trapezoidal yöntemi ile AUC ölçümü. A. tek alan ölçümü; B. toplam eğri altında alan (AUC).

Cp önce giderek artıp sonra azalışa geçerse (p.o. veriliş), Şekil 27'de verildiği gibi, segmentler hesaplanır ve toplamı AUC değerini gösterir: $\frac{1}{2} \times$ yükseklik + genişlik. Bu da $\frac{1}{2} \times (C1+C2) (t2-t1) + \frac{1}{2} (C2+C3) (t3-t2) \dots + (Cn-1 + Cn) (t-n-t n-1)$ olarak hesaplanır. Yalnız Cp artış gösterirse, Cp-zaman ilişkisi lineer, azalışa giderse logaritmik ilişki söz konusu olur, zira Cp azalışı eksponansiyeldir. Logaritmik ilişkide ve $C1 > C2$ ise :

$$AUC = \frac{(Cp1 - Cp2)}{(\ln Cp1 - \ln Cp2)} \times (t2 - t1)$$

Örnek olarak tek kompartman modelinde birinci derece kinetiği olan bir ilaçtan 20 mg (S=1) i.v. verildiğinde aşağıda Cp ölçüldükten sonra AUC ve AUMC ölçümleri yapılabilir (Tablo 17):

Tablo 17. AUC ve AUMC ölçümü.

Örnek No.	Zaman (saat)	Cp (µg/ml)	AUC µg x saat/mL	Zaman (saat)	Cp x t (µg/ml)	AUMC µg x saat ² /mL
1	0	0,0	3,30	0	0	3,3
2	1	6,6	7,55	1	6,6	11,8
3	2	8,5	9,00	2	17,0	22,75
4	3	9,5	9,45	3	28,5	33,05
5	4	9,4	18,10	4	37,6	89,8
6	6	8,7	15,30	6	52,2	105
7	8	6,6	20,60	8	52,8	194,4
8	12	3,7	-	12	44,4	-

AUC değerleri Cp değerlerinden aşağıdaki gibi hesaplanmıştır:

$$\text{Alan 1: } \frac{1}{2} \times (0,0+6,6) \times (1-0) = 3,3 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 2: } \frac{1}{2} \times (6,6+8,5) \times (2-1) = 7,55 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 3: } \frac{1}{2} \times (8,5+9,5) \times (3-2) = 9,00 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 4: } \frac{1}{2} \times (9,5+9,4) \times (4-3) = 9,45 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 5: } \frac{1}{2} \times (9,4+8,7) \times (6-4) = 18,10 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 6: } \frac{1}{2} \times (8,7+6,6) \times (8-6) = 15,30 \text{ µg-saat/ml}$$

$$\text{Alan 7: } \frac{1}{2} \times (6,6+3,7) \times (12-8) = 20,6 \text{ µg-saat/ml}$$

Bu verilerden AUC değeri 0 ile 12 saat, 12 saat ile sonsuzluğa dek hesaplanabilir:

$$AUC_0^{12} = 83,3 \text{ µg x saat/mL}$$

$$k_{el} = \frac{\ln(Cp_1) - \ln(Cp_2)}{t_2 - t_1}$$

$$k_{el} = \frac{\ln 6,6 - \ln 3,7}{12-1} = 0,053 \sim 0,1 \text{ saat}^{-1}$$

$$AUC_{12}^{\infty} = \frac{\text{Son Cp}}{K} = \frac{3,7(\text{µg/ml})}{0,1} = 37,0 \text{ µg x saat/mL}$$

$$AUC_0^{\infty} = 83,3 + 37,0 = 120,3 \text{ µg x saat/mL}$$

Aynı yöntemle AUMC µg x saat²/mL olarak Cp x t değerlerinden hesaplanmıştır.

$$AUMC_a (\mu\text{g} \times \text{saat}^2/\text{mL}) = \frac{1}{2} \times (C_{p_a} \times t_a + C_{p_b} \times t_b) \times (t_b - t_a)$$

$$AUMC_0^{12} = 460,10 \mu\text{g} \times \text{saat}^2/\text{mL}$$

$$AUMC_{12}^{\infty} = \frac{Son Cp \times t}{K} + \frac{Son Cp}{K^2} = \frac{44,4(\mu\text{g/ml})}{0,1} + \frac{3,7(\mu\text{g/ml})}{0,1^2} = 814 \mu\text{g} \times \text{saat}^2/\text{mL}$$

$$AUMC_0^{\infty} = 460,10 + 814 = 1274,1 \mu\text{g} \times \text{saat}^2/\text{mL}$$

$$MRT = 1274,1/120,3 = 10,6 \text{ saat}^{-1}$$

$K = 1/MRT$ olduğu denklem uygulandığında:

$K_e = 1/10,6 = 0,094 \sim 1$. Görüldüğü gibi bu denklemden elde edilen K_e , C_p değerlerinden elde edilene çok yakındır.

Kinetik çalışmalarda ölçümler sonsuza kadar sürdürülmez. Bu nedenle $t = 0 \longrightarrow t = \infty$ elde edilemez.

Bu durumda AUC son noktasından itibaren drogun tümünün vücuttan atıldığı varsayılır.

$t^* \longrightarrow \infty$ için $AUC = C^*/k$. k ; birinci derece atılım sabitesidir.

Kararlı durumda, ortalama $C_{ss} = AUC_{ss}/\tau$

Total AUC değerini hesaplamak için bu değer $t_0 \longrightarrow t^*$ hesaplanan AUC değerine eklenmelidir.

Birinci derece kinetik ile atılan ilacın AUC değeri:

$$AUC = \frac{\text{Emilen ilaç miktarı}}{K \times Vd}$$

$$\text{Eşit dozlarda görel emilim derecesi } F = \frac{AUC \text{ preparat}}{AUC \text{ standard}}$$

Eğer standart i.v. doz ise (emilim tamdır), F sistemik dolaşıma varan doz fraksiyonunu gösterir. Öte yandan eğer standart i.v. dışında başka bir yol ile verilirse, F standarda orantılı olarak emilen fraksiyondur. İlaç preparatı ve standart farklı dozlarda verilirse, AUC tahmini dikkatle değerlendirilmelidir çünkü AUC doz ile orantılıdır.

AUC idrar ölçümleri ile de hesaplanabilir. AUC; idrarda atılan ilacın değişmemiş fraksiyonunun miktarıdır, K_u ; idrar ile atılım oran sabiti, K ; total atılım sabiti olmak üzere ilacın değişmeyen ve idrarda atılan miktarı:

$$AUC = \text{Emilen ilaç miktarı} \times (K_u/K)$$

İlacın incelenen preparatının ve standardın emilim fraksiyonu:

$$F = \frac{AUC \text{ preparat}}{AUC \text{ standard}}$$

Eğer ilaç büyük ölçüde metabolize edilirse, emilim derecesi plazma ilaç konsantrasyon verilerinden elde edilir.

II: Kes tart yöntemi: Tüm eğri ve altındaki farklı bölümler kesildikten sonra tartılır, uygun ünitelere dönüştürülür.

III. Süper pozisyon metodu: Bu yöntemin temeli konsantrasyon ve dozajın birbirine bağlı olmasına bağlıdır. Tek dozdan sonra elde edilen veriler, tekrarlanmış dozlardaki ilaç birikimi ve Css tahmininde kullanılan yararlı bir non-kompartman yaklaşımdır (Tablo 18).

Tablo 18: Üç saat aralıklarla verilen 4 ardışık dozdan sonra ilaç konsantrasyonu(Cp).

Zaman	1.Doz	2.Doz	3.Doz	4.Doz
0	0			
1	7			
2	10			
3	5	(+0) 5		
4	2.5	(+7) 9,5		
5	1.25	(+10) 11.25		
6	0.6	(+5) 5,6	(+0) 5,6	
7	0.2	(+2.5) 2,7	(+7) 9,7	
8	0	(+1.25) 1.25	(+10) 11.25	
9	-	(+0.6) 0,6	(+5) 5,6	(+0) 5,6
10	-	(+0.2) 0,2	(+2.5) 2,7	(+7) 9,7
11	-	(+0) 0	(+1.25) 1.25	(+10) 11.25
12	-	-	(+0.6) 0,6	(+5) 5,6

Verilen zaman dilimi birinci doz içindir. 2., 3. ve 4. dozlar için zaman dilimi birinci Cp değerinden başlar. Parantez içinde verilen değerler bir önceki dozdan farktır, her dozun tek başına verildiğinde elde edilen Cp değerine eşittir.

Farklı koşullarda, zamana göre ilaç konsantrasyon tahmini için bazı varsayımlar öne sürülmektedir. Bunların birincisi veriliş zamanına bakılmaksızın, her tek doz verilişinde önceden herhangi bir doz verilmemiş ise aynı konsantrasyon-zaman eğrisi elde edilir. Doz değişimi (veriliş yolu anı), konsantrasyon değişikliği olarak yansır. Tekrarlanmış dozlarda her doz ile oluşan konsantrasyon önceden verilen dozun yoğunluğuna aditif olarak katlanır.

Çoklu dozlarda oluşan ilaç yoğunluğu süper pozisyon yöntemini göstermektedir. Bu örnekte tek doz verildikten sonra (2. sütun) aynı dozun 3 saat aralıklarla tekrar edilmesinde yeni oluşan Cp hesaplanır.

Her doz, farklı zamanlarda, tek başına verildiğinde hemen hemen aynı yoğunluğu verir (parantez içindeki değerler). Fakat tekrarlamada durum farklı olur: Örneğin ikinci doz tek başına verildiğinde bir saat sonra 7 µg/ml Cp oluşturur. Ama birinci dozdan sonra verilirse 9.5 µg/ml elde edilir. Aradaki 2.5 µg/ml fark birinci dozdan kalan miktara bağlıdır. Üçüncü doz verilmesinden bir saat sonra elde edilen konsantrasyon ise 9.7 µg/ml olarak görülmektedir. Çünkü bundan önce iki doz verilmiştir. Dozun tekrarlanmasına rağmen 4 saat sonra yapılan ölçümler hemen hemen aynı veya birbirine çok yakındır. Üçüncü, dördüncü ve daha fazla dozdan sonraki Cp sabit kalmasıdır. Bu durum da kararlı durumun elde edildiğini göstermektedir.

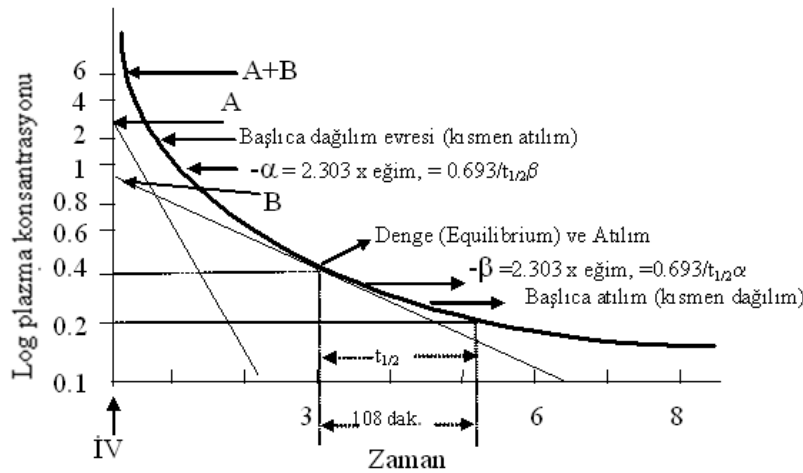
IV. Rezidual yöntem: Zamana bağlı santral bölümdeki ilaç kaybı oranı;

$dC1/dt = \text{Dağılım oranı} + \text{Atılım oranı} + \text{Yeniden dağılım}$ (Şekil 28).

$$dC1/dt = -[K12 C1 + K10 C1] + K21 C2$$

$$-dC1/dt = \beta \times C$$

$$\beta = (K12 + K10 - K21)C1$$



Şekil 28. Rezidual yöntem ile A, B, α ve β değerlerinin saptanması. β evresinde en uygun çizgi oluşturulduktan sonra orijinal verilerden yola çıkılarak α evresi ve A hesaplanır. Burada lidokain örnek olarak alınmıştır ($t_{1/2} = 108$ dk). Görüldüğü gibi atılım tam olmamaktadır. Atılım %90 oranına vardığında tam olarak kabul edilir. $t_{1/2}$ 'ye göre verilen dozun vücuttaki ilaç miktarı hesaplanabilir. α ve β ünitesi saat⁻¹'dir. Bu sabiteler tek bölüm olan atılım sabitesinin yerini almaz. α ve β melez bir sabite olarak modelin K12, K21 ve K10'a bağlıdır.

İ.V. maksimum elde edilen konsantrasyon = $K12 + K10 \times \text{doz}$ (yeniden dağılım = 0)

C1: Santral bölüm yoğunluğu; C2: Periferik bölüm yoğunluğu;

$$C1 = A e^{-\alpha t} + \beta e^{-\beta t} \quad (\alpha = \text{dağılım evrenin oran sabitesi})$$

$$t_{1/2\alpha} = 0.693 / \alpha.$$

$$\beta = 2.303 \times \text{eğim}$$

$$t_{1/2\beta} = 0.693 / \beta$$

$$\alpha = 1/2 \{ (K12 + K21 + K10) + \sqrt{ (K12 + K21 + K10)^2 - 4K21K10 } \}$$

$$\beta = 1/2 \{ (K_{12}+K_{21}+K_{10}) + \sqrt{[(K_{12}+K_{21}+K_{10})^2 - 4K_{21}K_{10}]} \}$$

A ve B konsantrasyon boyutu olan kesişme terimleridir. B; ordinatta β evrenin $t = 0$ ekstrapolesidir. A; dağılım evresini temsil eder ikincil eğrinin ordinat ile kesişmesidir, ekstrapole edilen β evre değeri deney verilerinden çıkarılarak elde edilir. A ve B bir bölümdeki C_0 karşılığıdır.

$$K_{10}(K_e) = A+B/(A/\alpha)+(B/\beta) \text{ ve } = \alpha\beta/K_{21}$$

$$K_{12}=AB/(A+B)^2 \cdot (\beta-\alpha)^2/K_{21}$$

$$K_{21} = A\beta+B\alpha/A+B, \text{ veya } = \alpha\beta/K_e = A\beta+B\alpha/A+B$$

$V_d = \text{Doz}/\text{konsantrasyon}; X_0/C; X_0 = V_d \times C$. X_0 vücuttaki ilaç miktarını gösterir.

Dağılım hacmi ve bölüm (kompartman) ayrı kavramlardır, çünkü bu hacim fiziksel bir boşluk anlamına gelmez.

$$\text{Santral } V_1 = X_0/A+B$$

V_2 'yi ölçmek için total dağılımı (V_d) hesaplamak gerekir:

$$V_d = V_1+V_2$$

$$\text{Periferal } V_2 = V_1 \times K_{12}/K_{21}$$

$$\text{Denge-kararlı durumu } C_{ss} \quad V_d = V_1+V_2 = V_1(1+K_{12}/K_{21})$$

Buradaki görülen V_d , ilacın atılmadığı durumda veya 'infüzyon oranı = atılım' olduğu andaki değeri göstermektedir. Tek doz verildiğinde yalnız C_1 den C_2 'ye net aktarma = 0 durumunda doz (vücuttaki ilaç miktarı) ile plazma yoğunluğu arasında doğru ilişkiyi verir. Bu da periferal bölümdeki yoğunluğun maksimum olduğu zamanda elde edilir. β evresindeki plazma yoğunluğunu, vücuttaki total ilaç yoğunluğu ile ilişkilendiren yöntem daha iyi biçimde V_d değerini tahmin eder. Buradaki dağılım hacmi V_d (β) veya eğri altındaki alan ile ölçüldüğünden V_d (alan) olarak adlandırılır:

$$V_{d(\beta)} = X_0 / \beta \left(\int_0^{\infty} C dt \right)$$

$$= X_0 / \beta (\text{AUC})$$

$$\int_0^{\infty} C dt = A / \alpha + B / \beta$$

$$V_{d(\beta)} = X_0 / \beta \left[(A / \alpha + B / \beta) \right]$$

Buna göre dağılım, vücuttaki miktar ile ilaç yoğunluğunu ilişkilendiren bir kavramdır:

$$V_d = \text{vücuttaki miktar} / [C_p]$$

$$\text{Plazmadaki miktar} = V_p \times [C_p]$$

$$\text{Vücuttaki miktar} = V \times [C_p]$$

$$\text{Plazmadaki ilaç fraksiyonu} = V_p/V$$

$$V = V_p + V_t \times [C_t] / [C_p]$$

Plazmada ilacın bir bölümü plazma proteinlerine bağlanır, diğer bölümü dokulara dağılır (serbest).

Plazmadaki serbest kesir $f_1 = C_1 (f_u) / [C_p]$ (toplam plazma yoğunluğu).

Dokudaki serbest kesir $f_{t1} = C_{t1}$ (serbest doku fraksiyonu) / $[C_p]$. $[C_t]/[C_p]$ denklemde yerleştirildiğinde:

C_1 ve C_{t1} aynı olduklarında: $[C_t]/[C_p] = f_1 / f_{t1}$ ve:

$$V = V_p + V_t \cdot f_1 / f_{t1}$$

Buna göre, sanal V_d 'nin f_1 arttığında artması ve fakat f_{t1} arttığında ise azalması beklenir.

V_p bilindiğinde ve f_1 ile V_d ölçülebildiğinden V_t / f_{t1} ' in değeri aşağıdaki gibi belirlenebilir:

$$\frac{V_1}{f_1} = \frac{V - V_p}{f_1}$$

Genellikle V_t hücre dışı su hacmiyle toplam vücut suyundan çıkarılan V_p 'den sonra elde edilen değer arasında yer almalıdır (12 L- 39 L).

Görüldüğü gibi görülen V_d plazmadaki ilaç yoğunluğu ile vücuttaki total ilaç miktarının oranıdır ve 0.04 L/kg ile 20 L/kg arasında değişir. Kandaki ilaç konsantrasyon verilerine göre görülen

$$V_d = V_k + (f_k \cdot V_D / f_D)$$

V_k ; kan hacmi. f_k ve f_D ; kan ve ekstraselüler serbest drog fraksiyonudur.

$$V_D = \text{Total vücut suyu} - V_k$$

Polar ilaçlar için $V_D = \text{Ekstraselüler su} - V_k$

$$\text{Plazma verilerine göre } V_d = V_p \cdot (1 + RE/I) + f_p V_p [(V_E / V_p - RE/I)] + V_R f_p / f_D$$

V_p ; plazma hacmi. RE/I ; plazma dışındaki ekstraselüler sıvıdaki 'protein / plazma proteini'. Proteinin tümü albümin olarak varsayılırsa = 55-60/45-40 = 1.4

V_R ; ilacın dağıldığı fiziksel hacim (total sıvı 42 L veya ekstraselüler sıvı 15 L)

f_p, f_D ; plazma ve dokudaki serbest ilaç.

V_E : Ekstraselüler su - plazma , 15-3 = 12L

$$V_d = 3 \times 2.4 + 7.8 f_p + V_R f_p / f_D$$

Eğer ilaç yalnız ekstraselüler suya dağılıyorsa: $V_R = 0$

$$V_d = 7.2 + 7.8 f_p$$

Eğer $V_d >$ total vücut suyu:

$$V_d = \frac{V_R * V_D}{f_D}$$

V_d cinsiyet, yaş, ağırlık ve hastalık durumlarına göre değişebilir. Örneğin; Klordiazepoksidin için V_d değeri kadınlarda 0.58L/kg, erkeklerde 0.45 L/kg'dır.

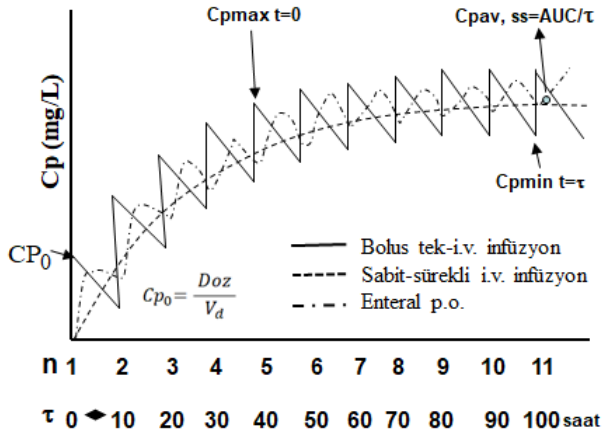
V_d iki yöntem ile ölçülür:

a. *Alan yöntemi*: Tek i.v. dozdan sonra serum yoğunluğu-zaman eğrisi 'AUC' ölçülür.

$$\begin{aligned} V_d(\text{alan}) &= \frac{\text{Doz}}{\beta} * \text{AUC} \\ &= \frac{\text{Doz}}{\beta(A/\alpha + B/\beta)} \end{aligned}$$

b. *Kararlı durum yöntemi*: C_1 'den C_2 'ye net transfer 0 varsayılır. Bu noktada periferik bölüm yoğunluğu maksimum olur. Sürekli infüzyonda yararlıdır. Tek dozdan sonra yararlı değildir.

Kararlı durum (Css): Farmakoterapide ilaçlar sabit-sürekli verilisten çok genelde çoğul olarak belli aralıklarla verilir. Bu durumda ilaç yoğunluğu sabit bir duruma gelinceye dek değişiklik gösterir. İlaç konsantrasyonunun sabitlenmesine ‘kararlı durum’ adı verilir (Şekil 29).



Şekil 29. Çoklu dozlarda kararlı durum. τ : dozlar arası süre (10 saat olan yarı ömre eşittir). n =verilen doz sayısı. İlaç verildiğinde maksimum C_p elde edilir ve o doza göre $t=0$ 'dır. Çoğul tedavide ve ilaç aynı dozda ve sabit bir aralıklarla verildiği sırada C_p herhangi bir zaman dilimi içinde: C_{ss} 'nin elde edilmesi, özellikleri ve C_{ss} 'yi değiştiren etkenlerin bilinmesi önem arz etmektedir. C_{ss} , i.v. veriliste emilim söz konusu olmadığından veya biyoyararlanım %100 olduğundan her zaman örnek olarak alınır.

$$C_p = \frac{S_x F_x \text{ Doz} (1 - e^{-n x k_{el} x t})}{V_d x (1 - e^{-k_{el} x t})} x [e^{-k_{el} x t}]$$

t : son dozdan sonra geçen süre; n :son dozun sayısı; τ : dozlar arası süre. Doz verildiği sırada (veya hemen bitişinde) $t=0$, ve C_{pn} maksimum düzeyde olur.

$$C_{pmax, n} = \frac{S_x F_x \text{ Doz} (1 - e^{-n x k_{el} x t})}{V_d x (1 - e^{-k_{el} x t})}$$

$t=\tau$ ise C_{pn} minimum düzeyde olur:

$$C_{pmin, n} = \frac{S_x F_x \text{ Doz} (1 - e^{-n x k_{el} x t})}{V_d x (1 - e^{-k_{el} x t})} x e^{-k_{el} x t}$$

veya $C_{pmin, n} = C_{pn, max} * e^{-K \tau}$

Kararlı duruma ulaşmadan önce C_p artar. Doz ilk verildiğinde yükleme dozu veya dozlama oranı (DR) olarak ifade edilir. DR bir ilaç 400 mg / her 8 saatte verilirse $DR = 400/8 = 50$ mg/saat'tir. Eğer ilaç belli aralıklarla değil, düzensiz olarak (her 8 veya 6 saat yerine günde örneğin 3 kez veya yemekten sonra veya uykudan önce) verilirse:

DR = total günlük doz/24 saat kabul edilebilir.

Kararlı durumdan önce ve dozlar arasında,

$$C_{pn} = C_{pmax, n} * e^{-K \tau}$$

Dozlar arası sonunda ve bir sonraki doz verilmeden önce,

$$C_{pmin, n} = C_{pmax, n} * e^{-K \tau}$$

İlaç verilmesine devam edildiğinde belli bir süre sonra ($5 \times t_{1/2}$) ilaç girdisi ile klirensi eşleşir. Bu arada ardışık dozlarda tepe (C_{max}) konsantrasyon değeri aynıdır: kararlı durum sağlanmıştır. İlaç kinetiği sabit olarak kalır.

Kararlı durum yoğunluğu doz ve yarı ömür arttıkça artar. Sabit i.v. infüzyon verilşte C_{ss} : dozlama oranı (DR) ve klirensin fonksiyonudur.

$$Kl = K_o / C_{ss} \quad K_o; \text{ infüzyon oranıdır (verilen miktar/süre): } C_{ss} = K_o / Kl$$

Çoğul ve kronik tedavide kararlı durum ile ilgili aşağıdaki parametreler öğrenilmelidir:

- Kararlı duruma erişim zamanı
- Averaj konsantrasyon (C_{av} , ss)
- Maksimum-tepe noktası (C_{max} , ss)
- Minimum-dip noktası (C_{min} , ss)
- Konsantrasyon
- C_{max} / C_{min} oranı- dalgalanma
- C_{max} ve C_{min} değerlerine etki eden değişkenler
- Tedaviye yönelik sağlanması gereken doz
- Uygun dozlar arası sürenin saptanması
- Kararlı durum parametreleri için kullanılacak denklemler
- İlaç birikimi

Kararlı durum konsantrasyonuna erişmeden önce kullanılan denkleme göre tedavi sürdürüldükçe ve doz sayısı (n) arttıkça kararlı duruma yaklaşılır.

$$C_{pn} = \frac{Sx Fx Doz (1 - e^{-nxkel x t})}{Vd x (1 - e^{-kel x t})} x [e^{-kel x t}]$$

Buna bağlı e^{-nkt} sıfıra yaklaşır ve $1 - e^{-nkt}$ sonucu bir olur.

Kararlı durum konsantrasyonu sağlandığında C_{min} ve C_{max} :

$$C_{pmax, ss} = \frac{Sx Fx Doz}{Vd x (1 - e^{-nx kel x \tau})}$$

$$C_{pmin, ss} = \frac{Sx Fx Doz}{Vd x (1 - e^{-nx kel x \tau})} x e^{-kel x \tau}$$

$$= C_{pmax, ss} \cdot e^{-kt}$$

Tek infüzyon verilşte ve kararlı durum öncesi:

$$C_p = \frac{Ra x (1 - e^{-kt})}{Klirens} x e^{-kt}$$

T : infüzyon süresi; t' : infüzyon bitişinden sonraki geçen süre: $t' = t$ (dozlar arası süre)-infüzyon süresi.

Ra verilmiş doz oranı=Doz/süre (τ).

Kararlı durumda vücuda giren ilaç/ ilaç girdisi ile atılan ilaç eşit olduğundan;

$$C_{p ss} = \frac{Doz}{Klirens x \tau}$$

İlaç düzeyinin bir zaman (t') dilimi içindeki düzeyden bir sonraki zaman (t) dilimindeki düzeye (Cp') düşmesi:

$$Cp' = \frac{Doz x (1 - e^{-kT})}{Klirens x \tau} x [-k(t' \rightarrow t)]$$

Bazen ilaç önce bolus şeklinde ve devamında infüzyon şeklinde verilerek tedaviye devam edilir. Bu durumda:

$$Cp = \frac{Yükleme Doz x (e^{-kt})}{Vd} x \frac{Doz x (1 - e^{-kt})}{Klirens x \tau}$$

1. Kararlı duruma erişim süresi: Veriliş yolu, dağılım hacmi ve $t_{1/2}$ gibi etkenler önemlidir. Doz veya dozlar arası süreden etkilenmez. Dağılımı hızlı olan ve sürekli sabit oranda i.v. verilen bir ilacın Css'nin elde edilmesi $t_{1/2}$ 'nin fonksiyonudur (Tablo 19). Genelde 5 yarı ömür sonra Css'nin %95'i üzerinde bir düzey elde edilir.

$$Cp_{max,n} = Cp_{max,ss} * (1 - e^{-kt})$$

$$\frac{Cp}{C_{ss}} = 1 - e^{-kt}$$

Tablo 19. Kararlı duruma ulaşması için gereken süre:

Css %	x $t_{1/2}$
0	0
50	1
75	2
87.5	3
93.75	4
96.875	5
98	6
99.99	7

$1 - e^{-kt}$: Herhangi bir zaman diliminde elde edilen Css fraksiyonudur. Değeri sıfırdan başlar kararlı durum sağlandığında bir (1) değerine yaklaşır.

$$\frac{0.95 Cp_{max,ss}}{Cp_{max,ss}} = [1 - e^{-kel x t}]$$

$$e^{-(0.693/t_{1/2}) x t} = 0.05$$

$$\frac{-0.693}{t_{1/2}} x t = \ln 0.05$$

$$\frac{-0.693}{t_{1/2}} x t = -3$$

$$t = \frac{3}{0.693} x t_{1/2}$$

$$t = 4.33 x t_{1/2}$$

Buna göre kararlı duruma erişmek için $\approx 4-5$ yarı ömür gerekmektedir.

Tekrarlanmış sabit doz ve sabit aralıklarla verilen ilaç için aynı şey geçerlidir. Genel olarak dağılımı yavaş olan ve multi-kompartman gerektiren ilaçlarda kararlı durum daha kısa sürede elde edilir. Oral ve kas içi verilşte ise kararlı durum daha uzun sürede elde edilir.

Farklı ilaçların farklı koşullarda verilişlerinden sonra kararlı durumun belli fraksiyonlarının gösterilmesi, kullanımı zor olan denklemler gerektirmektedir. Fakat AUC analizi tek veya tekrarlanmış dozlarda bu sorunu gidermektedir.

Bu yöntemin temelinde, tek dozdan sonra total AUC'nin belli fraksiyonuna eşit olan AUC $0 \rightarrow t$ elde etmek için gereken süre, tekrarlanmış dozlarda kararlı durumun aynı fraksiyonunu elde etmek için istenen süreye eşittir. Bunu şu denklemle açıklayabiliriz:

$$f_{ss} = AUC_{0-t} / AUC$$

f_{ss} ; tekrarlanmış dozlarda t zamanında erişilen C_{ss} fraksiyonu, AUC; tek doz alanıdır. Burada ilaç verildikten sonra zaman seçilir ve f_{ss} hesaplamak için alan analizi yapılır. f_{ss} 'nin belli oranına (%90) ulaşmak için gereken süre deneme- yanılma yöntemi ile yapılır. Tedavi süresi ilk dozdan başlayıp herhangi bir dozdan sonraki zamana (t) kadar uzayan bir süredir. Bu süre doz sayısı ve dozlar arası süresinden aşağıdaki denklemden hesaplanabilir.

$$\text{Tedavi süresi} = (n-1) \times \tau + t$$

2. Averaaj C_{ss} : Kararlı durumda konsantrasyon doz, yarı ömür ve dozlar arası süreden etkilenir. C_{max} ve C_{min} 'nin yanı sıra ortalama kararlı durum konsantrasyonu klinikte önemlidir. Averaaj C_{ss} yararlı bir parametre olmasına rağmen doz veriliş sırasındaki ilaç konsantrasyonunun zamana göre seyri ile ilgili hiçbir bilgiyi sağlayamaz. Bu durum, dağılımı hızlı ve yarılanma ömrü uzun olan, bir $t_{1/2}$ 'den daha kısa sıklıkta verilen ilaçlarda (örneğin $t_{1/2}$ 12 saat ise $\tau = 8$) o kadar önemli değildir. Bu durumda daha az dalgalanma ve C_{max}/C_{min} oranı 2'den az olur. Kararlı durum konsantrasyon profili yassı olur. Öte yandan, dağılımı multi-kompartman yavaş ve yarı ömrü kısa olan ilaçlarda durum daha farklıdır. $t_{1/2}$ 'den daha uzun aralıklarla verilen ($t_{1/2} = 2$ saat, $\tau = 6$ saat) verilşte C_{max}/C_{min} oranı 2'den fazladır. Bu durum sub-terapötik veya toksik yoğunluğa yol açar.

Dozlar arasında konsantrasyon hem üssel hem de non-lineer olarak düştüğünden $C_{pav,ss}$, C_{max} ve C_{min} 'nin aritmetik bir ortalaması değildir (genelde $C_{pav,ss}$ daha küçüktür). $C_{pav,ss}$ düşüş sırasındaki eğri altında alan ile dozlar arası sürenin oranıdır:

$$C_{av,ss} = AUC_{ss} / \tau$$

$$AUC = S.F.D/Kl$$

Yukarıdaki iki denklemin birleştirilmesinden:

$$C_{pav,ss} = \frac{S * F * D}{Kl * \tau}$$

(D/τ dozlama oranıdır)

3. Dalgalanma: Kararlı durumda dozların verilme aralığında görülen tepe-dip noktaları farkı olarak görülür. Tepe: dozun verildiğinde, Dip ise bir sonraki doz verilmeden önce olan yerdir. Dozlar arasında atılan ilaç miktarını yansıtır. Atılma oranı (k) ve dozlar arası sürenin artmasına karşı yarı ömür kısa ise dalgalanma da artar.

$$\frac{C_{pmax,ss}}{C_{pmin,ss}} = \frac{1}{e^{-k\tau}}$$

Büyük K (kısa yarı ömür) ve uzun dozlar arası süre, $e^{-k\tau}$ 'nin küçülmesi ve oranın artmasına neden olur (dalgalanma artışı). Buna göre uzun yarı ömür (küçük K) ve kısa dozlar arası süre küçük dalgalanmalara neden olurken; kısa yarı ömür ve uzun dozlar arası süre dalgalanmayı artırır. Dalgalanma (C_{max}/C_{min}) mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (iki kat veya daha az). İlacın oral verilmesi durumunda damar içi verilmesine göre daha belirgindir. Eğer ilaç her $t_{1/2}$ 'de verilirse ($\tau = t_{1/2}$) tekrarlanmış dozlarda kararlı durum birikimi birinci dozun iki katı olur. Toksik olmayan bazı ilaçlar (penisilin, sefalosporin gibi) $t_{1/2}$ 'den daha uzun sürede verildiği için birikim söz konusu olmaz ($t_{1/2} = 1$ saat, $\tau = 6-8$ saat). Öte yandan diğer ilaçlar için $t_{1/2} > \tau$ olduğundan birikim önemlidir (diazepam, fenobarbital, digoksin gibi). Genel uygulamada ilaçların tekrarlanmış dozlarında ilaçlar her $t_{1/2}$ 'de bir verilir.

$$C_{pmax} - C_{pmin} = \text{Doz} / V_d$$

$$C_{pmax} / C_{pmin} = 2^{(\tau/t_{1/2})}, \tau = \text{dozlar arası süre.}$$

Örneğin; eğer bir ilacın (ampisilin) $t_{1/2} = 2$ ise:

$$\text{Her iki saatte bir verilirse: } C_{pmax}/C_{pmin} = 2^1 = 2$$

$$\text{Her dört saatte bir verilirse: } C_{pmax}/C_{pmin} = 2^2 = 4$$

$$\text{Her altı saatte bir verilirse: } C_{pmax}/C_{pmin} = 2^3 = 8$$

Yani C_{max} , C_{min} 'den sırasıyla 2, 4 ve 8 kat daha büyük olur.

$$\text{Dalgalanma yüzdesi} = 100 \times \frac{(C_{max,ss} - C_{min,ss})}{C_{av,ss}}$$

$$C_{av,ss} = \frac{AUC\tau,ss}{\tau}$$

4-Birikim: Çoğul dozlarda verilmesinde, toplam ilaç miktarının verilen doz ile bir önceki dozdan kalan fraksiyonun toplamı olacağı tahmin edilir. Bu olay '*süper pozisyon temeli*' olarak bilinir. Ancak kararlı durum öncesi ilaç birikimine karşı, kararlı duruma erişildikten sonra dozlar arasında birikim kaybolur ve bu dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır (Tablo 20). Burada 100 mg bir doz verildiğinde ilk dozun verilme aralığının sonunda 50 mg (bir $t_{1/2}$ geçmiş olur) ilaç kalacaktır. İkinci doz verildiğinde $C_{pmax} 100+50= 150$ mg olacaktır. Tablo 20'de görüldüğü gibi ilk dozdan 50 mg birikirken, birikim giderek azalır ve 6. ile 7. dozlar arası yalnız bir mg birikim söz konusu olur.

Kararlı durumdaki birikim tutarı C_{pss} 'yi ($C_{pmax,ss}$, $C_{pmin,ss}$ ve $C_{pav,ss}$ gibi) birinci dozdan sonraki C_p ile karşılaştırarak ölçülebilir. C_{pss} genelde r kat ($1/(1 - e^{-k\tau})$) tek dozdan elde edilen C_p 'den yüksektir. Dozlar arası kısa ve yarı ömür uzun olduğunda ilaç birikir.

Tablo 20. Maksimum (Ab_{max}) ve Minimum (Ab_{min}) ilaç miktarı ve ardışık dozlar arası birikim.

Dozlar arası süre (t _{1/2})	Ab _{max} (mg)	Ab _{min} (mg)	Doruklar arası birikim
1	100	50	-
2	150	75	50
3	175	87.5	25
4	187.5	93.8	12.5
5	193.8	96.9	6.2
6	196.9	98.5	1.5
7	198.5	99	1
Kararlı durum			
N	199.3	100	0
N+1	199.7	100	0

*Doz 100 mg/hasta. Dozlar arası süre= yarı ömür.

Her yoğunluğu birinci dozdan sonraki konsantrasyon ile olan oranı 'birikim oranı, r veya R olarak bilinir.

$$r = \frac{Cp_{ss}}{Cp_1}$$

Cmax değerlerinin karşılaştırılması:

$$r = \frac{Cp_{max,ss}}{Cp_{max}} = \frac{(S_*F_*D/Vd) \times [1/(1-e^{-k\tau})]}{S_*F_*D_*Vd}$$

$$r = \frac{1}{(1-e^{-k\tau})}$$

Eğer dozlar arasında atılma düşük ise (kısa τ ve uzun yarı ömür) ve dalgalanma küçük ise birikim büyük olur. Birikim ayrıca vücuttaki ortalama ilaç (Ab_{av, ss}) miktarları olarak ifade edilebilir:

$$r = \frac{Ab_{av,ss}}{S.F.D} = \frac{Cp_{av,ss} \times Vd}{S.F.D} = \frac{S.F.D / kl \cdot \tau}{S.F.D} \times Vd$$

$$= \frac{Vd \times 1/kl \cdot Vd}{\tau} = \frac{1/693 t_{1/2}}{\tau} = \frac{1.44 \times 1/2}{\tau}$$

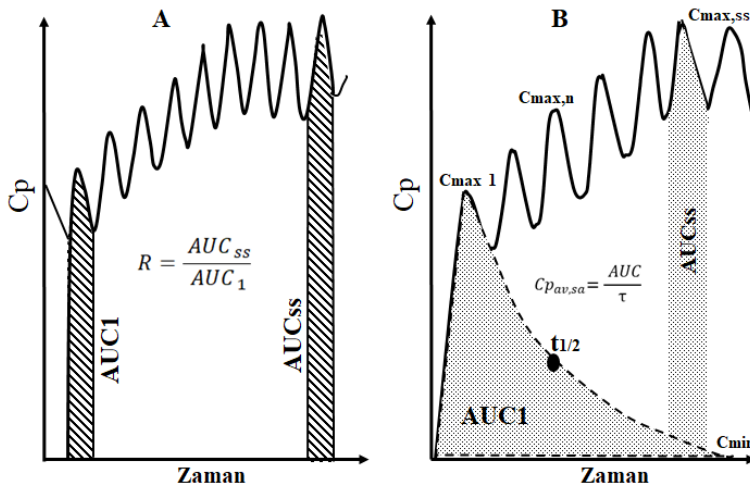
İlaç her yarı ömürde bir verildiyse C_{ss}>tek dozdan sonraki C_p'den 1.44 kat büyük olur. Ayrıca klirensin düşük olduğu ve yarı ömrün uzun olduğu durumlarda birikim artar ve toksisiteye yol açabilir. Örneğin metdon verilisinde, verilen hastada metabolizma ve atılma kapasitesi bozulduysa metadon birikebilir ve toksik etkisi ortaya çıkabilir. Metadon gibi ilaçların ağrı kontrolünde kullanımı artmaktadır. Metadonun uzun yarı ömrü (27±12 saat), düşük klirensi (2,3±1,2 mL/Kg/dak) ve popülasyonda belirgin kinetik farkı

söz konusu olduğundan klirens işlemi yetmezliğinde ters etki veya zehirlenmelere neden olur. Birikim kavramı toksikoloji için de önemlidir. Uzun yarı ömürlü toksikana düşük düzeyde bile uzun süre maruz kalmak toksikanın birikimi ve zehirlenmeye yol açar. Özet olarak ilaç yarı ömürden ne kadar kısa aralıklarla verildiyse birikim olasılığı da o kadar artar:

$$R = \frac{1}{0.693} \left[1 - e^{-\frac{\text{Terminal } t_{1/2}}{\tau} \times \tau} \right]$$

$$= \frac{1}{1 - 0.5^{\tau/t_{1/2}}}$$

Öte yandan kararlı durumda birikim, kararlı durumda elde edilen ortalama C_{ss} ile ilk dozdan sonraki C_p oranından da ölçülebilir (şekil 30).



Şekil 30. Kararlı durumda ilaç birikimi (A) ve $C_{pav,ss}$ (B) tahmini. Birinci dozdan sonraki her dozdan elde edilen alan (AUC1) ve daha sonra tedavinin devamında ve dozun tekrarında, her doz ile ilgili AUCss olarak hesaplanır ve ilaç birikimi olur (A). Yalnız tek veriliş durumunda ise C_p maksimum değere eriştikten sonra azalmaya başlar ve minimum düzeye düşeceği sürenin yarısı yarı ömür gösterir (B).

Dikkat edilmesi gereken konu kararlı durumda C_{max}/C_{min} oranı artıkça birikim azalır (Tablo 21).

$$\frac{C_{max,ss}}{C_{min,ss}} = 2^{\tau/t_{1/2}}$$

Kararlı durumda $R = \text{Kararlı durumdaki AUC} / \text{ilk dozdan sonraki AUC}$ oranıdır.

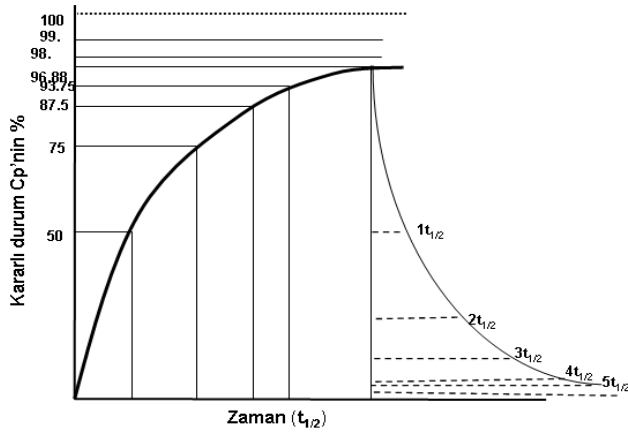
$$\ln \frac{C_{min}}{C_{max}} = Kx\tau$$

$$\tau = -\frac{1}{k} \ln \frac{C_{min,ss}}{C_{max,ss}}$$

Tablo 21. Farklı dozlar arası süre/yarı ömür için kararlı durumdaki birikim indeksi ve Cmax,ss/ Cmin,ss konsantrasyon oranı

$\tau/t_{1/2}$	0.125	0.25	0.5	1	2	4
R	12	6	3	2	1.3	1.07
Cmax, ss /Cmin, ss	1.09	1.2	1.4	2	4	16

Dozlar arasında üssel olmayan azalma: Doz belli bir süre içinde verilse de dozun dolaşıma hemen ve homojen (tek kompartman) olarak dağıldığı varsayılır. Doz verildiğinde Cmax elde edilir. Bir sonraki doza dek (dozlar arası süre) Cp yalnız atılma etkisi altındadır ve Cmax düzeyinden Cmin değerine düşer. Dozlar arasında olduğu gibi ilaç verilmesi tamamen durdurulduğunda Cp yarı ömre bağlı mono-eksponansiyel bir düşüşe geçer (Şekil 31).



Şekil 31. Çoğul tedavide kararlı duruma erişim ve ilaç kesildiğinde mono-eksponansiyel Cp düşüşü ve dozun atılma süreleri ile ilaç yarı ömrü ilişkisi.

Azalma hesaplaması toksikolojide de önemlidir. Örneğin i.v. tek doz verilmiş digoksinin (yarı ömür=60 saat) toksik olan 4.5 µg/L düzeyinden toksik olmayan 1.5 µg/L düzeyine düşmesi için gereken süre (t) hesaplaması için önce k sabitesi hesaplanır:

$$K = \frac{0.693}{60 \text{ saat}} = 0.0116 \text{ saat}^{-1}$$

ve sonra:

$$t = \frac{\ln Cp^1 - Cp^2}{K} = \frac{\ln 4.5 - \ln 1.5}{0.0116 \text{ saat}^{-1}} = 94.7 \text{ saat}$$

İlaç doz- konsantrasyon-etki ilişkisi: Kinetik ve dinamik temeller hedef konsantrasyon ve uygun doz rejimi elde etmek için kullanılır. Farmakolojide uygulanan doz, kullanım şekline göre 5 çeşide ayrılır:

1. **Sabit doz:** Toksik dozun altında verilerek ve bireysel varyasyonu önemsiz kılarak istenilen terapötik etki elde edilir (midriyatik, diüretik, analjezik, oral kontraseptif etki, antimikrobiyal gibi).

2. **Değişik kabaca ayarlanabilir doz:** Buradaki ince ayarlama etkiyi fazla değiştirmez. Terapötik sonuç kolayca ölçülmez (örneğin depresyon ve anksiyete gibi hastalıklarda), yavaş değişir (tirotoksikoz ve epilepsi'de) veya pato-fizyolojik nedenlerle değişir (analjezik ve adrenal steroid ile tedavide).
3. **Değişik ince ayarlanabilir doz:** Elde edilen sonuç kolayca ölçülebilir ve doz değişikliğine hızla yanıt gösteren bir vital fonksiyondur (tansiyon, kan şekeri gibi). Bu nedenle doz ayarı çok titizlikle yapılmalıdır. Adrenokortikoid replasman tedavisi bu sınıfa girerken adrenokortikal farmakoterapi 2. grupta gösterilir.
4. **Maksimum tolere edilir doz:** İdeal terapötik etkiyi elde edememe durumunda (antikanser, bazı antimikrobiyal ilaçlar) istenmeyen etkilerin ortaya çıkıncaya kadar dozun artırılması ve daha sonra terapötik etkiyi elde ettikten sonra dozun yavaşça azaltılmasıdır.
5. **Minimum tolere edilebilir doz:** Bazı hastalıklarda (astım, romatoid artrit) uzun süre ilaç kullanılması (adrenokortikal steroid tedavisi gibi) semptomatik iyileşme sağlayabilirken ilacın uzun süre ve yüksek dozda kullanımı ters etkilere neden olur.
6. **Efektif doz:** Klinikte seçilen doz miktarı, veriliş yoluna göre, gereken terapötik yoğunluğu sağlamak amacıyla verilir. Genel olarak i.v. veriliş durumunda:

Sürekli infüzyonda (miktar/zaman) = C_{pss} (miktar/hacim) x Kl (hacim/zaman)

Kesik verilişte ise doz = C_{pav} x Kl dozlar arası süre (C_{pav} : ortalama plazma konsantrasyon):

$$Oral\ doz = \frac{C_{pav} \times Kl \times \tau}{Biyoyarlanım\ (F)}$$

Burada dolaşıma giren miktarı etkileyen faktör biyoyarlanım (F) değeri de hesaba katılır.

$$Kl/F = Dozlama\ oranı/C_{ss}$$

Sürekli etki istenildiği durumda doz şekli: Toksikiteye neden olmadan, vücutta önceden ilaç varlığının söz konusu olmadığı durumda ve hızlı klinik etki gerektiğinde priming veya yükleme dozu (D_y) uygulanır:

Yükleme dozu (D_y): Bilindiği gibi, 1. derece kinetiğe tâbi ilaçlar gerek çoğul oral doz, gerekse sürekli i.v. yol şeklinde verilirse $4-5 \times t_{1/2}$ süre sonra $C_{ss} \pm \%10$ elde edilir. Bazı acil vakalarda, optimum terapötik etkinin kısa sürede elde edilmesi gereken durumlarda, veya ilacın $t_{1/2}$ 'si uzun olduğunda D_y verilir. Bu genelde parenteral yol ile ve yüksek dozda verilerek uygulanır. Bu doz, gereken sürdürme dozu ve atılma oranına göre hesaplanır:

Verilen D_y plazma terapötik yoğunluğu hemen sağlar. Miktarı, istenilen ilaç plazma yoğunluğu ve dağılımına bağlıdır:

$$D_y = C_{pss} \times \frac{Vd}{S * F}$$

$$D_y = \frac{Sürdüme\ dozu}{1 - e^{-k\tau}}$$

veya

$$Dy = D_s + Dy \cdot e^{-kt}$$

Yükleme dozu ilacın Cp ve Vd'ye göre de ölçülebilir:

$$Cp \times Dy = \frac{S \times F \times x \times Dy}{Vd} = (e^{-kt})$$

Eğer ilaç önce bolus şeklinde verilip ve daha sonra tedaviye infüzyon şeklinde devam edilirse total ilaç yoğunluğu bolus (Cp x Dy) ve infüzyon ile elde edilen Cp.nf yoğunluğun toplamı olur:

$$Cp \text{ toplam} = Cp \text{ Dy} + Cp \text{ inf}$$

$$Cp \text{ infüzyon} = \frac{S \times F \times x \times Ra}{Klerans} \times (1 - e^{-kt})$$

$$Cp \text{ toplam} = \frac{S \times F \times x \times Dy}{Vd} \times (1 - e^{-kt}) + \frac{S \times F \times x \times Dy}{Klerans} \times (1 - e^{-kt})$$

$$Cp_{ss} = S.F. \times Dy / Vd$$

$$\text{ve } Cp_{ss} = S.F.K_0 / K_1$$

$$Cp \text{ toplam} = Cp_{ss} \cdot e^{-kt} + Cp_{ss} \cdot (1 - e^{-kt})$$

$$= Cp_{ss} (e^{-kt} + 1 - e^{-kt})$$

$$= Cp_{ss}$$

Bu sonuca göre; bolustan sonra kayıp olan ilaç fraksiyon yerini, verilen infüzyon ile fraksiyon karşılar.

Örnek: Gentamisin için gereken $Dy = Cp (8 \text{ mg/L}) \times Vd (18 \text{ L}/70 \text{ kg}) = 144 \text{ mg} / 70 \text{ Kg}$.

Aynı şekilde lidokain ($t_{1/2}=1$ saat) için de uygulanabilir. Miyokard enfarktüsü durumunda disritminin giderilmesi için 4-6 saat beklenemez ve Dy uygulanır. Bu durumda duyarlı hastalarda toksik/alerjik etkiler görülebilir. Buna göre hesaplanan Dy, τ saat verildikten sonra tekrarlanan sürdürme dozundan elde edilir ve Cmin Css'ye eşit olan bir konsantrasyon sağlayabilir. Eğer ilaç her $t_{1/2}$ 'de verilirse, 'Dy = 2 x sürdürme dozu' olur. Örneğin tetrasiklin'in ($t_{1/2} = 8$ saat) 500 mg Dy'den sonra 250 mg/her 8 saatte bir verilebilir. Dy ile sürdürme dozun (Ds) arasındaki fark τ ve $t_{1/2}$ 'e bağlıdır: Eğer $\tau / t_{1/2}$ küçük ise bu fark (Dy/ Ds) büyük olur.

Sürdürme dozu (Ds): Klinik uygulamalarda ilaçlar genelde tekrarlanmış doz olarak veya sürekli infüzyon şeklinde verilir. Terapötik etkiyi sürdürmek için sürdürme dozu (Ds) genelde yükleme dozunun yarısı olan aralıklarla (her $t_{1/2}$) verilir. Fakat bu verilen doz oranı $t_{1/2}$ 'ye bağlıdır.

1. $t_{1/2} = 6-12$ saat: Bu durumda doz alımı her 6-12 saatlik aralıklarla olduğu için $1/2$ Dy oranında verilirse bu uygun bir yöntem olarak kabul edilir.

2. $t_{1/2} > 24$ saat: Bu durumda hasta uyumu iyi olmasına karşın, ilaç her yarı ömürde (24 saat gibi) alındığında her gün daha fazla ilacın vücuda girmesi anlamına gelir. Bu durumda ilacın birikmesi ve toksisitesinin ortaya çıkmasına neden olur. Bu durumda 24 saat içinde vücuttan atılan ilaç miktarının yerine konulması çözüm olarak kabul edilebilir. Bu fraksiyonu ölçmek için başlangıç doz oranı, $t_{1/2}$ ve dozlar arası süreyi bilmek gerekir:

D_i ; başlama (inisyel) dozu

istenen etkiyi elde etmek için t zamandan sonra ilacın vücutta kalan miktarı D_t ise:

Südüürme dozu $D_s = D_i - D_t$,

$$D_t = D_i * e^{-kt}$$

$$D_s = D_i * (1 - e^{-kt});$$

Örnek: Digoksin için gereken $D_s = 1.5 \cdot (1 - e^{-0.693/36 \times 24}) = 0.56$ mg.

Südüürme dozunun değeri ilacın klirensi ile etkilenir: Dozlama oranı = hedef C_{ss} x Kl/F

3. $t_{1/2} < 3$ saat: İlacın yarı ömrü çok kısa olduğundan doz tekrarlama sıklığı o kadar fazla olur ki kabul edilemez duruma gelebilir. Örneğin dobutamin'in $t_{1/2} = 2$ dakikadır. Bu nedenle sürekli infüzyon şeklinde verilmelidir ve böylece C_{ss} 10 dak sonra elde edilebilir. $t_{1/2}$ 'si daha uzun olan ilaçlar (lidokain $t_{1/2} = 90$ dak.) önce bolus olarak verilir ve daha sonra südüürme dozu uygulanır. Bu ilaçlarda dalgalanma kabul edilirse (terapötik indeks yüksek olduğunda) ilaç yüksek dozda ve yarı ömründen daha uzun aralıkla verilebilir. Örneğin penisilin $t_{1/2} = 30$ dakikadır. Fakat yüksek dozda her 6 saatte bir verilir. Ama bu durum çoğu ilaçlar için geçerli olmayabilir ve alternatif yöntem uygulanmalıdır:

a. Emilimi azaltmak (adrenalin + anestezi)

b. Metabolizmayı azaltmak (karbidopa + L-DOPA)

c. Atılımı azaltmak (probenesid + penisilin).

d. Etkisi uzatılmış preparat kullanmak: Kristal veya mikrokristal şeklinde, yağ veya jöle içinde hazırlanmış depo (enjektabl) preparatlar gibi. Burada ilaç preparatı (benzatin penisilin) daha çözülme-yen duruma getirilerek veriliş bölgesinden yavaşça çözülür ve salıverilir: Kristal, yağ, mumlu bazda, jöle ve sentetik baz içinde (insülin, penisilin, vazopressin) ve deri altı implante edilen hormonların sert tablet preparatları. Diğer preparatların (oral) salınımı yavaşlatılmış tabletler şeklinde, reçine, sentetik jöle, şalatlayıcı ve hafif plastik madde ile kaplıdır. Mideyi irrite edebilir preparatlar özel kontrollü ozmotik pompalarla verilebilir. Gözde pilokarpin preparatları yavaşça emilimini sağlayan ve etki süresini uzatan plastikler içinde kullanılır. Bu preparatların dezavantajı preparatın hissedilmeden düşmesi ve böylece klinik etkinin kaybolmasıdır. Genel olarak yavaşça salıverilen preparatların avantajları:

- Hasta uyumunun sağlanması; çünkü günde bir kez gibi az sıklıklarda kullanılır.
- Daha az lokal tahriş neden olması; lokal olarak belli süre içinde daha az miktarda ilacın salınımına bağlıdır.
- Daha az C_{max} ve daha az toksik etkiye yol açması.

Bu preparatların dezavantajları ise; sindirim sisteminde kullanımları sonucu bireysel farklılıklara bağlı düzensiz etki ve geç ortaya çıkan zehirlenmelere neden olmasıdır.

$$Doz\ oranı = \frac{[EC]}{K_m + C_{ss}} \times C_{ss}.$$

Burada EC maksimum eliminasyon kapasitesidir.

$$\text{veya} \quad = Kl \times C_{ss}$$

$$\text{Total plazma Kl} = \frac{Vm}{(Km + Cp)}$$

$$C_{SS} = \frac{\text{Dozlama oranı} \times Km}{Vm - \text{Dozlama oranı}}$$

Km, maksimumun eliminasyon kapasitenin (EC) yarısı olduğu durumdaki eliminasyon oranıdır. Örneğin fenitoin için EC = 500 mg/dak., Km = 5 mg/L. Non-linear kısımda C_{ss} artışı > doz oranı artışıdır.

Eğer doz oranı > EC ise C_{ss} oluşamaz çünkü doz artışına veya tekrarlanmasına bağlı konsantrasyon artar. Bu sınırlı eliminasyon kapasitesi C_{ss} > Km olduğunda önemlidir. Bu durum yoğunluğa bağlı klirens ile oluşan non-linear farmakokinetik örneğidir. Bu tip eliminasyon özellikle 3 ilaç için daha fazla önem taşımaktadır: Propranolol, fenitoin ve salisilat. Fakat klinikte kullanılan çoğu ilaçların hedef yoğunluğu (C_{ss}) Km'den büyüktür ve C_{ss} her zaman doz ile orantılı olur. Bu da etki bölgesindeki kinetik işlemin lineer olduğunu gösterir. Önemli atılım yolu olan glomerüler filtrasyon hiçbir zaman kapasite sınırlı olamaz ve sadece bu yolla atılan ilaçların kinetiği lineer olur. C_{ss} > Km ise; “idame dozu = Kl*C_{ss}’dir. C_{ss}’yi sürdürmek için sürdürme dozu verilir. Bu durumda vücuda giren doz miktarı vücuda terk eden miktara eşit olur. Doz oranı (F*Doz/ τ) ise C_{ss} denkleminin bir fraksiyonu ile gösterilir.

Dozlar arası süre (τ): Dozlar arasındaki Cp düşüşü mono-exponansiyel olup eliminasyondan etkilenmiş oluşu τ saptamasını kolaylaştırmaktadır. İlaçların dozlamasının klasik 3x1 veya 4x1 uygulanması yerine t_{1/2}’ye göre yapılması daha ağırlık kazanmaktadır. Buna göre yan etkisi olmayan (veya az olan) ilaçların yükleme dozları yarı ömürden uzun olan bir süre içinde (penisilin) verilebilir. Yarı ömrü uzun olan ve iyi tolere edilen ilaçlar günde bir kez verilerek günde çoğul dozlama verilmesi gibi aynı terapötik yoğunluğu sağlayabilirler. Griseofulvin 4 x 125 mg yerine günde 500 mg tek dozda verilebilir. Fenitoin ve trisiklik antidepressanlar (TSA) da günde 3x1 yerine tek dozda verilebilir

Allopurinol’un t_{1/2} = 1 saat iken aktif olan metabolitinin t_{1/2}’si 30 saattir. Günde tek doz (300 mg), klasik 3x100 mg/gün gibi, etkili terapötik etki sağlayabilir.

Bazı ilaçlar hızlı emilimleri nedeniyle istenilmeyen yan etkilere neden olabilir. Bunu gidermek için yavaş salıverilen şekli tek doz olarak verilir veya zamanlamaya dikkat edilir: Bazı TSA’lar sedasyona neden olur. Bu nedenle akşam verilirse hem uykuyu sağlar (hipnotiklere gerek kalmaz) hem de ertesi gün sedasyonu yapmaz.

Tekrarlanmış dozlamada C_{ss}’de bir dalgalanma söz konusudur. Bu en düşük seviyede tutulursa daha iyi terapötik yararlanma elde edilir. İntravenöz yolda olduğu gibi emilim ve dağılım an meselesidir: Dağılım t_{1/2} ile gösterilir. τ = t_{1/2} ise toplam dalgalanma C_{ss} ortalamasının 2 katı olur ve bu da tolere edilir bir değişikliktir. Terapötik indeksi yüksek olan ilaçlar için, ilaç (penisilin) yüksek dozda ve τ > t_{1/2} aralıklarla verilebilir. Öte yandan terapötik indeksi yüksek olmayan ilaçlarda dalgalanmanın alt (minimum sınır) ve üst (maksimum sınır) düzeyi aşağıdaki gibi ölçülür:

$$C_{ssmin} = \frac{Fx \text{ Doz } Vd_{ss}}{1 - e^{-k\tau}} \times e^{-k\tau}$$

Oral verilen ve kinetiği multi-üssel olan ilaçlar için:

$$C_{ssmax} = \frac{Fx \text{ Doz } Vd_{ss}}{1 - e^{-k\tau}}$$

$$C_{ssmin} = C_{ssmax,ss} * e^{-k\tau}$$

Bu denklemlere göre hesaplanan C_{ss} reel değerlerden daha yüksek olabilir.

Dozlama oranı = $Kl \times C_{pss}$. Bu denklem sürekli infüzyon oranının hesaplanmasında da kullanılır. Fakat sürekli infüzyon yerine aralıklı verildiyse; $\text{Doz} = C_{pss} \times Kl \times \tau$ 'dir. Oral verilmiş durumda biyoyararlanım (emilim) önemlidir.

Bu durumda $\text{Doz} = C_{pss} \times Kl \times \tau / F$.

Buna göre total plazma $Kl = V_m / (K_m + C_p)$

$$C_{ss} = \frac{\text{Dozlama oranı} \cdot K_m}{V_m \cdot \text{Dozlama oranı}}$$

$$V_{max} = \frac{\text{Dozlama oranı} \times (K_m + C_{pss})}{C_{pss}}$$

Dozlama oranı V_d 'ye eşit ise, payda = 0 olur ve bu da C_{ss} 'nin orantısız artışına neden olur. Doyabilir metabolizma V_d 'yi etkilemez. Kl azalırsa atılım $t_{1/2}$ 'si artar ve C_{ss} 'ye yaklaşma yavaşlar. Non-lineer durumda C_{ss} durumuna yaklaşmak için 4-5 $t_{1/2}$ kavramı uygulanamaz. Terapötik oranlarda metabolizması doyabilir olan ilaçlara fenitoin örnek olarak gösterilebilir. K_m tipik olarak terapötik aralığın alt sınırındadır ($K_m = 5-10$ mg/L). Çocuklarda $K_m = 1$ mg/L. Hedef C_p 15 mg/L ise dozlama oranı 300 mg/gün olarak kullanılabilir: Burada $V_m = 320$ mg / gün. Sub-maksimal dozun %10 altında (270 mg/gün) kullanılırsa C_{ss} 5 mg/L olarak elde edilir. %10 daha fazla doz verilirse (330 mg/gün) günlük metabolizma kapasitesi aşılır (10 mg/gün oranında) ve bu durum C_p artışı ve toksisiteye neden olur. Buna göre fenitoin için %10 oranında bir hata terapiyi değiştirir. Hedef terapötik konsantrasyon, K_m 'den 10 kat daha yüksek ise toksisite veya yetersiz terapi kaçınılmaz olur. Dozdan iki saat sonraki ölçüm lineer olur.

$V_d = 31.3$ L veya 0.45 L/Kg; $t_{1/2}' = 4$ saat; $K = 0.173$ saat⁻¹; $Kl = 92$ ml/dak.

İki saatten önce alınan örnekler için multi-üssel kinetik söz konusudur:

$t_{1/2} = 4$ saat;

$Kl = \text{Doz}/\text{AUC} = 103$ ml/dak

$V_{area} (V_{alan}) = Kl/K = 28$ L

$V_{ss} = \text{Doz} * \text{AUMC}/\text{AUC} = 25.4$ L

V_i (inisyal) = $\text{Doz}/C_{op} = 16.1$ L

Bu durum erken örnekleme yapılmadığı takdirde %10 hata olduğunu ve multikompartman modelin göz ardı edildiğini göstermektedir. Ayrıca dağılım ve atılma parametreleri kompartman modeline göre hesaplanmadığında Kl ve doz tahmininde hatalar olur C_p , Kl ve atılma oranı Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. İlaç atılma oranı ve kan konsantrasyon ilişkisi.

Cp (mg/L)	Kl (L/dak)	İlaç atılma oranı mg/dak.
1	x 1	= 1
2	x 1	= 2
3	x 1	= 3
4	x 1	= 4 (kararlı durum)

Kararlı durumda atılma oranı = $D_y = 4$ mg/dak.

Farmakokinetik parametreler ve sabitelerin uygulamalı hesaplanması: Mikro ve makro sabiteler, konsantrasyon ve farklı dağılım hacimleri hesaplanmasını daha iyi anlamak amacıyla aşağıdaki örnekte verilmiştir: Birinci derece kinetik ve iki kompartman modeline tabi olan bir ilaçtan 500 mg i.v. bolus verilmiştir. Verilişten 0.5 saat sonra Cp 12 saate kadar aralıklarla ölçülmüştür.

Tablo 23'te görüldüğü gibi rezidual konsantrasyon 3. saatten sonra çok azalmış ve daha uzun bir süre geçtikten sonraki Cp ($C_{p_{late}}$) 4.3-12. saat arasında lineer bir şekil almıştır. Aşağıdaki denklemleri kullanarak $C_{p_{late}}$ ve rezidual konsantrasyon ölçülmüştür.

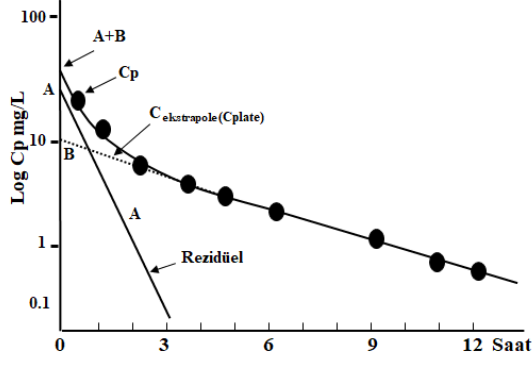
Tablo 23. Birinci derece kinetik ve iki kompartman modeline tabi olan ilacın i.v. bolus verilişte konsantrasyon-zaman ilişkisi.

Zaman (saat)	Konsantrasyon (mg/L)	$C_{p_{late}}$ (mg/L)	Rezidual* (mg/L)
0,5	20,6	8,8	11,8
1	13,4	7,8	5,6
2	7,3	6,1	1,2
3	5,0	4,7	0,3
4	3,7	3,7	0,059
6	2,2	2,23	0,003
8	1,4	1,35	$5,7 \times 10^{-6}$
10	0,83	0,82	$6,9 \times 10^{-7}$
12	0,50	0,498	$3,38 \times 10^{-7}$

*Rezidual (A)=Konsantrasyon- $C_{p_{late}}$

$$\text{Rezidual} = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} \quad C_{p_{late}} = B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

Şekil 32'den lineer kısmın geriye (t=0) y eksenine ekstrapolasyonu (feathering) - kesişme noktası B0 10 mg/L. Bu çizginin eğimi:



Şekil 32. Tablo 21’de verilerin semi-logaritmik Cp-zaman ilişkisinden Cp, A ve B konsantrasyon. A değerleri: ekstrapole olan B değerlerinin Cp’den çıkarılması ile elde edilir.

$$\beta = \frac{\ln(Cp_{late,1}) - \ln(Cp_{late,2})}{t_2 - t_1}$$

$$= \frac{\ln(10) - \ln(0.5)}{12 - 0} = 0.25 \text{ saat}^{-1}$$

$$C_{plate} = 10 \cdot e^{-0.25 \cdot t}$$

Denklemlerden görüldüğü gibi önce A/B ve α/β değerleri hesaplanmalıdır:

Benzer şekilde α ve A hesaplanır. Fakat burada 12. saatte konsantrasyon çok düşük olduğundan 3. saatteki veri alınır:

$$\alpha = \frac{\ln(Residual_1) - \ln(Residual_2)}{t_2 - t_1}$$

$$= \ln 25 - \ln 0.3 = 1.5 \text{ saat}^{-1}$$

$$Residual = 25 \cdot e^{-1.51 \cdot t}$$

$$Cp = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$= 25 \cdot e^{-1.51 \cdot t} + 10 \cdot e^{-0.25 \cdot t}$$

α ve β aşağıdaki denklemlerden de elde edilebilir:

$$\alpha, \beta = \frac{(\alpha + \beta) \pm \sqrt{(\alpha + \beta)^2 - 4 \cdot \alpha \cdot \beta}}{2}$$

$$\alpha + \beta = K_{el} + K_{12} + K_{21}$$

$$\alpha \cdot \beta = K_{el} \cdot K_{21}$$

Cp, A ve B değerleri aşağıdaki denklemleri kulanlar yukarıdaki değerlerin çok yakın değerler elde edilebilir:

$$Cp = \frac{Dose \cdot (\alpha - k_{21})}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + \frac{Dose \cdot (k_{21} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)} \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

$$A = \frac{Doz \cdot (\alpha - k_{21})}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

$$B = \frac{Doz \cdot (k_{21} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

Bu aşamadan sonra mikro sabiteler hesaplanabilir:

$$k_{21} = \frac{A \cdot \beta + B \cdot \alpha}{A + B} = \frac{25 \times 0.25 + 10 \times 1.51}{25 + 10} = 0.61 \text{ saat}^{-1}$$

$$k_{el} = \frac{\alpha \cdot \beta}{k_{21}} = \frac{1.51 \times 0.25}{0.61} = 0.62 \text{ saat}^{-1}$$

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el} = 1.51 + 0.25 - 0.61 - 0.62 = 0.53 \text{ saat}^{-1}$$

$$V_1 = \frac{Doz}{A+B} = \frac{500}{35} = 14.3 \text{ L}$$

$$A+B=Cp_0$$

Eğri altında alan AUC trapezoidal yöntemle hesaplanan alan + C_{plate}/β denkleminde elde edilir:

$$AUC = 56.3 + 2.0 = 58.3 \text{ mg.hr.L}^{-1}$$

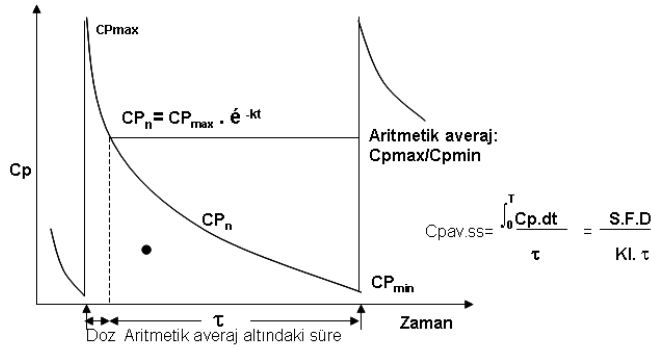
Valan (= $V\beta$);

$$V_{alan} = \frac{Doz}{\beta \times AUC} = \frac{500}{0.25 \times 58.3} = 34.3 \text{ L}$$

$$V_{ss} = V_1 \cdot \frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} = 14.3 \times \frac{0.61 + 0.62}{0.61} = 26.7 \text{ L}$$

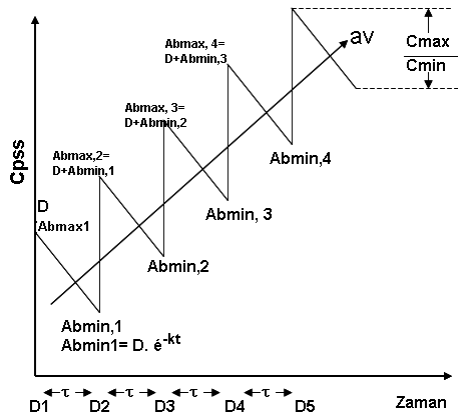
Dikkat edilirse Valan, $34,3 > V_{ss}, 26,7 > V_1, 14,3$.

Çoğul i.v. bolus verilişte doz aralığının sonunda birinci dozdan kalan miktar Şekil 33'te verilmiştir.



Şekil 33. Çoğul doz verilişte ilk dozdan sonraki durum.

Konsantrasyon dalgalanması Şekil 34'te verilmiştir.



Şekil 34. Çoğul dozlama-kararlı durumda konsantrasyon dalgalanması.

$$Ab_{min,1} = Ab_{max,1} \cdot e^{-k\tau} = D \cdot e^{-k\tau}$$

İkinci doz verildiğinde, ilaç miktarı Doz+birinci dozdan kalan miktar

$$Ab_{max,2} = D + D \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (1 + e^{-k\tau})$$

$$Ab_{min,2} = Ab_{max,2} \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (1 + e^{-k\tau}) \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$$
 ve

$$Ab_{max,5} = D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau})$$
 ve genel olarak:

$$Ab_{max,n} = D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + \dots + e^{-(n-1)k\tau})$$
. Ab_{max} ve Ab_{min} ilişkileri Tablo 24'te verilmiştir.

Tablo 24. Çoğul dozlamada Ab_{max} ve Ab_{min}

Doz No.	Ab_{max}	Ab_{min}
1	D	$D \cdot e^{-k\tau}$
2	$D + D \cdot e^{-k\tau}$	$D \cdot (1 + e^{-k\tau}) \cdot e^{-k\tau}$
	$D \cdot (1 + e^{-k\tau})$	$D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$
3	$D + D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$	$D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau}) \cdot e^{-k\tau}$
	$D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$	$D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau})$

$(1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + \dots + e^{-(n-1)k\tau})$ geometrik seri olarak \textcircled{R} olarak ifade edildiğinde:

$Ab_{max,n} = D \cdot R$ ve R ile $e^{-k\tau}$ çarpıtıldığında:

$$R \cdot e^{-k\tau} = e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + \dots + e^{-nk\tau}$$

$$R - e^{-k\tau} = 1 - e^{-nk\tau}$$

$$R = \frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}}$$

$Ab_{max,n} = D \cdot R$ olduğu için:

$$Ab_{max,n} = D \cdot \frac{1 - e^{-nk\tau}}{1 - e^{-k\tau}}$$

Bilindiği gibi $C_p = Ab/V_d$;

$$C_{pmax,n} = D \cdot \frac{1 - e^{-nk\tau}}{V_d (1 - e^{-k\tau})}$$

$C_{pmin} = C_{pmax,n} \cdot e^{-k\tau}$:

$$C_{pmin,n} = D \cdot \frac{(1 - e^{-nk\tau})}{V_d (1 - e^{-k\tau})} \cdot e^{-k\tau}$$

İlaç verilışinden sonra herhangi bir zaman diliminden sonraki C_p (C_{pn})

$$C_{pn} = C_{pmax,n} \cdot e^{-kt}$$

$$C_{pn} = D \cdot \frac{(1 - e^{-nk\tau})}{V_d (1 - e^{-k\tau})} \cdot e^{-kt}$$

İlacın tuz şekli ve biyoyararlanımı denkleme eklendiğinde:

$$C_{pn} = D * F * S x \frac{(1 - e^{-nk\tau})}{Vd (1 - e^{-k\tau})} x e^{-kt}$$

Genel olarak:

1. İlacın kararlı durumdaki genel Cp değeri:

$$C_{pss} = D * F * S x \frac{(1 - e^{-nk\tau})}{Vd (1 - e^{-k\tau})} x e^{-kt}$$

2. İlacın verildiği an Cp değeri :

$$C_{pmax, n} = D x \frac{1 - e^{-nk\tau}}{Vd (1 - e^{-k\tau})}$$

3. İlacın minimum yoğunluğu dozlar arası süre sonunda ve bir sonraki dozun hemen verilmeden önceki zamanında elde edilir:

$$C_{pmin} = \frac{S x F x (1 - e^{-nk\tau})}{Vd x (1 - e^{-k\tau})} x (e^{-k\tau})$$

Biyoyararlanım parametreler/faktörler

Biyoyararlanım (BY), oral verildiğinde, ilacın santral kompartmana olan emilim toplamı ve derecesidir. Biyoyararlanım ayrıca preparat içindeki etken maddenin aktif şekilde dolaşıma erişen miktar ve oranı anlamına gelir. Biyoyararlanım, ilaç hangi yoldan verilirse verilsin (p.o. ve i.v. gibi) emiliminden etki bölgesine varana ve terapötik etki oluşturan yoğunluğu sağlayan işlemleri içeren bir kinetik kavramdır. Biyoyararlanım kavramı ekstra-vasküler dozaj formunun yeterliliği ile ilişkilidir ve çeşitli ilaç şekillerinin yararlanımlarının karşılaştırılmasını sağlar. Parenteral verilişte sistemik dolaşıma olan emilim derecesi ve miktarını içerir. Aynı dozun p.o. veya i.v. verilmesi ile farklı kan yoğunluğu elde edilir çünkü sindirim sisteminden emilim toplamı ve oranı söz konusudur ve bu üç faktöre dayalıdır: emilim (özellikle bağırsaktan), enterositlerden tekrar bağırsak lümenine geri atılma, hepatik metabolizma ile inaktive edilen ve atılan ilaç. İlaçlar genel olarak farklı biyoyararlanımlara sahiptir: çok düşük (>%10), düşük (>%10-30), orta (%30-70) ve yüksek (>%70) .

Mutlak ve görel biyoyararlanım

İ.V. verildiğinde ilacın tamamının plazmaya girdiği düşünülür ve biyoyararlanım (emilim) fraksiyonu (F) bir olarak kabul edilir. Ama diğer yollar ile verildiğinde F ve mutlak biyoyararlanım söz konusudur. Mutlak biyoyararlanım; verilen dozun dolaşıma ulaşan bölümü veya yüzdesidir. Plazma konsantrasyon verilerine göre dolaşıma giren oral dozun fraksiyonu F:

$$F = \frac{AUC (P. O.)}{AUC (İ. V.)}$$

Burada her iki yol için aynı doz ve farmasötik form verilmeli ve toplam Kl aynı olmalıdır.

Aynı doz ve farmasötik form olanaksız ise:

$$F = \frac{AUC (P. O.) \times Doz (İ. V.)}{AUC (İ. V.) \times Doz (P. O.)}$$

Kan verileri yerine idrarla atılan etken maddenin veya metabolitin miktarı (Qu) kullanılırsa:

$$F = \frac{Q_u (P. O.) \times Doz (İ. V.)}{Q_u (İ. V.) \times Doz (P. O.)}$$

Eğer oral dozun %40'ı dolaşıma ulaşıyorsa F = 0,4; tamamı dolaşımdaysa F = 1 olur. İlacın sistemik yararlanımı, oral verilişte kan veya idrardaki konsantrasyon ölçümü ile saptanır. Bu veriler i.v. verilişteki sonuçlarla karşılaştırılır. İlacın biyoyararlanımı farmasötik şekline göre görel biyoyararlanım olabilir. Bu tip biyoyararlanım aynı (iki tablet) veya başka (tablet/kapsül) farmasötik şeklin, aynı yolla verilişlerinde aralarındaki farmakokinetik parametrelerin karşılaştırılması için uygulanır. Bu durumda:

$$\text{Görel biyoyararlanım} = \frac{AUC \text{ test}}{AUC \text{ standart}}$$

Biyoyararlanım ilaç, dozaj şekli (Tablo 25), klirensi ve uygulandığı yolun (GİS, deri, pulmoner gibi) özelliğinden etkilenir. Maksimum oral yararlanım (Fmax) olarak bilinir:

$$F_{max} = 1 - E \text{ (çikarma oranı)} = 1 - \frac{(Klerans \text{ karaciğer})}{Q \text{ Karaciğer}}$$

Tablo 25: Biyoyararlanımı değiştiren etkenler.

Dozaj şekli	Fizyolojik etken
1.Fiziksel özellik: Yağda çözünürlük Suda çözünürlük pKa	1.GİS durumu: pH, mukoza durumu, safra asitleri, bileşikler, besinler, ilaçlar
2.Dozaj özelliği: Ayrışma zamanı Çözünme oranı Farmasöik değişkenler Basınç, Yağlayıcı Ürün yaşlanması	2.GİS'ten geçiş süresi, mideden boşalma, istirahat (yatak)/ egzersiz, ekstra-hepatik döngü 3.Emilim bölgesinin yüzey alanı ve lokal kan akımı 4.Emilim bölgesinden metabolizma ve ilk geçiş 5.Farmakogenetik etken 6.Hastalık durumu: malabsorbsiyon, tirotoksikoz, aklorhidri 7.Bağırsak florası ile metabolizma

İlacın özellikleri 'Lipinski' beşli kural olarak (rule of five-RO5) özetlenebilir: Bir ilacın GİS'ten emilimi için bu beşli kuraldan en az beşine uyması gerekmektedir:

1. Oktanol: su partiyon katsayısı: Log P <5 (-0.4 ile 5 arası),
2. Dönebilir bağ (RB): <10,
3. Moleküler ağırlık: <500 Da,
4. Polar moleköl (O₂, N gibi) yüzey alanı: <140 Å²,
5. Atom sayısı 20-70-H bağ sayısı donör HBD (OH-, NH-) sayısı <5; ve H-bağı alıcı HBA (N-, O-) sayısı <10 olmalıdır.

İ.V. verildiğinde propranololun Kl = 1,05 mL/dakika, E = 0,7, buna göre F = 0,3 olur. Buna göre klirensi yüksek olan ilaçlarda biyoyararlanım düşüktür. İlk geçişe uğrayan ilaçlar için doz ya da doz oranı göze alınır: F. Doz oranı = Kl. Css

$$Kl = \text{Atılma oranı/ konsantrasyon} \\ = \text{Doz/ AUC}$$

$$\text{Konsantrasyon} = \frac{\text{Doz}}{Vd} e^{-kt}$$

Biyoyararlanımda iki benzer olan terime dikkat edilmelidir:

- *Biyo-eşdeğersizlik*: İstatistik yönden önemli olan biyoyararlanım farklılığı.
- *Terapötik eşdeğersizlik*: Klinik yönden önemli olan biyoyararlanım farklılığı.

Doz-yanıt ilişkisi dik olan veya terapötik indeksi küçük olan ilaçlarda, biyoyararlanımda görülen küçük bir değişiklik ilacın terapötik değişikliğine yol açmaktadır.

Biyoyararlanım tahmini: İlaça ve GİS koşul ve özelliklerine bağlıdır. İlacın fizikokimyasal yapısı çözünürlük/ayırışma, farmasötik şekli ise çözünürlük derecesi, GİS ortamında aside dayanıklılığı ve stabilitesini saptar. Ayrıca moleküler ağırlık, lipofilisite, yapı içindeki bağlar ve taşıyıcılara olan afinitesi permabilitesini etkiler. Öte yandan bağırsakların fizyolojik/anatomik durumu da biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler. Emilim ve hepatik metabolizma ile ilgili bilgiler ilgili yerde aktarılmıştır.

Fizikokimyasal özellik: (çözünebilirlik, parçalanma, stabilite vs.). Bazı ilaçların biyoyararlanımı terapötik/farmakolojik etkilerine göre yapılır (antikoagülan, antikolinerjikler). Genel olarak diğer ilaçlarda plazma düzeyi ölçülür ve biyoyararlanımları, tek doz veya çoğul dozdan sonra, oral/i.v. ilaç düzey oranından hesaplanır. Karşılaştırma aynı ilaç şekli ile olanaksızsa efikasitesi bilenen referans ilaç solüsyonu veya formülasyonu kullanılır. Biyoyararlanım 3 ayrı yöntemle ölçülür:

1. *Maksimum plazma yoğunluğu*: Bu da üç ayrı parametreye bağlıdır:

- a- Emilim tamlık alanı
- b- Emilim oranı
- c- Atılma oranı

Maksimum Cp için gereken süre emilim oranına bağlıdır ve ilacın atılma oranı ve dağılımı ilacın dolaşıma girişinden fazla olduğunda doruk düzeyine erişilir.

2. *AUC*: İlacın emilen miktarını temsil eder. Kronik tedavide bu parametre emilim oranından daha önemlidir.

$AUC = \int_0^{\infty} Cdt$ olduğundan, plazma yoğunluğu, en az $3 \times t_{1/2}$ boyunca ölçülmelidir, çünkü bu uygulama ile hata oranı azaltılabilir, aksi takdirde AUC emilim oranından etkilenir.

Görülen biyoyararlanım (ilk geçişin olmaması ve emilimin tam olması durumunda):

$$F = \frac{(\int_0^{\infty} Cdt)_{oral}}{(\int_0^{\infty} Cdt)_{i.v.}}$$
$$= AUC_{oral} / AUC_{i.v.} \text{ veya } AUC_{im.}/AUC_{i.v.}$$

$$F = F_{emilim} \times F_{ilk \text{ geçiş}} \text{ (F, ilk geçiş ile ters orantılıdır)}$$

Bu denklemler, görülen dağılım hacminin ve atılma oran sabitesinin veriliş yolundan ve süresinden bağımsız olduğunda geçerlidir. Tek kompartman durumunda:

$$(\int_0^{\infty} Cdt)_{i.v.} = \frac{X_0}{Vd \cdot K_{iv}} \text{ ve } (\int_0^{\infty} Cdt)_{oral} = \frac{X_0}{Vd \cdot K_{oral}}$$

DeneySEL hatayı azaltmak için her verilişte ilacın yarı ömrü dikkate alınmalıdır. Bu durumda:

$$F = \frac{(AUC)_{oral}}{(AUC)_{iv}} \times \frac{t_{1/2iv}}{t_{1/2oral}}$$

Tek dozdan sonra biyoyararlanım tahmini aşağıdaki durumlarda yapılmaz:

a. Yarı ömrün uzun olması: İlaçlar için uzun süre kan örneklemesini gerektirir.

b. Analiz yönteminin yetersiz olması

c. Tedavi devam ederken analizlerin ve biyoyararlanım tahmininin yapılması

Kararlı durumda ve belli zaman dilimi içinde AUC:

$$AUC_{oral} = (\int_0^T C_{ssdt})_{oral} = F \cdot X_0 / V_d \cdot K_{oral}$$

$$\text{Biyoyararlanım (F)} = \frac{(\int_0^T C_{ssdt})_{oral}}{(\int_0^T C_{ssdt})_{oral, \text{ referans}}}$$

Yukarıdaki denklem multi-kompartman ilaçlar için geçerlidir. Analiz yapılması ve referans ilacın yarı ömrü ile çarpılması deneysel hatayı azaltır. Biyoyararlanım çalışmaları emilim oran sabitesi, emilim kinetiği veya dozaj şeklinin yeterliliği ile ilgili yeterli bilgi sağlayamaz. Preparatlar arası %10'luk biyoyararlanım ayrılığı kabul edilir bir orandır (antibiyotiklerde bu oran %20'dir). %10-50 arasındaki değişiklik, ilaç etkisinin gözden geçirilmesi anlamına gelir ve doz-yanıt ilişkisinin dik olduğunu gösterir.

Biyoyararlanım değişikliği: Bir ilaçtan biyoyararlanım elde etmek için o ilacın emilebilir (solüsyon şeklinde) olması gerekir. Biyoyararlanma; imalat koşulları, uygulanan basınç, diğer maddelerin var olması gibi farmasötik etkenlere bağlı olarak değişir (bazen etken madde preparatın %10'dan azını oluşturur ve ilaç içinde boyarmadde, yağlayıcı, dağıtıcı gibi diğer 20'den fazla yardımcı madde yer almaktadır). Bu nedenle oral alınan preparatların parçalanması ilaç emilimini büyük oranda etkilemektedir. Genel olarak ayrıştırma oranı ve ilaç salınım sırası şöyle olur: Kaplı tablet < tablet < kapsül < pudra < süspansiyon < solüsyon.

$$\text{Çözünme oranı } dW/dt = K \cdot S (C_s - C)$$

Burada K; oran sabitesi, S; çözülen çözünenlerin yüzey alanıdır. C; çözünme ortamındaki ilaç yoğunluğudur, C_s; satüre ilaç solüsyonundaki ilaç yoğunluğudur.

$$C_s > C \text{ olduğunda: } dW/dt \propto S \cdot C_s$$

Dolayısıyla çözünme oranı ilacın yüzey alanı ve çözünürlüğü ile kontrol edilir.

A. Yüzey alanı: Çözünen parçacıklarının hacmi ile kontrol edilir. Griseofulvin veya nitrofurantoin gibi bazı ilaçların mikrokristal şeklinin emilimi toz şeklinin emiliminden daha yüksektir.

B. Çözünürlük çeşitli metodlarla değiştirilir: Genel olarak zayıf bazlar düşük pH ortamda çözülür. Zayıf asit ise yüksek pH ortam içinde çözülür. Dolayısıyla ilacın çözünürlüğü mikro-çevre pH'sı ile kontrol edilir. Tampon asetil salisilat Al (OH)₃ ve Mg (OH)₂ içerir. Mide pH'sı değişmemesine rağmen, asetil salisilatın emilim oranı artar. Alternatif olarak zayıf asitlerin tuz şekli kullanılabilir. Zayıf asit su içinde çözüldüğünde:

$$pH \cong \frac{1}{2} (pK_a - \log C). \quad \text{Burada C; çözültideki total asit anhidroz yoğunluğudur.}$$

$$\text{Zayıf asidin tuzu için } pH \cong \frac{1}{2} (pK_w + pK_a + \log C)$$

pH'sı 4 olan bir molar asit çözültisi için pK_a = 4; log C = log 1 = 0. Buna göre:

$$pH \text{ asit} \cong \frac{1}{2} \times 4 = 2 \quad pH \text{ tuz} \cong \frac{1}{2}(14+4) = 9.$$

Buna göre ilacın tuz şekli düşük pH içinde çözülür. Tuz şekli (sodyum fenitoin, sodyum tolbutamid, potasyum fenoksimetilpenisilin, sodyum asetil salisilat gibi) çökse bile asidik ortamda yumuşak partiküllere ayrılır, yüzey alanı ve emilimi yüksek olur. Bazı ilaçların birden fazla mikrokristal şekli vardır (kortizon asetat gibi). Anhidroz ampisilinin çözünürlüğü trihidrat şeklinin çözünürlüğünden yüksektir.

Biyoeşdeğerlik: Göreli biyoyararlanımın bir çeşitidir. Eğer iki preparat aynı BY sahip ise 'biyoeşdeğer' olarak görülürler. İki ilacın biyoeşdeğerliğini saptamak için (örneğin oral yolla) bu iki ilaç çapraz şekilde farklı zamanlarda her iki gruba verilir, daha sonra AUC ve Vmax değerleri hesaplanır. Biyoeşdeğer sayımları için verilerin ortalamasının %90 güvenirlilik sınırı içinde bulunması gerekir. Bu çalışma aynı firmanın aynı ilacın farklı yığından alınan örnekler için yapıldığı gibi, jenerik preparatlar için de yapılır. Bu durumda preparatların farmasötik eşdeğer de olmaları gerekir (aynı doz şekli, aynı etken maddeden aynı doz ve kimyasal form (tuz şekli) içermelidirler).

İlaç-ilaç etkileşimi: Etkileşim çoğu ilaçlar arasında yer almasına rağmen yalnız bazı etkileşimler klinik önem taşımaktadır. Etkileşimler ilaç sayısı ve tipine bağlıdır. Genel olarak 5 ilaştan fazla birlikte kullanımda ters reaksiyon olma olasılığı %4'tür. Bu oran 20'den fazla ilaç kullanıldığında %45'e yükselir. En fazla reaksiyonlar antikoagölan, antihipertansif, kardiyoglikozid, antiaritmik, antikonvülzan, oral hipoglisemik ve sitotoksik ilaçlarda kaydedilmiştir.

İlaçların, farmakolojik etkilerini oluşturmaları için etki bölgelerine (örneğin reseptör yerlerine) ulaşması ve gereken yoğunluğun sağlanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra ilacın bazen biyolojik hücre zarını aşması gerekmektedir. Bunun için ilacın, hangi yolla verirse verilsin, veriliş bölgesinden sistemik dolaşıma girmesi şarttır. Sistemik dolaşıma giren fraksiyona biyoyararlanım adı verilir. İlacın plazma ve diğer bölgeleri aşarak etki bölgesine ulaşması gerekir. Bu koşulları sağlamak için ilaç iyonize olmamalı (veya çok zayıf iyonize olmalı), yağda çözünür ve küçük moleküler ağırlıklı olmalıdır. İlaç oral veya parenteral tek veya çoklu doz şeklinde verilir. Emilim, veriliş tipi göz önüne alınırsa, tek doz sonrası plazma düzeyi:

İ.M. veya oral verilişlerde emilim oran ölçümü AUC'nin karşılaştırılması ile yapılır. Oral verilen ilacın dolaşıma giren fraksiyonu, oral AUC ile aynı ilacın aynı dozunun i.v. AUC'sinin oranı ile saptanabilir: AUC_{oral} / AUC_{iv}

Emilimde diğer önemli parametre 'emilim derecesi' dir. Bu, emilim miktarından farklıdır. Bir ilacın belli dozaj şeklinin standart şekle göre emilim derecesi (sıvı şekli gibi) $AUC_{test} / AUC_{standart}$ oranından hesaplanır.

Oral veya i.m. verilme durumunda emilim oranının ölçümünde uygulanan non-kompartman yöntemleri, çeşitli veriliş yollarındaki MRT verilerinin farkına bağlıdır:

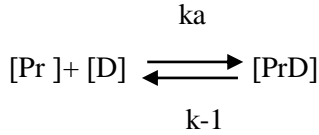
$MAT = MRT_{in} - MRT_{iv};$

MAT; ortalama emilim süresi, MRTiv; damar içi bolus uygulamalardaki ortalama kalış süresi, MRTin; sürekli olmayan (i.m. ve p.o. gibi) uygulamalardaki ortalama kalış süresidir.

Emilim 1. derece ise; $MAT = (1/ K_a)$; K_a 1. derece emilim oranı sabitesidir. Bu durumlarda $K_a = 1/MAT$ ve emilim yarı ömrü = $0.693/MAT$.

İkinci derece kinetikte; $MAT = T/2$ T ; ilaç girdisi veya emiliminin süresidir. MRT kavramı ilacın çeşitli formlarının emilim karakterinin karşılaştırılmasında yararlıdır. MRT, deneysel ve i.v. verilişlerde MAT hesaplanmasında kullanılır. Fakat i.v. veriliş olmadığında da, çeşitli dozaj şekillerinin verilmesinde MRT ilaç emilim ve salınımını yansıtır.

Taşıyıcı, protein ve dokulara bağlanma kinetiği: İlaçlar genelde tersinir olan (Van der Waals, hidrojen, hidrofobik ve iyonik bağ gibi) çeşitli bağlarla proteinlere bağlanırlar. Bu bağlanma ilaç-reseptör veya ilaç-enzim bağlanmasında olduğu gibi işgal ve kitle yasasına göre gerçekleşir. Bunların farmakodinamikte geniş şekilde incelenmesine karşın, burada özet olarak açıklanmalarının yararlı olduğu düşünülmektedir.

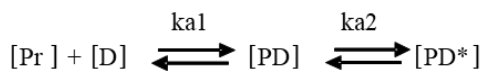


ka (M⁻¹ s⁻¹) birleşim, k_d (s⁻¹) ise ayrılma sabitidir. Reaksiyon bir basamaktan fazla olduğunda 1,2... şeklinde sayı eklenir. Her ayrı reaksiyonun sabiti küçük karakterlerle yazılır. Denklem sabitesi ise büyük karakter ile ifade edilir (K) ve birim M'dir.

$$K_a = \frac{[PD]}{[Pr] \times [D]}$$

Burada Pr serbest protein, D ilaç molar yoğunluğu, PD bağlı ilaç yoğunluğu, Ka birleşme sabitesi, Kd ayrılma sabitesi, Pt total proteini (Pt= [PD] + [Pr]), N; mol başına bağlanma yeri sayısı, r; bir mol protein tarafından bağlanan ilaç mol sayısıdır.

N ile maksimum bağlanma bölgesi sayısı ayrılmalıdır (Bmax). Her bağlanma bölgesinde birden fazla bağlanma noktası olabildiğinden N> Bmax olabilir. Ka> 10⁴ molL⁻¹ ise proteinlere bağlanmanın dağılım üzerindeki etkisi göz ardı edilebilir. Bağlanma bölgesinde birden fazla bağlanma noktası var olduğunda veya bağlanma birden fazla basamakta tamamlandığında, mikroskobik ve makroskobik sabitelerden söz edilir:



ka1 ve ka2 mikroskobik sabitelerdir. Reaksiyonun denkleğinde genel sabite olan K, makroskobik sabite olarak adlandırılır:

$$K = ka1 \cdot ka2 / ka1 + ka2$$

Bağlanma çeşitleri: İlaçların reseptörlere olan bağlanmalarına benzer şekilde kan ve dokularda çeşitli proteinlere bağlanmaları (bağlanma bölge sayısı, sabiteler vs.) aslında Michaelis-Menten kinetik bağıntısından elde edilir:

$$B = \frac{B_{max} \times [D]}{K_d + [D]}$$

$$V_0 = \frac{V_{max} \times [D]}{K_m + [D]}$$

v_0 ; başlangıç ilacın [D] proteinde [P] bağlanma hızı; B_{max} ve V_{max} ; maksimum bağlanma yeri ve hızıdır (hız veya bölge sayısı). Kullanılan bağıntılara göre ve genel regresyon bağıntısı ($Y = a \times X + B$) dikkate alınarak parametreler hesaplanabilir. B = çizginin Y eksenine ile kesişme noktası-bağlanan ilaç molekülü; a: eğim (B/X). Bunlar daha sonra ilgili denklemlerle açıklanacaktır. Ancak ilacın belli bir oranı (%) bağlanır ve diğeri kanda serbest olarak bulunur:

İlaç tarafından işgal edilen proteindeki bağlanma yeri fraksiyonu;

$$f = \frac{[PD]}{\text{Total bağlanma yerleri (Bağlı PD+serbes,P)}}$$

Denklik durumunda ayrılma sabitesi K_d :

$$K_d = \frac{[P][D]}{[P]} \text{ ve } f = \frac{[D]}{[D]+K_d}$$

f değeri B_{max} değerinden de elde edilebilir.

1. Doğru Bağlanma: Serbest ilaç, lineer konsantrasyon-bağlanma bağıntısından hiperbolik eğri elde edilir. Bu da bağlanma noktalarının satüre olabilirliğini gösterir:

Michaelis- Menten bağıntısı uygulandığında şu denklem elde edilir:

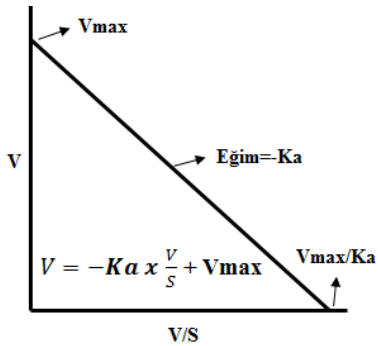
$$v = \frac{V_{max} \times [D]}{K_D \times [D]}$$

$$K_D = K_2/K_1,$$

$$\text{İlaç tarafından işgal edilmiş protein fraksiyonu} = \frac{[D]}{K_D \times [D]}$$

$r = \%50$ olduğunda $K_d = [D]$ olur. Bu durumda $v = 1/r$ olur ve ilaç ile işgal edilmiş bağlanma bölgelerinin yarısına eşittir. $[D] > K_d$ olduğunda bağlanma noktalarının maksimum olarak işgal edildiği duruma erişilir.

2. Edie-Hofstee: Bağlı ilaç ile bağlı/ K_a (veya Substrat S) ilişkisinden maksimum bağlantı yeri ve bu yerlerin sabitesini gösterir (Şekil 35).



Şekil 35. Edie-Hofstee bağıntısı.

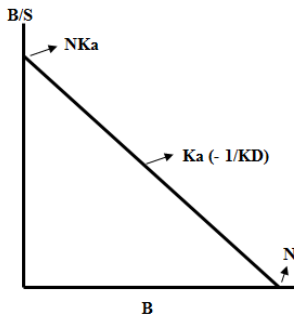
3. Scatchard bağıntısı: Bağlı/serbest (B/S) oranı (y eksen) ve bağlı (B) ilaç yoğunluğu (x eksen) ilişkisinden oluşur (Şekil 36). y ve x eksen ile kesişen düz çizginin (sağa ve aşağıya eğilir) eksenlerle kesişmesinden maksimum bağlanma bölge sayısı (x) ve maksimum bağlanma bölge sayısı / bağlanma sabitesi (y) hesaplanabilir.

$$\text{Burada } r = \frac{N \cdot K_a \cdot [D]}{1 + K_a \cdot [D]}$$

$$r + r \cdot K_a \cdot [D] = N \cdot K_a \cdot [D]$$

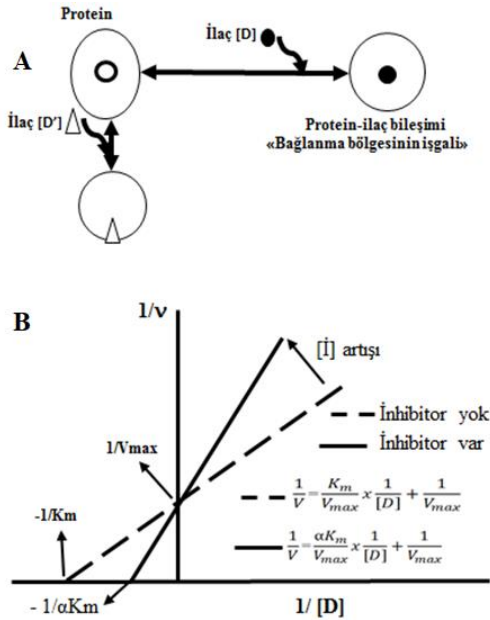
$$\frac{r}{[D]} = N \cdot K_a - K_a \cdot r$$

$$B/S = -1/K_d \cdot x + N/K_d$$



Şekil 36. Scatchard bağıntı şeması.

4. Karşılıklı – resiprokal – bağıntısı: Bağlanmanın kompetitif, non-kompetitif veya un-kompetitif olup olmadığına göre değişir (Şekil 37):



Şekil 37. (A) Kompetitif inhibisyon bağlanma tarzı. (B) Resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi. A. Antagonistin varlığında log agonist konsantrasyon-etkisinin (bağlanmada bağlanma derecesi) paralel bir şekilde sağa kayması. B. Çeşitli antagonist konsantrasyon varlığında, kayma derecesi (konsantrasyon oranı olarak ölçülür) ile antagonist yoğunluğunun ilişkisi Schild denkleminde tabidir. Eğim= $K_d/V_{max} [1 + [I]/K_i]$.

Kompetitif inhibisyon; farklı ilaçların (veya endojen madde) karşılıklı olarak aynı bölgeye bağlanmak için yarışmaları (atropin-asetilkolin) ve birbirinin bağlanmasını inhibe etmeleri anlamına gelir. Fakat yarış iki yan yana bölge için veya aynı bağlanma bölgesini modüle eden bir başka noktayı da içerebilir. Bu durumda bağlanma yeri sayısı ve maksimum etki ($1/V_{ma}$) değişmez, K_a düşer ve K_d yükselir ($1/K_m$ azalır): $1/K_d$ azalır.

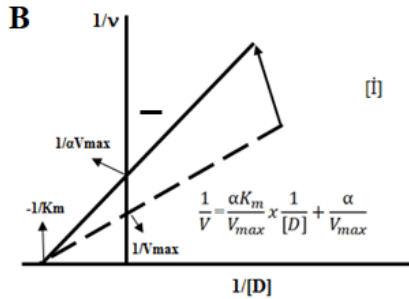
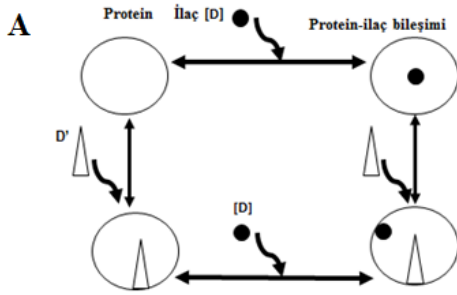
$$1/r = K_d/N \times 1/D \times (1+[I]/K_i) + 1/N \quad I; \text{ yarışan ilaç. Bu durumda eğim} = K_d/N (1+[I]/K_i).$$

Maksimum etki azalmazken, agonistin doz-yanıt ilişkisinde agonist eğrisi sağ yana kayar (agonistin tek başına olduğunda edilen aynı etkiyi antagonist varlığında doz artışı ile gerçekleştirir.

Non-kompetitif antagonizma: İki farklı ilaç veya ilaç ile endojen transmitter (fensiklidin-NMDAR) farklı bölgelere bağlanır (Şekil 38. A). Fakat birinin kendi bölgesine bağlanmasından sonra diğerinin bağlanması (birinciden ayrı ve kendi bölgesine bağlanarak) azalır veya inhibe olur (allosterik inhibisyon). Yalnız maksimum etki azalır fakat doz-yanıt eğrisi kaymaz. Resiprokal konsantrasyon-etkileşim hızı Şekil 38. B’de verilmiştir.

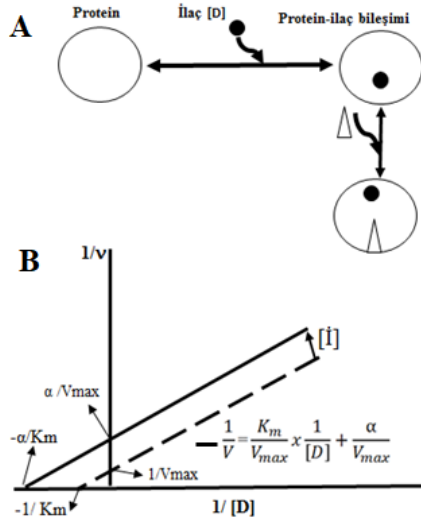
$$1/r = (1/N + K_d/N \times 1/D). (1+[I]/K_i).$$

Burada eğim = $1/N (K_d1+K_d2. K_i /D)$. K_d değişmezken etki azalır.



Şekil 38. Non-kompetitif inhibisyonun bağlanma tarzı (A) ve resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi (B).

Un-kompetitif antagonizma: Bu tip antagonizma hem K_d hem de maksimum etkiyi azaltır (Şekil 39)

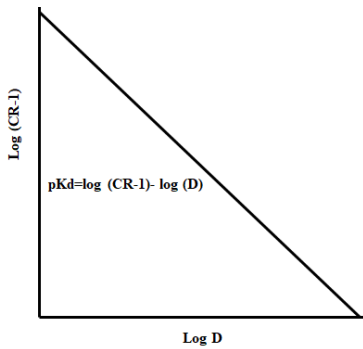


Şekil 39. Unkompetitif inhibisyonun bağlanma tarzı (A), ve resiprokal total ve bağlanan fraksiyon ilişkisi (B).

Bu tip antagonistler duruma-dayalı özelliğe sahip parsiyel agonist gibi de davranırlar (azalan etkiyi artırır ve artan etkiyi azaltırlar). Bu tip ilaçlardan memantin, NMDAR'nün patolojik aşırı aktivasyonu durumunda (-50 mV zar potansiyelinde) reseptörün iyon kanalına içeriden bağlanıp ayrılmazken, fizyolojik zar aksiyon potansiyel değeri olan -20 mV değerinde ise reseptörden ayrılır. Böylece memantin bazal NMDR işlevini korumuş olur fakat aşırı aktive olanı inhibe eder ve artan reseptör membran potansiyelini bazal değer yönüne doğru indirir.

5. Schild, Hill ve Gaddum: Bu denklemler ilaç bağlanma kinetik parametrelerini ölçmek için kullanılır. **Schild** denkleminde log konsantrasyon oranı (CR-1) ile kompetitif ilacın log antagonist yoğunluğu [D] arasında bir ilişki kurulur ve lineer bir ilişki elde edilir. Lineerite ve eğim, bağlanmanın niteliği ile gereken önemli bilgileri sağlar. Çizginin log D ile kesişmesi pKd (negatif logaritması) değerini gösterir (Şekil 40).

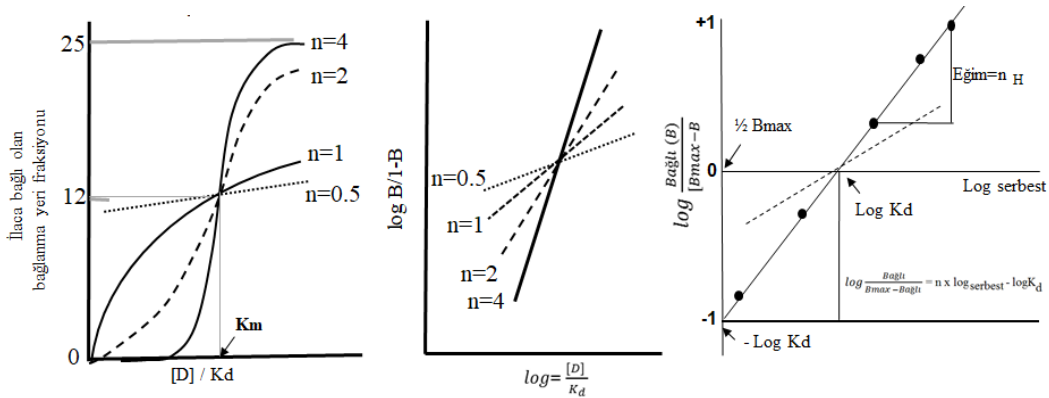
Schild denkleminde konsantrasyon oranı $C'/C = 1 + D/Kd$; C'/C : İlacın antagonist varlığında ve yokluğundaki aynı etkiyi oluşturan yoğunluğudur (ED50 gibi diğer etkiler de olabilir). Bu nedenle $C' > C$ kabul edilir.



Şekil 40. Schild denkleminin şeması.

Schild şemasında çizgisi lineerdir ve eğimi birim olarak ifade edilir. Non-lineer ve non-uniter parametrelere çeşitli etkenler neden olur. Bu etkenler; antagonist ile denkliğin tam olmaması, antagonistin ortamdaki kaybolması (reseptör ve diğer proteinlere bağlanmasından dolayı) veya lipid ile partisyondur. Agonistin birden fazla bölgeye bağlanması veya doyabilir şekilde ortamdaki alınması, eğimin değerinin birden az olmasına neden olur. İlaçların bağlanması kısa süreli ise iki farklı ilacın varlığında denklik elde edilebilir ve kompetisyon yoğunluğa bağlı olarak ortadan kaldırılır (tersinir). Buna karşın bağlantı çok kuvvetli olduğunda ve yedek reseptörler kalmadığında kompetisyon tersinmez olur. Buna göre, konsantrasyon, bağlanma ve ayrılma eğilimi ve bağlanma bölgesinin ilaçlara maruz kalma süresini dikkate alarak kompetitif bağlanma bir koşulda tersinir olabilirken başka bir durumda tersinmez de olabilir.

Hill denkleminin şeması: İlaç etkisi-konsantrasyon ilişkisini açıklamak için kullanılan bir denklemdir (Şekil 41).



Şekil 41. Hill denkleminin şeması.

$$\frac{\text{Etki}}{\text{Maksimum etki}} = \frac{[D]^{nH}}{[D]_{50}^{nH} + [D]^{nH}}$$

nH: Hill katsayısı (maksimum etkinin %50'sini oluşturan konsantrasyon) ligand bağlanma çalışmalarında K olarak ifade edilir. Burada n bölge sayısına sahip olan E protein makromolekülün [D] ilacı ile bağlandığı varsayıldığında, [D]'nin bir bölgeye bağlanması diğer bölgelere olan bağlanmayı hızlandırır. $E + n[D] \rightleftharpoons EDn$

$$[D]^n / Kh$$

$[EDn] = [E] [D]^n / Kh$ (EDn elde etmek için tüm KD'lerin çarpımı). Buradan ilaca bağlanan protein fraksiyonu y (ortalama bağlantı bölge sayısı):

$$y \cong [EDn] / [E] + [EDn] \text{ veya } [D] / \text{Total bağlanma bölgeleri ve}$$

$$Y = \frac{[D]^n}{K_h + [D]^n}$$

Buna genel Hill denklemini adı verilir. Ve çeşitli modüllerde yazılır: $y/1-y \cong$

$$\text{Log } y/1-y \cong \text{nlog } [D] - \text{log } K_h$$

İlacın bağlanma ve ayrılması hızlı olduğunda $Y = v / V_{\text{max}}$ olur.

Y bağlanan ve f_u değerinden de hesaplanabilir:

$$Y = [D] / \text{Total bağlanma bölgeleri}$$

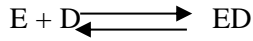
$$\text{Total E} = \text{Serbest E} + \text{Bağlanan ED}$$

$$Y = \text{Total ilaç - Serbest ilaç} / \text{Total E}$$

E Makromolekül'de bir bağlanma bölgesi olduğunda:

$$Y = [ED] / [E] [ED]$$

$$K_f$$



$$K_d$$

K_f : Protein-ilaç bileşim oluşum sabitesi

$$Y = \frac{K_f \times [ED]}{1 + K_f \times [D]}$$

$K_f = 1/K_d$ olduğu için:

$Y = [D]/[D] + K_d$. Bu denklemin resiprokalını alırsak:

$$1/Y = 1 + K_d (1/[D])$$

Protein molekülünde birden fazla bağlanma bölgesi var olduğunda, eğimi gösteren çizgi non-lineer olur ve denklemler daha komplike olur. Burada total bağlanma bölge sayısı, bağlanma bölgelerinin toplamına eşittir.

$$Y = \frac{\sum_{i=1}^n K_f [D]}{1 + K_f \times [D]}$$

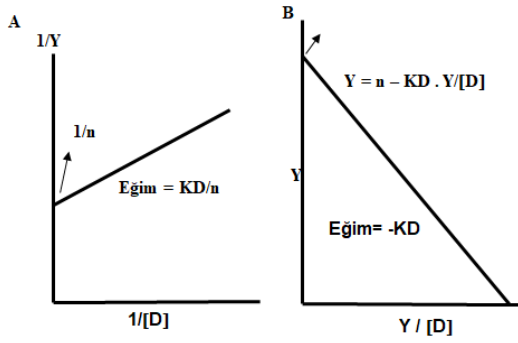
Protein ile ilaç arasındaki bağ tipine göre de bağlanma bölge sayısı hesaplanabilir. Burada iki olasılık söz konusudur:

1. Bağlanma bölgelerinin tümü aynı güçte ilaca bağlandığında:

$$Y = \frac{n K_f [D]}{1 + K_f \times [D]}$$

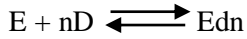
$$Y \text{ iine } K_f = \frac{1}{K_D} \text{ olduğu için } Y = \frac{n [D]}{K_D [D]}$$

Denklemin resiprokalı $1/Y = 1/n + 1/n \cdot K_d (1/[D])$. Şematik olarak $1/Y$ y eksenini ve $1/[D]$ x eksenini olarak bir ilişki kurulduğunda eğim = K_d/n , $1/Y$ eksenini ile kesişme noktası $1/n$ değerine eşittir. Resiprokal ve Scatchard bağıntısının karşılaştırılması Şekil 42 A ve B'de görülebilir.



Şekil 42: Resiprokal (A) ve Scatchard (B) bağıntılarının karşılaştırılması.

2. Bağlanma bölgeleri ilaç ile çok güçlü bir şekilde bağlandığından tam satüre olan ED_n oluşur. Ana bileşimin oluşumunda bir molekülün bağlanması diğerlerinin bağlanmasını hızlandırır ve E, D ve ED_n olarak üç bileşim oluşur.



$$Y = \frac{n [ED_n]}{ED_n + [E]}; \text{ ve } Y = \frac{nK_f [D]^n}{1 + K_f [D]^n}$$

$$1/Y = 1/n + 1/nK_f [D]^n$$

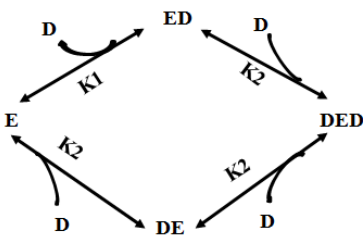
Denklik durumunda ve kitle yasasına uygun olma koşulu ile ligand ile işgal edilmiş bölge fraksiyonu (PLR) Hill-Langmuir denklemi ile gösterilebilir. Bu denklemde:

$$(PLR) = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

Bir bağlanma bölgesinin iki ligand için, D ve D' ortak bağlanma bölgesi olursa PLR Gaddum denklemi ile de gösterilir:

$$(PLR) = \frac{[D]}{K_D + (1 + \frac{[D']}{K_{D'}})[D]}$$

İki ve fazla bağlanma bölgesini içeren allosterik bağ kinetiği (Şekil 43):



Şekil 43. Allosterik bağlanma kinetiği.

ED ve DE, E'nin D ile iki farklı alt ünitesinde oluşan birer bileşimini göstermektedir.

$$[ED] = [DE] = [E][D] / K_1$$

$$[DED] = [ED][E] / K_2 = [DE][D] / K_2 = ([E][D] / K_1) ([D] / K_2)$$

$$v = K ([ED] + [DE] + 2[DED])$$

$$v = 2K \{ [D][D] / K1 + ([D][D] / K1) ([D] / K2) \}$$

Faktör 2; her iki ayrı bölgede bileşimin bağımsız ve aynı oranda oluşumunu göstermektedir.

Çünkü total $[E_T] = [E] + [ED] + [DE] + [DED]$

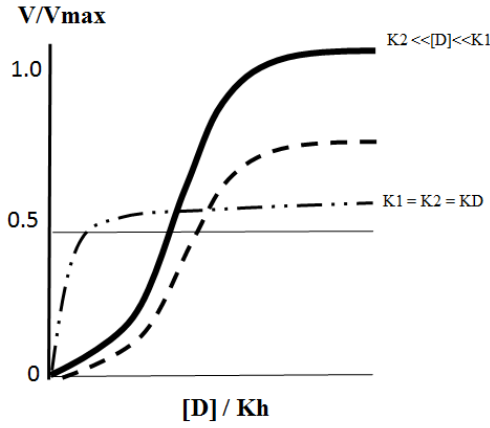
$$V_{max} = 2K [E_T] = 2K \{ [E] + [E][D] / K1 + [E][D] / K1 + ([E][D] / K1 [D] / K2) \}$$

$$\frac{v}{V_{max}} = \frac{[D]/K1 \times \{1 + [D]/K2\}}{\{1 + [D]/K1\} + [D]/K1 \times \{1 + [D]/K2\}}$$

Eğer bir ilacın bir bölgeye bağlanması diğer bölgelere olan bağlanmasını değiştirmezse: $K2=K1$ ve yukarıdaki denklem aşağıdaki gibi olur:

$$\frac{v}{V_{max}} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

$K_d = K = K2$; Şekil 44'te görülen hiperbol; bir bölgeye bağlanmayı veya iki ayrı etkileşmeyen bölgeyi gösterir.



Şekil 44. v/V_{max} ve D/K_d ilişkisi.

Öte yandan sigmoid eğri iki allosterik bölgenin var olması veya onlara olan bağlanmayı göstermektedir.

$V = 0.5V_{max}$ olduğu durumda sigmoid daha dik olur.

Burada $K2$, $K1$ 'den çok düşük olduğunda (örneğin $K2 = 10^{-4} K1$): $K2 < [D] < K1$:

$$\frac{v}{V_{max}} = \frac{[D]^2}{K1K2 + [D]}$$

Bu denklem Hill denklemi olarak adlandırılır. Üssü ise Hill katsayısı olarak bilinir. Proteine bağlanma genelde tersinirdir, plazmadaki ortam ile denklik söz konusu olduğundan bağlanma bir ilaç deposu görevi de görmektedir. Proteine bağlı olan fraksiyon metabolize olmadığından ve kolayca atılmadığından ilaç yarı ömrü uzar. İlaçlar farklı oranda proteinlere bağlanırlar. Bu oran 0-99,9 arasında değişiklik gösterir. Proteinden kaydırma, özellikle proteine bağlanma oranı yüksek olan ilaçlar için klinik önem arz etmektedir (Tablo 26).

Tablo 26. Proteinden kaydırılmada proteine bağlanma oranının serbest ilaç fraksiyon(*fu*)üzerindeki etkisi.

	Kaydırılmadan önce	Kaydırılmadan sonra	% <i>fu</i> rtışı
Tamsulosin			
% bağlı	99	98	
% serbest	01	02	+100
Digoksin			
% bağlı	25	24	
% serbest	75	76	+1.3

Kanda ilaç bağlanması:

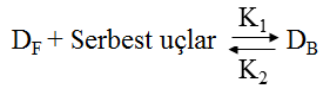
İlaçların kan ve diğer sıvılarda proteinlere bağlanmaları kinetik açıdan büyük önem taşımaktadır. İlaçların farmakolojik etkilerinin yanı sıra plazma proteinlerine bağlanması da ilacın atılma ve dağılımını etkiler.

Plazma proteinlerinin yüksek moleküler ağırlığı kapillere geçişini sınırlar. Bunun yanında düşük lipid çözünürlükleri hücre zarlarına geçişi engeller. İlacın plazma proteinlerine bağlanması da benzer şekilde sınırlandırılır. Sadece ilaç konsantrasyonunun hücre dışı sıvıda bağlanmamış veya serbest dolaşımdaki fraksiyonu hücre zarlarına nüfuz etmiş olabilir ve glomerüler filtrasyona katılır. Çoğu ilacın hepatik metabolizması, ilacın kandaki serbest fraksiyonuna bağlıdır. İlaçların plazma proteinleri ile etkileşimi hızlı tersinir bir işlem olup, ilacın plazma proteinlerine bağlanması daha sonraki acil bir ihtiyaç için geçici bir depolanma olarak düşünülebilir. İlaçların plazma proteinlerine bağlanmasının çeşitli özellikleri dikkate değerdir.

Plazma proteinlerine ilacın bağlanması iyonik, Van der Waals, Hidrojen veya hidrofobik bağlarla olabilir. Plazmada ilaç bağlanımına en önemli katkı, total plazma proteinlerinin yaklaşık yarısını oluşturan albümin ve α_1 -asit glikoprotein tarafından yapılır. α_1 -asit glikoprotein (orosomukoid) imipramin, lidokain, propranolol ve kinidin gibi temel ilaçlar için önemli bir bağlayıcı proteindir. α_1 -asit glikoproteinin moleküler ağırlığı düşüktür (yaklaşık 40000 Da). Bir akut faz reaktanı olup plazma yoğunluğu inflamasyon, malign hastalık, travma, miyokard enfarktüsü ve stres gibi durumlarda artarken karaciğer hastalığı ve nefrotik sendromda düşer. α_1 -asit glikoproteinin plazmadaki ortalama yoğunluğu yaklaşık 40-100 mg/100 mL'dir.

Plazmadaki diğer proteinler ilaç bağlanmasında sınırlı bir rol oynarlar. Prednizolon gibi belirli steroidlar ve kortikosteroid bağlayan globülin (CBG) veya transkörtin olarak da bilinen globülin arasında yüksek spesifik bir etkileşim vardır. Transkörtin aynı zamanda tiroksin ve vitamin B-12'yi de bağlar. γ -globülinler antijenlerle seçici olarak reaksiyon gösterirlerken çoğu ilaçla etkileşimi ihmal edilebilir düzeydedir.

İlaç-protein etkileşimi kütle hareketi kanunu ile tanımlanabilir:



D_F ; serbest ilaç. D_B ; bağlanmış ilaç. K_1 ; assosiyasyon için hız sabitesidir. K_2 ; dissosiyasyon için hız sabitesidir.

$$K = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[D_B]}{[D_F][\text{Serbest uçlar}]} = \frac{[D_B]}{[D_F](n[P] - [D_B])}$$

K ; denge birleşme sabiti, n ; her Mol protein için bağlanma uçları sayısı, $[D_F]$, $[D_B]$ ve $[P]$ ise sırasıyla serbest ilaç, bağlı ilaç ve protein molar konsantrasyonlarıdır.

Bağlanma hız sabitleri K_1 ve K_2 değerleri, denge hemen ve hızlı sağlandığından büyük görünmektedir. Denge sabitesi K , yaklaşık sıfırdan (bağlı ilaç yoktur), 10^6 'ya kadar değişir (burada ilacın tümü proteine bağlanır). Plazmadaki serbest veya bağlanmamış ilaç fraksiyonu:

$$FP = \frac{[D_F]}{[D_F] + [D_B]}$$

$$= [D_F] / [D_T]$$

$[D_T]$: İlacın plazmadaki total yoğunluğudur.

Ayrıca, plazma proteine bağlanma yüzde olarak ifade edilebilir:

$$\text{Bağlanma \%} = 100 \times \frac{[D_B] - [D_F]}{[D_B]}$$

Kanda proteine bağlanmadaki değişimler genellikle ilacın total kan düzeyini etkiler ve farmakokinetik değişimlere yol açar. Genel olarak bir ilacın plazma proteinlerine bağlanması büyük ise, plazmadaki total ilaç yoğunluğu da büyük olur. Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu, K 'nın büyüklüğüne, total ilaç yoğunluğuna ve protein yoğunluğuna bağlıdır. Prensip olarak protein üzerinde sınırlı sayıda bağlanma uçları vardır. Plazmadaki ilaç yoğunluğu arttıkça, serbest uçların sayısı azalır ve bu nedenle serbest ilaç fraksiyonu artar. Pratikte terapötik dozlarda verilen pek çok ilaç için plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu sabittir.

Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonundaki yoğunluğa bağımlı değişiklikler, yüksek assosiyasyon sabitine sahip (örneğin 10^5 - 10^6) ilaçlarla ve yüksek dozda verilen ilaçlarla (bazı sulfonamidler ve fenilbutazon gibi) ortaya çıkar. Plazma proteinlerine bağlanmamış dizopiramid fraksiyonu yaklaşık 0.19 ile 0.46 arasında değişmekte olup plazmadaki total ilaç konsantrasyonunun terapötik sınırının üzerindedir (2-8 $\mu\text{g/mL}$). Total 2 $\mu\text{g/mL}$ bir dizopiramid yoğunluğu, 0.4 $\mu\text{g/mL}$ 'lik bir serbest ilaç düzeyi sağlar, total ilaç konsantrasyondaki 4 katlık bir artış serbest ilaç yoğunluğunda 10 katlık bir artışla sonlanır.

Plazma proteinlerine bağlanmada kayda değer 'yoğunluğa bağımlılık', salisilat ve valproik asitin terapötik dozlarını takiben de görülür.

Bazı ilaçlarda, yüksek bireyler arası bağlanma değişikliği vardır:

Serbest fenitoin konsantrasyonunun %5,8 ile %12,6; varfarin konsantrasyonunun %0,4 ile %2; imipramin konsantrasyonunun %5,4 ile %21 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bunun yanında lorazepamın 2 kat, diazepamın 4 kat, klordiazepoksidin 4 kat ve okzazepamın 20 kat değiştiği gösterilmiştir. Proteinlere bağlanma diurnal değişimler de gösterir. Bu farklılık anti-depresanların plazma düzeyi klinik etki

korelasyonunu zorlaştırmaktadır. Diurnal protein değışikliği bu farklılıktan sorumlu tutulur. Sağlıklı insanlarda plazma lipidlerindeki normal değışiklikler, plazma proteinlerine bağlanmadaki bireyde ve bireyler arasındaki değışikliklerden sorumlu tutulur. Çünkü lipidler plazma proteinlerine bağlamak için ilaçlar ile yarışır.

Proteinlere bağlanmanın önemli bir sonucu ilaç dağılımının etkilenmesidir. Çoğu ekstraselüler sıvıda protein yoğunluğu plazmadakinden önemli derecede düşük olduğundan, plazmadaki total ilaç yoğunluğu genellikle serebrospinal sıvı, lenf, sinoviyal sıvı ve diğer sıvılardan yüksektir. Normal serebrospinal sıvı çok az (2,1 g/100mL) protein içerdiğinden ona genellikle plazmanın bir ultra filtratı olarak bakılır. İnsandaki nortriptilinin plazma proteinlerine bağlanma oranı %94'tür. Bu değeri nortriptilinin serebrospinal sıvıdaki kararlı durumdaki konsantrasyonun plazma düzeyinin sadece %3-11 arasında olduğu bulgusuyla uyumludur. Karbamazepin ve onun epoksid metabolitinin epilepsi tedavisi gören hastaların serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları, serumdaki serbest ilaç ve serbest metabolit konsantrasyonları ile yakından ilişkilidir.

Patolojik durum, protein yoğunluğunu değıştirir; Normal insan sinoviyal sıvısında albümin oranı 1 g/100mL iken, artrit veya diğer dejeneratif eklem hastalığı olanlarda bu oran artar ve bazı ilaçların sinoviyal sıvıya geçmelere etkilenir. Fakat bu ilaçların sinoviyal ve plazmadaki düzeyleri arasında bir farklılık söz konusudur. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmayan (%10-15) ampisilin için sinoviyal sıvıdaki total ilaç düzeyleri total plazma düzeylerine benzerdir. Plazma proteinlerine yüksek oranda (>%90) bağlanan kloksasilinin ise sinoviyal sıvıdaki total düzeyleri plazmadakilerden belirgin ölçüde düşüktür. Öte yandan bazı ilaçların (ibuprofen gibi) sinoviyal sıvıdaki total miktarı serumdaki albümine bağlanma ile orantılıdır; Serumda %99, sinoviyal sıvıda %97,5 proteine bağlanır ve sinoviyal sıvıdaki serbest miktarı (0,18 µg/mL) serbest serum düzeylerine benzerdir.

Eritrositlere İlaç Bağlanması: Çeşitli çalışmalar, eritrositlerce ilaç alımının plazma proteinlerine bağlanmanın bir fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Propranolol, fenitoin, kinidin ve haloperidol gibi bazı ilaçlarda plazmadaki bağlanmamış (serbest) fraksiyonun yüzdesi ile kan veya eritrosit /plazma yoğunluğu oranı arasında lineer bir bağlantı gösterilmiştir. Tedavide ilacın total yoğunluğundan çok serbest fraksiyonunun belirlenmesi doz bireyleştirilmesinde daha yararlıdır. Eritrosit plazma konsantrasyon oranının saptanması, rutin klinik çalışmalarda anormal proteinlere bağlanmanın araştırılmasında yararlıdır. Eritrositlere hızla bağlanan ilaçlar plazmada yoğunluğa bağlı olarak eritrositlere geri alınım gösterebilir. Asetazolamidin eritrositlerde birikimi hem non- lineer (doyurulabilir) hem de lineer olarak iki ayrı işlemin bileşimidir. Diüretik bir ilaç olan klortalidonun eritrosit ve plazma arasındaki ayrılması yoğunluğa bağlıdır. Bu ilacın kandaki yoğunluğu 15-20 µg/mL'den az olduğunda ilacın %98'i eritrositlere bağlanır. Kan konsantrasyonun yüksek olması eritrosit/plazma oranını azaltır (plazma lehine). Bu sonuç, eritrositlerdeki klortalidona bağlanma yerlerinin doyabildiğini gösterir. İlaçların plazma proteinlerine, eritrositlere ve diğer dokulara bağlanması hızlı ve tersinir olmasına rağmen, tersinmez bağlanmanın örnekleri de vardır. İnsanda, bazı

karbonik-anhidraz inhibitörleri son dozdan uzun süre sonra (>1 yıl) eritrositlerde ölçülebilir düzeyde bulunmuştur.

Plazma Proteinlerine Bağlanma (PPB) ve İlaç Etkileri: Plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunun ilaç etkisinin önemli bir belirleyicisi olduğunu öne süren pek çok teori, fakat çok az sayıda deneysel kanıt vardır. Varfarinin plazmadaki total yoğunluğu çok farklılık gösterirken (%85), serbest konsantrasyonları daha az (%29) değişiklik gösterir ve antikoagülan etkisinin plazmadaki total konsantrasyondan ziyade serbest konsantrasyonun bir fonksiyonu olduğu öne sürülmektedir. Benzer durum fenitoin ve propranolol için de geçerlidir.

PPB ve İlaç Klirensi: İlaç klirensi total konsantrasyondan ziyade serbest konsantrasyon ile belirlenir. Glomerüler kapiller diğer pek çok kapiller gibi çoğu ilacın geçişine olanak veren ancak plazma proteinlerinin geçişini sınırlayan gözenekler içerir. Buna uygun olarak sağlıklı kişilerde; glomerüler filtrat, plazmanın bir ultra filtratı sayılır ve sadece serbest ilaç filtre olur. Bazı durumlarda idrardaki ilaç yoğunluğu plazmadaki serbest ilaç yoğunluğuna eşittir. Eğer bir ilaç tubülere emilmez veya salıverilmezse ve proteine bağlı değilse, onun renal klirensi GFR'nin bir ölçüsüdür. İnülin ve kreatinin bu özelliklere sahiptir ve genellikle GFR'yi belirlemede kullanılır. Eğer ilaç proteine bağlı ise plazmadaki total ilacın renal klirensi GFR'den azdır, fakat serbest ilacın klirensi GFR'ye eşittir. Çalışmalar tetrasiklinlerin renal salınım hızının, onların plazma proteinlerine bağlanma yaygınlığı ile ters ilişkide olduğunu göstermiştir. Belirli ilaçların (sülfonamidler, varfarin gibi) metabolizma hızları aynı zamanda plazmadaki bağlanma dereceleriyle de ilişkilidir. Öte yandan bazı ilaçların klirensi plazma proteinlerine bağlanmasından bağımsızdır. Bu kategorideki ilaçlar; lidokain ve verapamil gibi hızlı hepatik metabolizmaya girerler ve penisilinler gibi yaygın tubüler salgılanmaya uğrarlar. Plazma proteinlerine bağlanmanın, bir ilacın yarı ömrüne etkisi Vd değerine bağlıdır. Vd değeri küçük olanların (<0.25 L/kg) yarı ömrü serbest fraksiyondaki değişimlere duyarlıdır. Plazma proteinlerine bağlanmasında bir azalma, kısa bir yarı ömür ile sonuçlanır. Bunun tersine Vd değeri yüksek olan (>0.5 L/Kg) ilaçların yarı ömrü esas olarak plazma proteinlerine bağlanmasından bağımsızdır.

Albümine Bağlanma: İnsan serum albümini (İSA) moleküler ağırlığı 66 kDa (0.725 mmol/L) ve 585 amino asitten oluşan bir proteindir. Plazma proteinlerin %60'nı, total kan proteininin (6-8 g/dL) %50'sini oluşturur (3.5-5.5 g/dL). Gebeliğin son trimesterinde 35 g/100mL düzeyine yükselir. Negatif yüklüdür. İlaç ve endojen (yağ asitleri, metal iyon) bileşiklere bağlanır. Albümin nötr ve hidrofobik organik anyonlara (karboksil, fenolik bileşikler) daha fazla bağlansa da katyon ve nötr bileşiklere de bağlanır. Lipofilite ile bağlanma arasında zayıf bir ilişki söz konusudur. Albümine bağlanma afinitesi Ka albümin düzeyi ile ters ilişkilidir. Serbest kalan ilaç fraksiyonundan ölçülebilir:

$$\text{Log } K_A = \log \frac{[f_b]}{1-[f_b]} - \log [ISA]$$

Plazma İSA çoğul hidrofobik bağlanma yerleri bulursa da (yağ asitleri için sekiz tane) iki ayrı ilaç bağlanma bölgesi içerir; 1. bölgeye varfarin bölgesi adı verilir ve karboksil içermeyen ilaçlara bağlanır. 2. bölge ise diazepam bölgesi olarak tanımlanır ve karboksil içeren ilaçlara bağlanır. İSA bazik olduğundan, asidik (negatif yüklü, N-terminale) ve nötral ilaçlar için plazmadaki en önemli bağlayıcı protein olarak düşünülmektedir. İSA düzeyi bazı durumlarda değiştiği için (hastalık, beslenme gibi) ilaçların, özellikle bağlanma oranı yüksek olanların (>%95), bağlanması ve kinetiği önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bu durumda bağlanma değişikliği sonucu Kl, Vd ve $t_{1/2\beta}$ parametreleri değişir. Genel olarak hipoalbuminemiye neden olan durumlar; malnütrisyon, kanser, travma, yanık, gebelik (son trimester), siroz (portal kapillerde basınç artar ve asit oluşur), septisemi (interstisyel onkotik basınç artar), nefrotik sendrom, kronik kalp yetmezliği (pulmoner ödem) olarak sayılabilir. Öte yandan İSA dehidratasyon ve hemodiyalizde artış veya azalma gösterir. İSA hipotiroidizm, nevroz, psikoz ve tümörlerde de değişiklik gösterir. Dikkat edilmesi gereken bir konu bağlanma gücü (assosiyasyon) zayıf olan ilaçların bağlanma yüzdesi yüksek olsa bile ayrılma sabitesi Kd değeri yüksek olur.

α_1 Asit Glikoproteine (AAG) Bağlanma: AAG tek zincirli, 183 amino asit içeren polipeptid ve bunun ilk yarısına asparagin kısmına bağlı 5 karbonhidrattan oluşan ve karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Karbonhidratlar %11 siyalik asit, %14 nötr heksoz, %14 heksozamin ve %1 fruktoz içerir. İnsan plazması yalnız N-asetilnöraminik asit içerir. Diğer hayvan türleri ise değişik N-asetil ve N-glikozil türevleri içerir. AAG moleküler ağırlığı düşüktür (yaklaşık 40000 Da). Yapısı %80 immunoglobine benzer. Hastalık sonucu plazma albümin konsantrasyondaki değişim genellikle azalma yönündedir. AAG plazma düzeyleri, fizyolojik ve patolojik değişiklikler sonucu büyük dalgalanmalar gösterir. Plazmadaki ortalama yoğunluğu yaklaşık 40-100 mg/100 mL. Fakat sağlıklı bireylerde bile düzeyi günlük %50 oranında dalgalanma gösterir. Analitik yöntem ve koşullar da elde edilen düzeyi etkiler:

AAG bir akut faz reaktantı olup, plazma yoğunluğu enfeksiyon, inflamasyon, artrit, malign hastalık, travma, miyokard enfarktüsü, stres, ülseratif kolit, depresyon, epilepsi, hemodiyaliz, hipoalbuminemi, obezite, septisemi, sigara kullanımı, lupus eritematozus, hemodiyalizde olan üremi ve nefrit durumlarında artarken; siroz, hepatit gibi karaciğer hastalıklarında plazma yoğunluğu azalır. Düzeyi ilaç, gebelik ve hastalıkla değişebilir (300 mg/dL gibi yüksek düzeyler görülebilir). Rifampin, fenobarbital ve karbamazepin gibi ilaçlar tek başlarına verildiğine AAG'yi hepatik enzim indüksiyonuna bağlı olarak artırır. Fakat bu ilaçlar kombine şekilde verildiklerinde AAG'de bir azalma kaydedilmiştir. AAG, gebeliğin 1. ve 3. Trimesterinde yükselir ve 24. haftadan sonra azalır. Oral kontraseptifler AAG'yi azaltırlar. Gastrik cerrahiden kısa bir süre sonra AAG'yi de içeren akut faz proteinlerinin konsantrasyondaki artışa paralel olarak plazmada kinidinin bağlanması artar. Artrit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda propranolol ve klorpromazin plazma proteinlere bağlanması artar. Kontrol gruplarına göre AAG konsantrasyonlarında iki kat artış olur. Propranololun bağlanması miyokard enfarktüsünü takiben artar.

Plazma AAG konsantrasyonları, yaş ve cinsiyet de göz önüne alındığında epilepsili hastalarda kontrol gruplarına daha yüksektir (103mg/dL / 64mg/dL). Propranolol'un bağlanması epileptik ve travmatik hastalarda arttığı kaydedilmiştir. AAG konsantrasyondaki azalma ve artmalar belli ilaçların bağlanmasında paralel değişikliklere neden olur. AAG bazik ilaçlara bağlanmak için ortak olan tek bağlantı bölgesi içerir, fakat in vitro çalışmalarda bazı ilaçların AAG'de birden daha fazla bölgeye bağlandıkları görülmüştür (1-7 bölgeye kadar, Tablo 27).

Tablo 27: Bazı ilaçların AAG'deki bağlantı bölge sayıları.

İlaç	Bağlantı nokta sayısı*
Kortizol, Progesteron, Testosteron	1
Estradiol	3 ve 7
Mianserin	2
Perazin	1 ve 4
Trifluperazin	4
Tiklopidin	3
Dipridamol	2
Fenotiazin	1

*Farklı yüksek ve düşük afinitesi olan noktalar söz konusu olabilir.

AAG; hidrofobik, elektrostatik ve stereoselektif olarak genelde bazik (pozitif yüklü, amin içerikli) ve nötr (prednizolon, triazolam gibi) ilaçlara bağlanır. Temel karakterlerine rağmen diazepam AAG'den fazla serum albüminine bağlanır. İlaçlar aril sisteme bir köprü aracılığıyla bağlanan tersiyer azot içerirler. Bağlantıyı sağlayan köprü 2-4 atomlu karbon ve azot içerir (C-C, C-C-C, C-C-C-C, C-C-N ve C-C-C-N). Bağlanan ilaçlardan; aminopirin, amoksapin, bupropion, imipramin, kinidin, lidokain, maprotilin, nomifensin, propranolol, trazodon, steroidler, ritodrin, doksazosin, trimazosin, kuaterner amonyum grubu ve SKF525A örnek olarak verilebilir. Öte yandan karboksil grubu içermeyen çeşitli asidik ilaçlar ve albüminin 1. bölgesine bağlananlar, AAG'ye de yüksek oranda bağlanabilir (varfarin, kumarol, fenilbutazon gibi). Buna karşı, klofibrat, fenofibrat, salisilik asit ve valproik asit gibi karboksilik grup içeren ilaçlar ve albüminin 2. bölgesine bağlananlar AAG'ye bağlanmaz. AAG düzeyinde bir değişim söz konusuysa, ilacın serbest fraksiyonu belirgin şekilde değişir fakat total ilaç yoğunluğu çok az etkilenir. Bazı ilaçlar bağlanma bölgesinde diğer ilaçlarla yarışa girdikleri için birbirini kaydırırlar ve plazma düzeylerini artırır. Örneğin; bupivakain, dizopiramid ve kinidin gibi ilaçlar lidokaini kaydırarak plazma serbest düzeyini artırır. Kaydırmaya enzim indüksiyonu eşlik ederse (varfarin ve fenilbutazon birlikte verilmesi gibi) kaydırma klinik olarak önemlidir.

α_1 -asit glikoproteine bağlanan ve klirensi büyük ölçüde hepatik kan akımı ile etkilenen ilaçların (propranolol ve lidokain gibi) sistemik klirensi proteine bağlanma oranından bağımsızdır çünkü ilacın

bağımlı ve serbest fraksiyonu plazmadan atılır. Kanda albümin ve lipoprotein düzeyi sabit ise ilacın bağılı/serbest fraksiyonu lineer şekilde AGG yoğunluğu ile değişir.

Plazmadaki toplam ilaç düzeyi $T = D_F + AAG_B + İSA_B + LİPO_B$

D_F ; serbest ilaç, D_B ; bağılı ilaç.

$D_B = \Sigma$ serumdaki bağılı ilaç yoğunluğu ve bu da;

Michaelis-Menten denklemine göre $= \eta Pi Ki / 1 + Ki$

η ; bağlantı bölge sayısı; K_i ; asosiyasyon sabitesi; P_i ; plazma protein yoğunluğudur.

$\Sigma D_B = \Sigma \eta Pi Ki$

$T/S = 1 + \Sigma \eta Pi Ki$; S serbest ve 1-S bağılı fraksiyonlarsa:

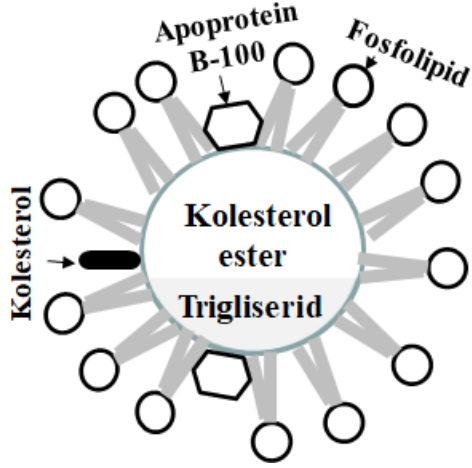
$1/S = 1 + \eta_{AAG} Pi Ki_{AAG} + \eta_{İSA} Pi Ki_{İSA} + \eta_{LİPO} Pi Ki_{LİPO}$

$B/S = \eta_{AAG} Pi Ki_{AAG} + \eta_{İSA} Pi Ki_{İSA} + \eta_{LİPO} Pi Ki_{LİPO}$

Kinetik önemlerinin yanı sıra AAG'nin çok önemli immünolojik rolleri de vardır: Neonatal sepsise karşı koruyucu etki, platelet agregasyon inhibisyonu, vitamin B12, kollajen ve fosfolipid ile etkileşimi, lipoprotein lipaz reaksiyonunda kofaktör rolü, fagositoz inhibisyonu, büyümenin hızlandırılması, T hücrelerin aktivasyonunda etkisi, immun-süpresif etkisi bunlardan bazılarıdır. Zarların iyonlara olan geçirgenliğini azaltır ve lipozom zar kalınlığını artırır. AAG histamin bağlayıcı yeteneğe sahiptir. Alerjik hastalıklar, bu bağlanmadaki bozukluklara bağlıdır. Lipoprotein ise diyabet ve hipotiroidizm gibi durumlarda değişir. Lipoproteinlerin de çoğu bazik ilaçlara bağlanır.

Bazı ilaçların proteini çöktürücü etkileri vardır: sulfonamidler, sulfizoksazol, asetil salisilat ve fenilbutazon bunlara örneklerdir. Kloralhidrat metaboliti olan trikloroasetik asit, varfarini albüminden kaydırır ve f_u düzeyini ve etkisini artırır. Fakat bu etki düşük ve geçicidir. İlaç verilmesi devam ettiğinde varfarin düzeyi kombinasyon öncesine döner.

Lipoproteinlere bağlanma: Genel olarak ilaçların %50'si %90 oranında proteinlere bağlansa da lipoproteinlerde bazı ilaçlara bağlanırlar. PPB, kandaki ilaç rezervuarını oluşturur ve yarı ömrü uzatır. İlacın f_u farmakolojik etkiden sorumludur, hücre zarını geçer ve karaciğerde metabolize olarak böbrekten atılır. İki etken PPB'nin kinetik üzerine olan etkisini gösterir: Bağlanma oranı % olarak veya ayrılma (K_d)/bağlanma (K_b) sabitleri ile ifade edilir. Yüksek bağlanma oranı ve düşük ayrılma sabitesi ilaçların kanda tutulmasını artırır ve klirensini azaltır (sınırlayıcı-özellik). Buna karşı yüksek bağlanma oranı ile ayrılma, düşük bağlanma oranı ile ayrılma veya düşük bağlanma oranı ile yüksek ayrılma değerleri serbest sınırlayıcı olmayan yani ilacın kanda tutulmamasını ve vücuttan klirensini artırır. Lipoproteinler, trigliserid çekirdek ve buna bağlı kolesterol, fosfolipid ve apoproteinlerden oluşur (Şekil 45).



Şekil 45: Lipoprotein şematik gösterimi.

Lipoproteinlerden LDL (yüksek kolesterol ester oranı) ve HDL (yüksek protein yağ oranı) bazı bazik ve nötral ilaçlara bağlanır (Tablo 28). Lipofilitesi çok yüksek olan asidik ilaçların lipoproteinlere bağlanabildiği söylenir.

Asetaminofen, karboplatin, etosüksimid ve ribavirin gibi ilaçların plazma proteinlere bağlanmaları çok az sayıdaki ilaçlarla gerçekleşir. Öte yandan asenokumarol, amiodaron, bumetanid, karbenoksolon, buprenorfin, diazepam, diklofenak, etodolak, ketokonazol, propofol ve varfarin gibi ilaçlar %99 gibi yüksek PPB değerine sahip olan ilaçlardır. Bazı ilaçların moleküler ağırlık ve proteinlere bağlanmaları Tablo 28’de verilmiştir.

Tablo 28. Farklı plazma proteinlere olan ilaç bağlanması.

Protein	Kan düzeyi (g/dL)	Bağlanan ilaç	Örnek
<i>Albümin</i>	≈ 4	Asidik, Nötr (Bazı bazikler)	Aspirin, Fenitoin, Valproat, Varfarin
<i>α1-Asid Glikoprotein</i>	≈ 0.1	Bazik (Bazı asit/Nötr)	Alfentanil, Mepiridin, Verapamil
<i>Lipoprotein</i>			
<i>HDL</i>	0.04-0.06(0.15)	Bazik, Nötr	Amiodaron, Amitriptilin, İmipramin, Klorpromazin, Siklosporin D, Probukol, Etreinat
<i>LDL</i>	0.07-0,2 (0.30)		
<i>VLDL</i>	0.002-0.03		

Dokuya Bağlanma: Hepatik ve böbrek hastalıklarında endojen bağlanma inhibitörlerinin birikimi sonucu plazma proteinlerinin çeşitli ilaçlara bağlanma yeteneği azaldığından, vücuttaki diğer dokulara

da ilaç bağlanmasının benzer şekilde bozulduğu düşünülebilir. Birkaç istisna dışında, bu konuda çok az bilgi vardır. Digoksin için miyokard/serum konsantrasyon oranı ve kreatinin klirensi arasında belirgin bağlantı vardır. Böbrek hastalarında digoksinin miyokard tarafından alınımı azalır.

Hastalıkların ilaçların bağlanmasına etkisi: Belirli hastalıklarda ilaç dağılımı belirgin olarak azalır. Bazen bu durum sıvı birikimi gibi vücut kompozisyonundaki değişikliklerin sonucu olmasına karşın, genellikle plazma protein miktarı (hipo veya hiperalbuminemi) ve plazma proteinlerine ilaç bağlanmasındaki değişiklikler sonucu oluşur. Hastalıkta doku bağlanmasındaki değişiklikler de benzer şekildedir, fakat bu değişiklikleri ölçmedeki olanaksızlıklar, çoğunun saptanamamasına neden olur. İlaç bağlanmasındaki ve dağılımındaki değişikliklere genellikle ilaç klirensindeki değişiklikler eşlik eder. Çoğu ilacın klirensi plazmadaki serbest fraksiyonun fonksiyonudur. Pek çok ilacın yarı ömrü doku bağlanmasına daha az olarak da plazma proteinlerine bağlanmasına bağlıdır. Buna göre ilaç bağlanmasındaki küçük değişiklikler bir ilacın farmakokinetiğini etkileyebilir.

Böbrek hastalığı: Sülfonamidler, fenitoin, tiroksin, klofibrat, salisilat, diazoksit, fenilbutazon, varfarin, furosemid, 1. kuşak sulfonilüre ve valproik asit gibi pek çok asidik ilacın plazma proteinlerine bağlanması noktasındaki bozulmasının derecesi genellikle böbrek hastalığının ciddiyeti ile ilişkilidir. Çoğu hastada serum albümin yoğunluğu normal sınırlarda olmasına karşın, proteine bağlanmada azalma gözlenmiştir. Pek çok bazik ilacın plazma proteinlerine bağlanması (diazepam dışında) üremi ve normal böbrek fonksiyonu olan hastalardaki ile yaklaşık olarak aynıdır.

Böbrek hastalığında, azalmış serum albümini veya ilacın albümine bağlanmasını etkileyen endojen inhibitörlerin birikimine bağlı böbrek hastalarında ilacın proteine bağlanması bozulur ve *fu* artar. Bağlanma inhibitörleri düşük moleküler ağırlığı olan peptidlerdir (1000-2000 Da). Bu inhibitörler reçine ile uzaklaştırılabilir. Bozulmuş plazma proteinlerine bağlanmanın en açık sonucu, bozulmuş böbrek fonksiyonlu hastalarda görülür. İlacın (fenitoin ve varfarin gibi) kanda ve plazmada bağlanmamış total fraksiyonu, normal hastalar ile kıyaslandığında böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda daha yüksek olur. Böbrek hastalarında yaygın kullanılan bir diüretik olan furosemid ve anti-konvülzan bir ilaç olan valproik asidin, plazma proteinlerine bağlanmalarının değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde terapötik plazma konsantrasyonlarında bağlanmamış valproik asit oranı %8,4 iken bu oran böbrek hastalarında %20 düzeyine kadar artar. Valproik asidin *fu* bölümü ile serum kreatinin düzeyi, kreatinin klirensi, kan nitrojeni ve kan ürik asidi arasında ciddi bağlantı vardır. Furosemidin bağlanması da plazma proteinleri ile ilgilidir. Sağlıklı insanlara göre, nefrotik sendromlu hastalarda %65, üremik hastalarda %36 daha yüksek bağlanmamış plazma furosemid oranı saptanmıştır. Diazepamın, diğer ilaçların aksine, bağlanma oranının böbrek hastalarında arttığı kaydedilmiştir. Bu artış oranı sağlıklı kişilerde %1,2, üremi olan hastalarda ise %4,7 oranındadır.

Karaciğer Hastalığı: Karaciğer hastalığında genellikle ilaçların plazma proteinlerine bağlanmasında bozulma gözlenir. Bundan sorumlu olan mekanizmalar azalmış İSA yoğunluğu ve bilirubin gibi endojen biyokimyasalların birikimi ile olabilir. Bu durumda İSA bağlanması yüksek olan diazepam, tolbutamid gibi ilaçların bağlanması daha belirgin değişiklik göstermektedir. Alkole bağlı sirozlu hastalarda diazepamın serbest fraksiyonu %50-150 daha yüksek bulunmuştur ayrıca viral hepatitte serbest tolbutamidin sağlıklı kişilere göre %30 arttığı kaydedilmiştir.

Kronik alkoliklerde karaciğer bozukluğu olan ve olmayanlar arasında da bir fark vardır. Salisilat, sulfodiazin ve fenilbutazonun bağlanması kronik fakat karaciğeri hasar görmemiş olan alkoliklerde normal iken, alkolik-karaciğer hastalarında proteine bağlanma bozulur. Sirozlu hastalarda valproik asit ve furosemidin azalmış plazma proteinlerine bağlanması kaydedilmiştir. Karaciğer hastalarında valproik asidin serbest fraksiyon değişikliği, serumdaki bilirubin ve albümin yoğunluğu ile ilintili sayılmıştır.

İlaç emilimi, kompartmanların anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerinin yanı sıra ilaçların fiziko-kimyasal özelliklerine de bağlıdır. Buna göre çözünürlüğü veya emilimi az olan ilaçların ön ilaç şekilleri kullanılarak çözülür ve emilir hale getirilebilir.

Ön ilaçlar

Salınımı değiştirilmiş preparatlar dışında, farmakokinetik yönden ön ilaçlar emilimi artırmak, ilaçların seçici şekilde hedef etki bölgelerine yönelmek, metabolizmayı değiştirmek ve ilaçların etkilerini iyileştirmek amacıyla kullanılır (Tablo 29).

Tablo 29. Ön ilaç kullanımı

FK parametre	Ön ilaç şekli	Biyodönüşüm yeri	Fonksiyonel kök
Emilim -Zayıf membran geçirgenlik -Düşük gastrointestinal sistem dayanıklı - Dışarı akma taşıyıcı substratı	Polar iyonize/iyonize olmayan -Alkil/Aril ester -Amino asit ester/ amid	Emilim sonrası -Sistemik hidrolitik enzim	-OH, -SH -NH, --COOH -OPO(OH) ₂
Dağılım -Seçicilik yokluğu -Yüksek plazma proteine bağlanma	Hücre, veya dokuya özgün taşıyıcı/enzim hedef -Amino asit ester/ amid -Şeker	Hedef dokuda -Hidrolitik enzim -Oksidoredüktaz	-OH, -SH -NH, -COOH
Metabolizma/Atılma -Kısa etki süresi	Kırılgan polar iyonize olan/olmayan kök koruma -Alkil/Aril ester -Amino asit ester/amid	Emilim sonrası -Sistemik dolaşımda -Hedef dokuda (hidrolizi)	-OH,-SH,-NH -COOH - OPO(OH) ₂

Bu preparatlardan örnek olarak asetil salisilat; sodyum salisilat yerine, prontosil; aktif olan para-aminofenilsulfonamid'e indirgenir, izoniazid; mikobakteriyel katalaz-peroksidaz olan Katalaz G ile biyoaktif olur, NAD⁺ ve NADP⁺ ile eklenme ürününe (addukt) dönüştükten sonra mikolik asit sentezini inhibe eder, eroin(diasetilmorfin); morfine dönüşür, L-Lisin dekstramfetamin dimesilat; dekstramfetamine dönüşür. Öte yandan hedefe yönelik ilaç olarak omeprazol (proton pompası inhibitörü, PPI) midede asit üreten parietal hücrelerde aktive olur, klopidogrel trombositlerde aktive olur, hidrofil olan ve KBE aşamayan dopamin yerine L-DOPA kullanılır. Nefrotoksik olan adefovir yerine daha hepatotropik olan pradefovir toksisiteyi azaltır. Kanser hücrelerindeki hipoksi ve asidik pH durumundan yararlanılarak hipoksi ile aktive olan tirapazamin kanserli dokularda sitokrom oksidaz ile

indirgenerek güçlü DNA-reaktif köke dönüşür. Öte yandan bazı ön ilaçlar emilimi artırmak amacıyla geliştirilir. Ana ilaçta bulunan hidrofilik fosfat, amin hidroksil, tiol ve karboksil gibi kökler lipofilik olan aril ve alkil kök ile değiştirilir. Bu ön ilaçlar daha sonra esteraz ile aktif ilaç şekline dönüştürülür. Lipofilisite ilaçların böbrekten atılmalarını azaltır ve ilaç klirensi azalır (adefovir dipivoxil, asiklik nükleotid analogu adefovirin diester yapılı formudur, viral hepatit tedavisinde kullanılan reverse transkriptaz inhibitörüdür).

Farklı ester köklerin (fosfat, amino asit, şeker) eklenmesi lipofilisiteyi artırarak biyoyararlanımı artırır. Bu eklemeler valasiklovir, fenofibrat, tenofovir/oseltamivir, olmesertan, medoksomil, mikofenolat mofetil (immünsüpresan), ve latanoprost (antiglokom) gibi ilaçlarda uygulanmaktadır. Fosfat, ester yapılı ilaçların suda olan çözünürlüğünü arttırdığı gibi enterik hücrelerde fosfataz ile defosforile olur, ana ilaç salıverilir ve iyice emilir (prednizolon fosfat, fosfenitoin gibi). İlaçların sindirim sisteminden olan emilimlerinde hangi özel taşıyıcı(lar)dan yararlandıkları bilindiğinde, bu taşıyıcılara olacak konjüstasyonlarını artıran yardımcıları kullanılarak emilimleri artırılabilir: glisinimidodrin (seçici $\alpha 1$ agonistidir). İlaç esterifikasyonu ana ilacın permeabilitesini arttırmak amacıyla kullanılan yöntemlerden başka bir örnektir. Epinefrin yerine diester epinefrin daha az iritan fakat daha fazla korneayı aşabilir; antipsoratik fakat iritan olan tazerotenik asit yerine ester yapılı olan tazeroten kullanılır. Esterifikasyon ilaçları metabolizmadan koruyarak kinetiklerini iyileştirir. Örnek olarak terbutalin yerine bis-dimetil karbamat türevi Bambuterol butirilkolinesteraz ile yavaşça metabolize olur ve etkisi ana bileşikten daha uzun süre devam eder.

İlaç kinetiğini iyileştirmede metabolik özelliklerden de yararlanır. Antiglokom ilaç Dipiverfin korneada epinefrine dönüşür. Enalapril, hepatik metabolizma ile aktive olur. Diazepam farklı aktif metabolitlere dönüşür. Flurazepam (yarı ömrü 2-3 saat) yarı ömrü çok uzun (50 saat) olan N-desalkilflurazepam metaboliteine dönüşür. Klorazepat diğer benzodiazepinlerin tersine iyice emilmez. Fakat gastrik ortamda dekarboksilyasyona uğrar, aktif şekli ve uzun yarı ömrü olan ve emilen desmetildiazepam'a (nordazepam) dönüşür. Ayrıca prazepam ve flurazepam aktif metabolit şeklinde sistemik dolaşıma girerler.

Salınım modifiikasyonu-yavaşlatılması:

1. Avantajları:

- a. Uyumu artırır.
- b. Sürekli sabit ilaç kan düzeyi sağlar.
- c. Bazı ilaçların doruk plazma düzeyine bağlı ters etkilerden kaçınmayı sağlar (kinidin).

2. Dezavantajları:

- a. İnce bağırsaktan geçiş süresi 6 saat olduğundan dozlar arası süreyi 12-24 saat gibi bir süreden daha uzun tutamaz.
- b. Sindirim sistemindeki besin, bağırsak hareketi, hasta hareketsizliği ve konstipasyon gibi etkenler ilacın emilim miktarını değiştirir (özellikle yaşlılarda).

- c. Bağırsaklarda bir daralma söz konusu olduğunda preparat içindeki etken madde yüksek oranda salıverilir ve mukozal zedelenmeye neden olabilir.
- d. Doz aşımında zehirlenme tedavisi zordur, çünkü ilacın emilimi bağırsaktan uzun süre (saatlerce) devam eder.
- e. İlaç etkisi, güçlü ilaçlar (salınım değişikliği güvenilirlik derecesinden büyüktür), emilimi az olan ve kinetiği sıfır-derece olan ilaçlarda, kan düzeyinden bağımsızdır.

İlaç salınımı çeşitli mekanizmalarla uzatılabilir:

- a. Tabletlerde dış tabaka hemen emilir şekilde yapılır. İç bölümde ilaç reçine veya mumlu matrikste tutulur ve buradan yavaşça salıverilir.
- b. Kapsüller kaplı ve kaplı olmayan küçük pilüller içerir. Kaplı olmayanlar hemen emilimi sağlar. Değişik maddeler ve farklı kalınlıklarla kaplı olanlar ise yavaş emilimi sağlar.
- c. Plastik matriks içeren tabletlerde salınım tabletin matriksi ve kanalların açılma oranı ile kontrol edilir. Gastrointestinal sistemden geçişte ilaç salıverildikten sonra matriksi feçesten atılır.
- d. İyon değişme reçinesi (polistrin sulfonik asit reçinesi) içeren tablet ve kapsüller durumunda reçineye bağlı ilaç sindirim sisteminde sodyum ve potasyum ile değiştirilerek salıverilir. Bu nedenle sodyum ve potasyum düzeyine dikkat edilmelidir.
- e. Ozmotik pompa kuvvetli, sert ve yarı geçirgen kaplı ilaç şeklidir. Bunun içinde ilaç ile ozmotik olarak aktif madde (elektrolit) birlikte yer alır. Dış kabukta lazer ışın aracılığı ile delik açılır. Preparatın sindirim sisteminden geçişinde su ozmotik olarak preparat içine alınır, ilaç çözülür ve preparat içi basınç artar. Dolayısıyla ilaç delikten salıverilir. Bu ilaç şeklinin mukozaya yapışması söz konusudur. Ülserojenik preparatlarda kullanılmaz (indometazin).

Oral verildikten sonra ilaç emiliminin tamamlanması için daha uzun süre gerekir. Dolayısıyla dozun çoğu emilim tamamlandığında dağılmış olur. Burada daha yüksek doz verilebilir: Prokainamid'in emilimi yüksek olmasına rağmen 750 mg p.o. veya i.v. 100 mg/5 dakika şeklinde verilir. Bazı ilaçlar (digoksin), yavaşça dağılır. Bu ilaçların reseptör bölgesindeki konsantrasyonları plazma yoğunluğunu yansıtmaz. Plazma yoğunluğu bir kaç saat içinde düşerken etki bölgesindeki konsantrasyon artar. Yalnız denklik evresi sonunda, digoksinin plazma yoğunluğu ile reseptör üzerindeki konsantrasyon arasında denge sağlanabilir. Bilindiği gibi plazma yoğunluğu farmakolojik etkiyi yansıtır. Bu nedenle terapiyi yönlendirmek için ilaç verilisinden 6-8 saat sonra analiz için örnek almak gerekir.

Sindirim sistemi (Oral yol-per os, p.o.) yoluyla emilim: İlaç/preparat özelliğinin yanı sıra (çözünme, dissosiyasyon.), sindirim sisteminin farklı yerlerinin dokusal ve işlevsel özellikleri ilaç emilimini (zar süzme/geçme-permasyonu) etkiler.

İlaç (tablet) çözünmesi: Yuvarlak, tekli dağılım ve çapı >60 µm olan ilaç partiküller için:

$$\frac{(dX)_{\text{çözünmemiş}}}{dt} = -K_{diss} \times Doz^{\frac{2}{3}} \times X_{undissolv}^{\frac{1}{3}} \left(1 - \frac{X_{dissolv}}{S_{dissolv} \times V}\right)$$

K_{diss} : çözünme oran sabitesi; $X_{undissolv}$: çözünmeyen tutar; $X_{dissolv}$: çözünen tutar; $S_{dissolv}$:bağırsak sıvısındaki çözünürlük; V: GİS sıvı hacmi. Yukarıdaki denklemlerin integrasyonu ile biyoyararlanım (emilen fraksiyon) hesaplanabilir. Zar permeasyonu:

$$\frac{(dX)_{abs}}{dt} = K_{perm} \times X_{dissolv}$$

K_{perm} : Permeasyon oran katsayısı; X_{abs} : emilen tutar;

$$K_{diss} = \frac{3D_{eff} \times S_{dissolv}}{r_p^2 \rho} ; K_{perm} = \frac{2DF}{R} \times P_{eff}$$

D_{eff} : efektif difüzyon katsayısı; P_{eff} : bağırsak zarından olan efektif permeabilite; r_p : ilaç partikül çapı; R: GİS çapı; DF: yassılık derecesi; ρ : dansite.

Dissolüsyona göre biyoyararlanım: Fa (emilen fraksiyon, biyoyararlanım) ilacın dissolüsyonu, permeabilitesi ve dissolüsyon+ permeabiliteye göre üç gruba sınıflandırılır

$$Fa = 1 - \left(1 - \frac{2}{3} K_{diss} \times T_{abs}\right)^{\frac{3}{2}} = 1 - \left(1 - \frac{2}{3} D_n\right)^{\frac{3}{2}}$$

T_{abs} :Sindirim sisteminde emilim alanından olan geçiş süresi; D_n : çözünme sayısı= $K_{diss} \times T_{abs}$.

Emilimin büyük oranda ince bağırsakta gerçekleştiğini dikkate alarak ve yukarıdaki denklemin birinci derece kinetik olduğu kabul edilirse:

$$Fa = 1 - \theta^{(-K_{diss} \times T_{abs})} = 1 - \theta^{(-D_n)}$$

Permeasyona göre biyoyararlanım: İlaç tamamen çözünür olduğunda, emilim permeasyon (P_n) ile saptanır:

$$Fa = 1 - \theta^{(-K_{perms} \times T_{abs})} = 1 - \theta^{(-P_n)}$$

$$(P_n = -K_{perm} \times T_{abs})$$

Bağırsakta permeasyon belirleyicisi epitel hücrelerindeki su tabakası (unstirred water layer, UWL) dikkate alındığında :

$$P_{eff} = \frac{PE}{\frac{1}{P_{UWL}} + \frac{PE}{VE F_u P_{ep}}}$$

PE: plica expansion factor; VE: Villi expansion factor; F_u : intestinal epitelial zarda bulunan serbest fraksiyonu; P_{UWL} : UWL permeabilitesi (serbest ve safra misellere bağlanan ilaç molekülü, P_{ep} : epitel zarında serbest ilaç molekül permeabilitesi).

Dissolüsyon ve permeabiliteye göre biyoyararlanım: Dissolüsyon oranı permeasyon oranından çok daha hızlı olduğunda ve doz/ $S_{dissolv}$ oranı bağırsak sıvı hacmini (V) aşarsa, çözülmüş olan ilaç yoğunluğu ($C_{dissolv} = X_{dissolv} / V$) çözünürlük denkleğine yaklaşmış olur. Bu durumda $X_{dissolv}$ yerine $S_{dissolv} \times V$ konulduğunda:

$$F_a = \frac{K_{perm} \times S_{dissolv} V T_{abs}}{Doz} = \frac{MAD}{Doz} = \frac{P_n}{D_o}$$

$$D_o = \frac{Doz}{V X S_{dissolv}}$$

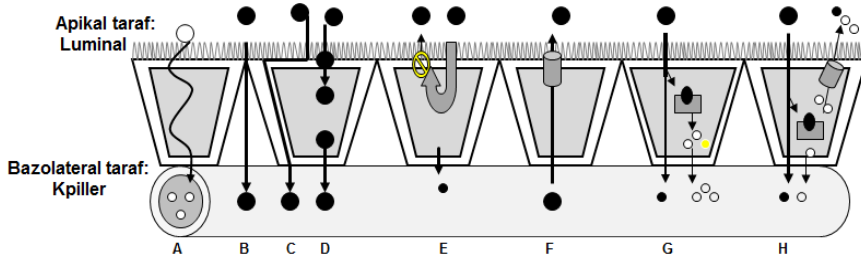
MAD: maksimum abzorbe olan doz. D_o=doz sayısı.

İlaç biyoyararlanım çözünme (dissolusyon), permeabilite veya her ikisine göre besinlerle farklı şekilde etkilenir. Dissolüsyon ile etkilenenlerde (ivermektin) Fa olumlu etkilenir çünkü safraya bağlanarak ilaç çözünürlüğü artar (ivermektin için 2.6 kat), pranlukast ise 9 kat. Buna karşın epitelyal permeabilite ile sınırlı ilaçlarda, Fa olumsuz etkilenir çünkü safra ile bağlanma epitelyal yüzeyindeki serbest ilaç fraksiyonunu ve dolayısıyla da permeabilitesini azaltır, çünkü safra misellerine bağlanan ilaç emilmez. Öte yandan hem dissolüsyon hem de permeabilite ile sınırlı durumlarda, Fa safra miselleri ile artmaz (Akış= S_{dissolv} x Peff = (S_{blank}/fu) x (VE x fu x Pep) = S_{blank} x VE x Pep (S_{blank} tamponda olan çözünürlük= S_{dissolv} x fu). .

Sindirim sisteminin hacmi ve yüzey alanı: İnsan sindirim sisteminin total uzunluğunun (8,5-9,0 m) %81'ni ince bağırsak (çapı 2,5 cm), %19'nu ise kalın bağırsak (çapı 4,5 cm) oluşturur. Çekum kalın bağırsağın %5'ni oluşturmasına karşın en önemli mikrobiyal sindirim yeridir. Sindirim sisteminden olan emilim tutarını saptayan en önemli etkenlerden birisi yüzey alanıdır. Daha önce toplam yüzey alanın 300 m² olarak tahmin edilmiştir. Ancak yeni hesaplamalara göre 32 m² hesaplanmıştır: 30 m² ince bağırsaklar, 1,9 m² kalın bağırsak. Sindirim sisteminin farklı bölümlerinin yüzey alanları (m²): ağız boşluğu 0,0197, özofagus 0,0235; mide 0,05 (0,1-0,2); ince bağırsak 30 (bazı kaynaklara göre 100); kalın bağırsak 0,5-1,0; kolon 0,3; rektum 0,04-0,07. Buna göre en fazla emilim ince bağırsakta gerçekleşir. Bağırsak yüzey alanı villüsler ile 10 kat, ve mikrovillüsler 20 kat artar.

Sistem boyunca geçiş süresi ince bağırsaklarda 3-4 saat, kalın bağırsaklarda ise 8-72 saattir (yiyecek, fiziksel aktivite ve duygusal duruma göre değişir). Ancak geçiş basamaklıdır: proksimal ince bağırsakta geçiş distal kısma göre daha hızlıdır. Yukarıdakilere göre en fazla besin ve ilaç emilimi ince bağırsaktan olur. Buna karşın en düşük emilim özofagustan olur. Bunun nedenleri; 1. stratifiye skuamöz epitel emilimi engeller; 2. On saniye gibi kısa geçiş süresi. Bunlar ile birlikte ilacın farmasötik ve alınımlı şekli de özofagusta ilacın mukozaya yapışması ve mideye geçmesini ve dolayısıyla emilimini engeller. Tabletler kapsüllerden daha az yapışır. Sert jelatin ve sakızlı kaplamalar su alarak daha fazla yapışkan hale gelirler. Kaplı tabletler düz tabletlerden daha hızlı geçerler. Selüloz asetat fitalat, shellak reçinesi, metakrilat, vinil asetat ve krotonik asit kopolimerleri daha az yapışırken, laktoz, titanyum ve talk ile yapılan kaplamalar daha fazla yapışır. Ancak sükröz'un hidroksi propil metil selüloz kaplamalarına eklenmesi yapışkanlığı azaltır.

Oral verildikten sonra çoğu ilaçların emiliminin tamamlanması için, atılmaya göre, daha uzun süre gerekir. Dolayısıyla dozun çoğu emilim tamamlandığında dağılmış olur. Burada daha yüksek doz verilebilir (Şekil 46).



Şekil 46. Bağırsak epitelinden ilaç emilimi. A. Çözülmüş gazların transselüler emilimi. B. Paraselüler geçiş hücrelerinin sıkı birleşme yeri ile sınırlanır, C. Lateral transselüler, D. Apikal/bazolateral taşıyıcı ile olan emilim, E. Apikal dışarı akma molekül ilacı lümeneye atıverir, emilimini ve dolaşıma geçişini sınırlandırır, F. Apikal molekül kan içinde bulunan bileşiklerin bağırsaktan olan klirensini kolaylaştırır, G. Enterosit içine geçen ve dolaşıma geçmeden önce ilacı modifiye eden enzimler, G ve H. Apikal eflüks ile hücre içi metabolize edici enzimler koordineli çalışıp emilime karşı bariyer oluştururlar.

Bukkal veriliş özelliği: Bukkal (dil altı/üzeri, ağız mukozasına uygulama) mukozasından emilim zengin damarlanma ve doku zarının özelliğine bağlı hızlı olur. İlacın tükürükte kalma süresi 5-10 dakika devam eder ve daha sonra hızlı tükürük/mukoza arasında denklik sağlanır. Bu durum, tükürük hacmi (normalde 1 mL), ilacın çözünürlüğü ve saturasyonu ile orantılıdır. Yüksek konsantrasyonda ve ilacın tamamı çözülmediği durumda ilacın mukozaya olan geçişi sabittir ve konsantrasyondan bağımsızdır. Dolaşıma olan geçiş devam ettikçe ilaç tükürükten mukozaya geçer. Düşük konsantrasyonda ilaç denklik sağlanıncaya dek mukozaya geçmeye devam eder. Daha sonra ilacın mukozaya geçişi, mukozadan dolaşıma olan geçişe dayalıdır. Bazı ilaçlarda (nitratlar) hızlı mukozaya geçiş hızlı yüksek T_{max} elde edilmesi anlamına gelse de, bu durum her zaman geçerli olmayabilir. Asenapin ve lorazepam gibi ilaçların tükürük/mukoza denkliği dakikalar içinde elde edilse T_{max} değerleri sırasıyla 1 ve 2 saat gibi uzun olabilir.

Oral transmukozal veriliş farklı ilaç grupları için denenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir: kardiyovasküler sistem hastalıklarında kaptopril, verapamil ve propafenon; Şiddetli (hafif/orta değil) ağrılarda fentanil; bulantı için skopolamin ve proklorperazin; endokrinolojik tedavide testosteron ve östrojen preparatları. Oral verilişte ilacın mideden emilimini çoğu etkenler değiştirir. Bu etkenlerden:

a. Gastrik pH ve boşalım:

1. İyonizasyon: Ortam pH'sı ilaç iyonizasyon özelliğini ve emilim derecesini etkiler. Genel olarak iyonize ilaçlar hücre zarını geçemezler/az geçerler. Antasitler pH'yı artırır, mide boşalmasını azaltır. Yemek genelde pH'yı artırır (ketokonazol emilimi azalır). Aklorhidri ilaçların emilimini değiştirir.
2. Gastrik boşalım: Genel olarak mide boşalmasının artışı emilimi artırır. Bunun tersi de geçerlidir. pH artışı genelde mide boşalmasını (mideden bağırsağa geçişi) artırır. Antasitler bu konuda farklı etkiler

oluştururlar: Al^{+3} mide boşaltmasını azaltırken, Mg^{+2} artırır. İndometazin'in emilimini sodyum bikarbonat artırır, fakat Al^{+3} azaltır. Nötr salisilatlar da emilim midede azalırken, mide hareketini artırır ve böylece boşaltım hızlanır, bağırsaklara geçiş ve emilim artar. Öte yandan, hastalıklar da gastrik boşalım ve emilimi değiştirirler. Migren, mide boşalmasını ve ilaçların (salisilat) emilimini azaltır. Metoklopramid bu bozukluğu düzeltir. Anksiyete ve tiroid toksikozu, tabletlerin bağırsak içinde olan çözünmesini azaltır. Bu durum, digoksin ve diğer enterik kaplı veya salınımı gecikmiş formülasyonlarda önem taşımaktadır. Cerrahi gastrektomi, digoksin, levodopa, sulfonamid, etambutol, etionamid, demir ve folik asit preparatlarının emilimini azaltır. Genel olarak mide yüzey alanı küçük olduğu için asit ilaçların bile emilimi (orantılı olarak) bağırsağa göre çok düşük olur. Bunun yanı sıra protein, mide boşalmasını ve çözünme hızını da azaltır. Buna karşı sıvı ve karbonhidrattan zengin olan yemekler kan akımını azaltarak emilimi de etkiler.

Gastrik boşalım veya sindirim sistemi hareketini değiştiren ilaçlar diğerleri ile verilmemeli ve kullanımlarında dikkat edilmelidir. Bazı ilaçların etkileri de değişir. Metoklopramid parasetamolun emilimini artırır ve digoksinin emilimini azaltır. Bu etki digoksinin (çözünme oranı düşüktür) emilim bölgesinde parçalara ayrılmış şekilde kalma süresinin kısılmasına bağlıdır.

b. İlaç özellikleri

1. İlaç çözünmesi: Sodyum bikarbonat, tetrasiklin çözünme ve emilimini azaltır. Aynı etkiyi Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ve şelatlayıcı ajanlar da oluşturur. Preparatın fazla bastırılması çözünme ve dolayısı ile emilimi engeller. İlacın fizikokimyasal niteliği ve dozaj şekli biyoyararlanımı etkiler.

2. İlaç iyonizasyon derecesi: İlaç emilimi genelde iyonizasyon derecesi ve su/lipid partiyon katsayısına bağlıdır. Denklik durumunda ilaç yoğunluğu zarın her iki yanında eşit olur ve ilaç geçişi durur, fakat geçen ilaç fraksiyonu iyonize olmayan ve yağda çözünen fraksiyon olduğundan bu bölüm pH ile değişir ve konsantrasyon farklılığı olur:

$$pH = pKa + \log \frac{Baz}{Asit}$$

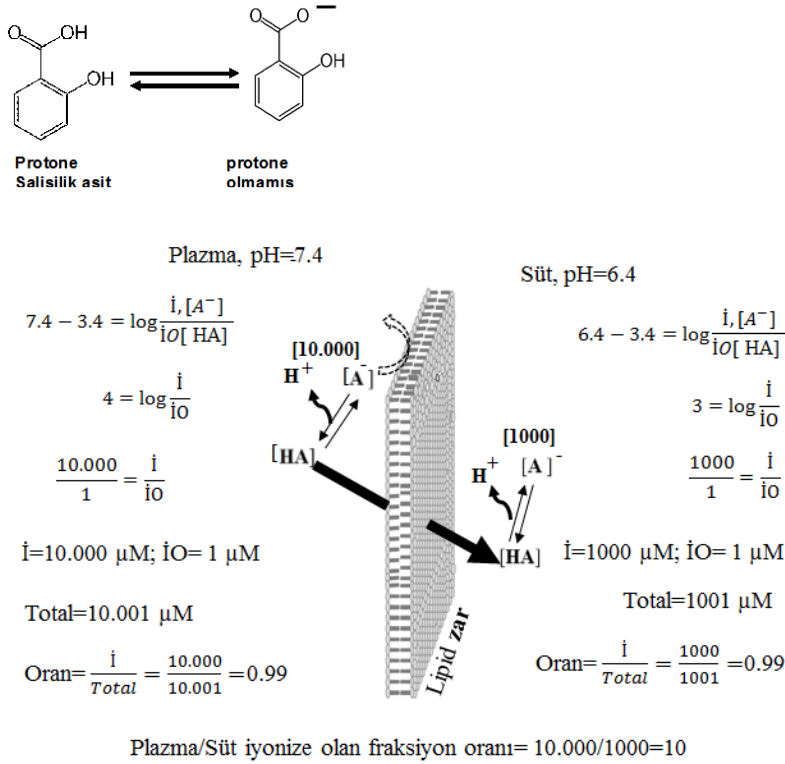
İlacın iyonize olma derecesi ortamın pH'sı ve ilacın pKa değerlerine bağlıdır. Zayıf asit veya bazik ilacın pKa değeri protonlanmış ve protonlanmamış fraksiyonların eşit olduğu buldukları ortamın pH'sıdır. İlaç pKa'sı ve asit/baz tipine göre iyonize olur: İlaç, benzer ortamda iyonize olamaz veya iyonizasyon çok az olur (asidik ilaç asit ortamda ve bazik ilaç bazik ortamda). İyonizasyon oranı ve pH-pKa ilişkisi **Henderson-Haselbalch** denklemi ile gösterilir.

Asit ilaç (A) için: İlacın iyonize olamayan fraksiyonu AH olarak gösterilir. Reaksiyon sağlayan proton değişimi; bazik (yüksek pH'lı ortam) ortamda asit proton salıverir ve aşağıdaki denkleme göre iyonize olur.



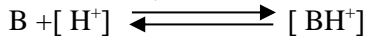
$$Bu\ denklemin\ sabitesi\ Ka = \frac{[A^-] + [H^+]}{[AH]}$$

Örnek: salisilik asit $pK_a=3,4$. Protonlanmış şekli iyonize değildir, protonlanmamış şekli ise iyonize olur çünkü asit proton vericisidir (Şekil 47). Plazma tarafında iyonize olan oranı süt tarafından 10 kat yüksek oluşu salisilatın süte geçiş oranının düşük olduğunu gösterir.



Şekil 47: Asidik ilacın plazmadan süte geçiş şeması.

Bazık ilaç (BH^+) için: Protonlanmış şekli iyonize olan fraksiyonu oluşturur:



$$K_b = \frac{[BH]}{[B][H^+]}$$

$$K_b = \frac{[BH]}{[B]} \times \frac{1}{[H^+]}$$

$$-\log K_b = -\log \frac{[BH]}{[B]} - \log [-pH]$$

$$pK_b = -\log \frac{[BH]}{[B]} + \log pH$$

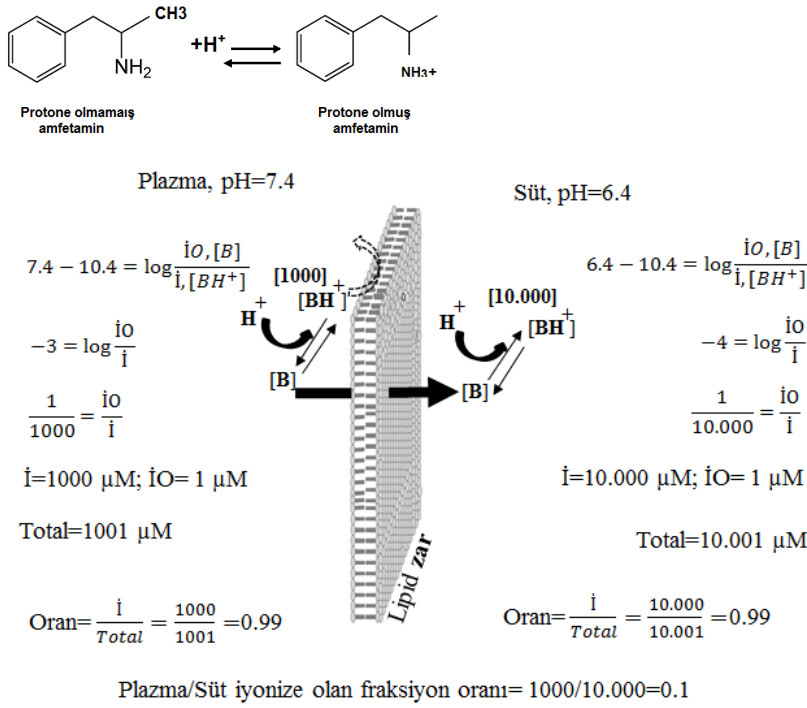
Bazık ilaçlarda denklem i/iO olarak alınır çünkü bazık ilaçların protonlanmış şekli iyonize olmalıdır.

$$pH = pK_b + \log \frac{iO}{i}$$

Bazık ilaç için

$$C_{ss} = [B] \times \left(\frac{[B] + [H^+]}{Kb} \right) = [B] \times \left(\frac{1 + [H^+]}{Kb} \right) = [B] \times (1 + 10^{pKb - pH})$$

Örnek: Amfetamin pKa değeri ~10,4 olan zayıf bir bazdır. Protonlanmamış şekli iyonize değildir. Protona olan şekli ise iyonizedir. Bu durum zayıf asidin tersidir çünkü zayıf baz proton alıcısıdır. $\log [HB^+] / [B] = 10 - \text{ortam pH}'\text{sı}$. Buna göre $\text{pH}=8$ ise $\log [B]/[HB^+] = 8 - 10 = -2$, yani $[B]/[HB^+] = 1/100$. Plazma tarafındaki amfetaminin iyonizasyon oranı, süt tarafındakinden 10 kat düşük oluşu amfetaminin süte geçiş oranının yüksek olduğunu gösterir (Şekil 48).



Şekil 48: Bazik ilacın plazmadan süte geçiş şeması.

İyonizasyon yüzdesi de diğer bir parametredir ve aşağıdaki denklemden elde edilebilir:

$$\text{İyonizasyon \%} = \frac{100}{1 + 10^{+/- (pH - pKa)}}$$

Bu denklemde +/-: asidik ilaç için (-), bazik ilaç için (+) olarak kullanılır. Bu denklem uygulandığında hesaplanan iyonizasyon yüzdesi Şekil 47 ve 48'de elde edilen oran yüzdesine eşit bir değer elde edilir. İdrar alkalizasyonu, nefrolitiazis, böbrek ve alt idrar sistemi taşı tedavisinde önemlidir. Bu doğrultuda kullanılan ilaçlardan birisi sitrat'tır. Kan sitrat düzeyi ortalama 120 μM 'dir. Günde 21 mmol filtre olur. Bundan 4 mmol'u idrardan atılır (%5-20). İdrar sitrat eksikliği idrar taşlarına yol açar. Sitrat 3 proton alır, karbonata dönüşür. İdrarda tri-anyon sitrat³⁻ bir H⁺ ile birleşerek bi-anyon sitrat²⁻'ye dönüşür. Sitrat²⁻ tübül hücreye emilerek geçer ve 3HCO³⁺'e dönüşür. Doğal kaynaklardan limon'da sitrik asit (%4.8) portakaldan daha fazla (%1.6) bulunur. Portakalda ise sitrat daha fazladır. Ayrıca limonda sitratı H⁺'yi alırken, H⁺ iyonu sitratın etkisini yok eder. Fakat portakaldaki sitrat potasyum'u

alır ve alkaline ortamı artırır. Bu nedenle portakal suyu (limon değil) idrarı alkaline eder. Portakal, greyfurt ve elma suyu idrar pH'sı ve sitrat'ı artırır, amonyak'ı azaltır ve asit klirensini sağlar. Ancak sitratürük ve alkaline edici etkilerine rağmen, kalsiyum oksalat süpersatürasyonunu etkilemezler çünkü idrardan olan oksalat klirensini artırırlar. Öte yandan, potasyum sitrat gerekli klinik alkalizasyonu sağlar ve bu amaçla kullanılır (günlük doz 20-40mEq). İdiopatik hipositratürük kalsiyum taşı olan hiperürükozurük ve tiazide yanıt vermeyen hastalarda, taş oluşumunu azaltır. Potasyum sitrat etkisini idrar alkalizasyonu ve sitratürük etkisi ile ortaya koyar. İdrarda sitrat artışı kalsiyum oksalat ve diğer taşları iki mekanizma ile geciktirir/önler: 1. kalsiyum ile çözünür bileşik oluşturur ve iyonize kalsiyumu azaltır ve böylece kalsiyum oksalat ve fosfat süpersatürasyonunu azaltmış olur (üremik hastalarda azalan renal klirens sonucu serum oksalat artar ve dokularda kalsiyum oksalat kristalleri olur ve dokularda artan üretimi ve birikimine bağlı da kristalizasyon olur); 2. daha önceden oluşan kalsiyum oksalat kristallerin direkt olarak spontan çekirdeklenmesini, çoğalmasını ve yığılmasını inhibe eder. Öte yandan idrar alkalizasyonu ve dissosiyasyon olmayan ürik asidi azaltarak ürik asit taşını da önler.

Proton alma ve iyonizasyon derecesi ilişkisine bakıldığında asidik olan salisilik asidin protonlu şekli, pH=2 olduğunda en yüksek değere çıkar. pH>3 düzeyinde protonlanmamış şekil giderek artar. pH salisilik asitin pKa'sına eşit olduğunda her iki form eşitlenir (Şekil 49).

	Salisilik asid					Amfetamin			
	10	1	1	1	1	1000	100	10	1
Protonlu olmayan	pH 2	3	4	5	6	7	8	9	10
Protonlu	1	1	10	100	1000	1	1	1	1

Şekil 49. Farklı pH değerinde asidik (salisilik asit) ve bazik (amfetamin) ilaçların protonlanmış ve protonlanmamış oranı.

Öte yandan bazik olan amfetaminin en fazla protonlu formu yüksek pH (pH=7-9)'da oluşur. Buna karşın protonlu olmayan formu düşük olur. Daha yüksek pH değerinde (pH=10, ilaç pKa değerine eşit) protonlu ve protonlu form eşit olur. İyonizasyon derecesi ilacın asidik/bazik, pKa ve içinde bulunmuş olduğu sıvı pH değerine bağlıdır. Bazı vücut sıvıların pH değerleri Tablo 30'da verilmiştir.

Genel olarak iyonizasyon derecesinin değiştirilmesinin terapötik ve toksikolojik önemi vardır. Tedavide ilaçların iyonizasyonun azaltılması, ilacın vücutta uzun süre tutulması ve klirensinin azalması anlamına gelir. İyonizasyon konusunda iyonizasyon derecesi (oranı) diğer önemli bir parametredir. İlaçların plazmadan çeşitli sıvı ve dokulara geçişini etkiler. Emzirme durumunda önemlidir çünkü yenidoğan veya bebeklere olacak ilaç geçişi söz konusudur.

Örneğin kan tarafında süt tarafına olan geçişi örnek olarak almış olursak (sütün pH'sı 6.4 olup, plazma pH'sına göre genelde asidiktir) salisilik asit gibi asidik ilacın kan/süt iyonize olan fraksiyon oranı 10 kat yüksek olur. Bu da demektir ki asidik ilaçların süte geçişi az olur ve emzirme döneminde, çocuklar için tehlike oluşturmazlar. Öte yandan bazik ilaçlar için iyonize olmayan kan/süt oranı (10 kat) yüksek olur

ve süte olan geçişleri asit olan ilaçlara göre daha fazla olur. Buna göre bazik bir ilacın iyonize olmayan fraksiyonu plazma tarafından daha yüksek olup, plazmadan süte geçişi yüksektir ve emzirme döneminde, çocuklar için tehlike oluşturur. Diğer ilaçların çeşitli vücut sıvılarına geçişleri de aynı yöntemle ölçülebilir.

Tablo 30. Bazı vücut sıvılarının pH değerleri.

Vücut Sıvısı	PH	
Bağırsak	Duodenum:	6,5 - 7,6
	Jejunal:	6,3 - 7,3
	İleum:	7,6
	Kolon:	7,9 - 8,0
BOS	Sisternal sıvı:	7,35 (7,33 - 7,37)
Feçes	Mekonyum:	6,1 (5,7 - 6,4)
	Yenidoğan, 6 günlük:	4,9 (4,6 - 5,2)
	Erişkin :	7,15 (5,85 - 8,45)
Göz yaşı		7,4 (7,3 - 7,7)
İdrar	Yenidoğan :	6,2
	Bebek:	6 (5,1 - 6,8)
	Çocuk :	(5,3 - 7,2)
	Erkek:	5,7 (4,8 - 7,5)
	Kadın:	5,8 (4,8 - 7,5)
Mide	Yemek ve yaş durumuna göre	1,4 - 3,4
	Yenidoğan:	2,52 (1,2 - 7,4)
	Çocuk:	3,27 (0,9 - 7,7)
	Erkek:	1,92
	Kadın:	2,59
Pankreas		7,5 - 8,8
Plazma		7,4 (7,32 - 7,42)
Safra	Hepatik:	7,5 (6,2 - 8,5)
	Kese:	6 (5,6 - 8,0)
Salya	Parotis :	5,7
	Submandibüler:	6,4
	Total: Çocuk:	7,3
	Erişkin:	6,4
Semen		7,2
Seminal vezikül		7,3
Süt	Doğum sonrası 15 gün-15 ay:	7,01 (6,4 - 7,6)
Sinoviyal sıvı		7,4 (7,3 - 7,6)
Prostat		6,45
Ter		4 - 6,8(7)

İdrar pH manipülasyonu toksikolojide de klinik açıdan önemlidir. İdrar pH'yi değiştirerek, toksik ilaçların atılmaları hızlandırılabilir. Toksikolojide amaç toksinin vücuttan klirensini hızlandırmaktır. Bu da ilacın iyonizasyonunun artırılarak klirensinin hızlandırılması ile yapılabilir. Örneğin asidik bir ilacın (asetil salisilat, ampisilin gibi) klirensini hızlandırmak için idrar pH'sı artırılır (sodyum bikarbonat verilerek), ya da bazik bir ilacın klirensini artırmak için (diazepam, imipramin ve lidokain gibi) idrar pH'sı azaltılır yani asidifiye edilir (NH₄Cl veya askorbik asit verilerek). Ancak alkalın ilaçlarda

asidifikasyon hem az yararlı hem de asidozise neden olabilir. Buna karşı asidik ilaçlarla zehirlenmelerde alkalinizasyon hem asiditeyi giderir hem de asidik ilaçların iyonizasyonun ve klirensini hızlandırır.

pH ve pKa ile ilgili ve dikkate alınması gereken bazı konular şunlardır:

- pH ve pKa tek başlarına emilimi saptamazlar.
- pH değişikliği, özellikle geniş pH değişikliği gösteren ortamlarda önemlidir (mide ve idrar).
- Bazı ilaçlar iyonize olmalarına rağmen suda çözünürler (penisilin) ve çeşitli mekanizmalar ile atılırlar (tübüler salınım) ya da emilirler.
- pKa, İ = İO durumunda olan pH'yı yansıtır. Bir zayıf asidik ilacın (teofilin = 8,8) pKa'sı zayıf bazik ilacın pKa'sından yüksek olabilir (diazepam = 3,5).
- İyonizasyon iyon tutma/tuzağı "Ion trapping" durumuna neden olur: Örneğin salisilat gibi asidik ve pH'sı düşük olan bir ilacın iyonizasyonu mide ortamında düşük olur ve kolayca mide mukozasına gastrik hücreye geçer. Burada pH daha nötr (7 civarında) olduğundan asidik ilaç hızla iyonize olur ve emilmez, gastrik hücrede tutulur, dolaşıma geçmez ve böylece mukozanın zedelenmesine neden olur.

$$\text{Log} \frac{[\text{Protonlu form}]}{[\text{Protone olmamış}]} = \text{pKa} - \text{pH}$$

İyonizasyon derecesi ilacın hücre içi/dışı dağılımını da etkiler. Hücre içi (pH ~7) hücre dışı (pH ~7.4) ortama göre biraz daha asidiktir. Zayıf bazların hücre dışındaki iyonizasyonları hücre içine göre daha azdır. Bu nedenle zayıf bazlar hücre dışından hücre içine daha fazla geçebilirler ve hücre içi konsantrasyonları hücre dışı yoğunluğa göre daha yüksek olur. Bunun tersi de asidik ilaçlar için geçerlidir. Hücre dışı pH'nin azalması zayıf asitlerin hücre içi konsantrasyonlarını artırır (hücre içi pH'nin sabit kalması kaydıyla). Öte yandan bazik ilaçlar (kinin, levorfanol) plazmadan mideye geçer. Buna göre ortamın (midenin) pH'sı, salisilatın (ve diğer asidik ilaçların) pKa'sına eşit olduğunda ilacın %50'si iyonize olur. Fakat pH ne kadar düşük ise iyonize olmayan fraksiyonu o kadar artar ve buna göre emilim de artar. Ama pH arttıkça iyonize olan fraksiyonu artar ve emilim azalır.

Bazı ilaçlar (aminoglikozidler) hangi pH'de olurlarsa olsunlar tamamen iyonize olurlar. İlaçlar pozitif ya da negatif şarj taşıyabilirler. Bu durum bu gibi ilaçların emilimini etkileyebilir. Negatif şarjlı ilaçlar (asidik ilaçlar, heparin) ve pozitif şarjlılar (bazik ilaçlar, süksametonyum) oral yoldan emilmezler. Bu nedenle parenteral verilmeleri gerekmektedir. Bu durum klinik önem de taşımaktadır çünkü heparin ve süksametonyum gibi ilaçlar plasentayı geçemezler ve böylece fetüsü etkileyemezler. Bu nedenle bu ilaçlar, hamilelikte ve doğumda kullanılabilirler.

c. Yemek ve içecekler: Midede yemeğin var olması emilimi çeşitli mekanizmalar ile değiştirir. Yemek, mide boşalımının yanı sıra ilacın çözünmesini de değiştirir. Yemek, ilaç ile bulamaç oluşturur ve mukoza yüzeyine tutulabilir (adsorbe olabilir). Yemeğin şekli de bu konuda etkili olabilir: Kuru yemek amoksisilin, ampisilin ve sefalekssin emilimini azaltır. Sulu izokalorik yemekler ise emilimi artırır. İlk

geçişe maruz olan ilaçların (propranolol, metoprolol gibi) emilimleri yemek ile artar çünkü hepatik kan akımı artar ve böylece karaciğer ekstraksiyon oranı azalır (karaciğerde tutulma ve metabolize olma). Lifli gıdalar fiziki olarak digoksin'e bağlandığından, liften (kepek) zengin besinler digoksin emilimini azaltır. Midedeki yemek, ilaçların emilim oranını azaltır (derecesini değil). Bu etki mide boşalımı azalmasına bağlıdır. Yağ, yağ asit, yüksek elektrolit ve H⁺, bol miktarda yemek ve visköz/katı yemekler mide boşalımını azaltır. Yüksek proteinli bir öğün, splanknik kan akımını artırır, mukozal dolaşım artar ve sonuç olarak emilim artar. Oral yolla alınan ilaçların yemek saatine göre alınmalarının zamanlaması önemli diğer bir konudur. Antibiyotikler genelde boş midede daha hızlı emilirler. Antiemetikler boş midede daha etkilidirler. Öte yandan indometazin, fenilbutazon, L-DOPA ve demir preparatları boş midede hazımsızlığa neden oldukları için emilimleri azalabilir. Bağırsakta, genelde proksimalde ve jejunumda, emilim pasif olarak yer alır, fakat safra tuzu ve vitamin B12 terminal ileumdan emilir. İlaçların gastrik asit ile yıkılıp yıkılmadığı ve emilimlerinin yiyecekler ile değişip değişmediğine göre verilişleri yemekten 30-60 dk önce, yemek ile birlikte, yemekten 30 dk veya 120-180 dk sonra şeklinde olabilir. Yine ilaçların veriliş zamanı yiyeceklerin özelliğine göre (yağlı/yağsız) de değişir. Azitromisin, ampicilin, eritromisin, izoniazid ve fenoksimetil penisilin gibi ilaçlar asitlere dayanıksız olduklarından boş mideye verilir. Öte yandan amprenavir, itrakonazol ve ketokonazol gibi ilaçların emilimi asidik ortamda yüksektir. Bu nedenle bu ilaçlar yemekle ve yemek saatine yakın bir süre içinde verilirlerse daha iyi olur.

Meyvelerden greyfrut'un ilaçlar ile olan etkileşiminden çok söz edilse de aslında nar, yaban mersini, karabiber, meyan kökü, şarap, zeytinyağı vs. çok sayıda yiyecek de önemli etkileşimlere neden olur. Fakat bu etkileşimler alınan meyve miktarı ve metabolik polimorfizme bağlı değişiklik gösterir.

Greyfrut içinde bulunan flavonoidler (naringin, naringenin, bergapten) ve furanocoumarinler greyfrutun çoğu ilaçlar ile olan etkileşiminden sorumlu tutulur. Ancak greyfrut metabolik enzimleri etkilediği gibi ilaç taşıyıcılarını da etkiler. Bu etkileşimde bazı ilaçların emilimi (biyoyararlanımı) artarken, diğerlerinin azalabilir (Tablo 31). Greyfrut, CYP3A4'ü inhibe ederek substratlarının biyoyararlanımını arttırır. Ayrıca, greyfrut içermiş olduğu naringin flavonoid ile OATP1A2'yi inhibe ederek bu taşıyıcının substratlarının (Aliskiren gibi) bağırsak enterositlere olan geçişlerini ve böylece biyoyararlanımlarını azaltır.

Öte yandan greyfrutun p-gp'yi aktive ettiğinden bu glikoprotein ile atılan ilaçların klirensini de arttırır. Buna göre greyfrut atorvastatin, simvastatin, buspiron, triazolam, diazepam, midazolam, kinin gibi ilaçların yanı sıra amiodaron, verapamil, felodipin, nifedipin, siklosporin, sildenafil, sakonavir ve antidepresanların da metabolizmasını azaltır.

Fakat amlodipin, diltiazem, etinilestradiol, pravastatin, prednizolon/prednizon ve teofilin gibi ilaçlar greyfurt ile kontrollü şekilde alınmalıdır. Vitamin K zengini brokoli ve ıspanak antikoagülan olan kumadin'in etkisini azaltır. Meyan kökü 11β-hidroksisteroid dehidrojenazı tip2 (11β-HSD2) enzimini inhibe ederek kortizolun kortizona dönüşünü azaltır. Bu nedenle diüretik ve antihipertansifler ile etkileşir. Ayrıca digoksin kan düzeyini de arttırır.

Tablo 31. Greyfruit ile ilaç biyoyararlanım değişikliği.

	Biyoyararlanımı artan ilaçlar	Biyoyararlanımı azalan/değişmeyen ilaçlar
Anti-infektifler	Bendazoller, Eritromisin, Praziquantel, Sakinavir	Amprenavir, Klaritromisin, İndinivir, İtrakonazol, Kinin
Anti-inflamatuarlar	Metilprednizolon	Prednizolon
Antilipimikler	Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin	Pravastatin
Kardiyovasküler ilaçlar	Amiodaron, Karvediol, Felodipin, Nikardipin, Nifedipin, Nimodipin, Nizoldipin, Nitrendipin, Sildenafil, Verapamil	Amlodipin, Diltiazem, Propafenon, Kinidin
Sinir sistem ilaçları	Buspiron, Karbamazepin, Diazepam, Midazolam, Skopolamin, Sertralin, Triazolam	Alprazolam, Haloperidol, Klomipramin, Klozapin, Fenitoin
Östrojenler	Etinilestradiol	17 β -estradiol
GİS ilaçları	Sisaprid	
Anti-histaminikler	Astemizol, Terfenadin	Desloratadin, Feksofenadin
İmmun süpresifler	Siklosporin, Takrolimus	
Diğer		Antiastmatik:Teofilin Antikoagulan: Asenokümarin, Varfarin

İlaç emilimini etkileyen yalnız greyfruit değildir. Diğer meyveler de önemli derecede ilaç emilimini değiştirirler (Tablo 32). Elma suyu CYP ve P-gp' yi fazla etkilemezken, OATP ve PMATyi inhibe ederek bunlar ile emilimi gerçekleşen substratların emilimi azalır. Bu etkiler tüketim miktarına göre değişir ve elma suyunun tüketimi kesildikten sonra da bir süre devam eder.

Portakal suyu, etionamid, midazolam, ramipril, siklosporin, diltiazem ve deferasiroks kinetiğini değiştirmez. Fakat aliskiren renin-inhibitör etkisinin Cmax ve AUC değerlerini %80 ve %62 oranında azaltır.

Portakal suyunda bulunan C vitamini feröz fumarat emilimini, sitrik asit ise alüminyum emilimini ve idrar klirensini 10 kat arttırır. Öte yandan kalsiyum ile zenginleştirilmiş portakal suyu florokinolonların (levofloksasin, gatifloksasin, siprofloksasin) emilimini azaltır. Bu etki kalsiyumun şelatlayıcı özelliği, ve portakal suyunda bulunan etken maddelerin florokinolon ile bağırsak taşıyıcılar üzerinde kompetisyonlarına bağlıdır. Öte yandan, turunç P-gp'yi etkilemediği için siklosporin biyoyararlanımını etkilemez.

Çay üzümü (blueberry) İL-1'i alfa/beta azaltır ve İL-1 reseptörünü antagonize eder.

Nar: in vitro CYP2C9'u inhibe etse de in vivo olarak ne CYP2C9'u ne de CYP 3A'yı inhibe eder.

Yaban mersini: CYP2C9, CYP1A2 ve CYP3A4'ü inhibe etmez. *Helicobacter pylori* tedavisinde omeprazol, amoksisilin ve klaritromisin etkisini iyileştirir.

Tablo 32. Bazı meyvelerin ilaç kinetiği ile etkileşimleri.

Meyve	Etken madde	Etki mekanizması	Emilimi azalanlar	Emilimi artanlar
Elma	Phloretin, quercetin, quercetin-3β-d-glucoside, Floridizin, Hesperidin	PMAT/SLC29A4) OATP2B1 inhib	Atenolol Fexofenadin Aliskerin	
Portakal suyu	Flavonon (Hesperidin, Naringenin, Eriodyctiol); Flavonon (Apigenin,Diosmin);Aglikon (Naringenin); karotenoid	OATP2B1 inhibisyonu PMAT inhibisyonu Şelat oluşumu	Aliskiren, Seliprolol, Montelukast, Fluorokinolon Alendronat Atenolol Florokinon	Aluminyum, Feröz fumarat **
Turunç	Neoeriocitrin, naringi, neohesperidin	CYP3A4 inhibisyonu		Felodipin
Pomelo	naringin, narirutin, neohesperidin, kaempfero	*P-gp, CYP3A4 inh.	Sildenafil	Siklosporin
Üzüm	Flavanol(resveratrol),stilben, Fenolik asitler	CYP1A2 aktive. CYP3A4 aktive *	Fenasetin Siklosporin	
Limon	Eriocitrin, hesperidin, narirutin, diosmin,	Sekretin salınımı	Tetrofosmin hepatik klirens	
Nar	Gallic, Ellagic, Flavonol, Quinic acid.	CYP2C9 inhibisyonu		İ.V Fe ³⁺ -oksidatif stres ve inflamasyon azalır
Kırmızı yaban mersini	Anthocyanin, Fenolik asit, Terpen, Flavonol (quercetin, myricetin)			
Yeşil limon	Gallic asit, flavonoid (hesperidin, eriocitrin)	CYP3A4 inhibisyonu +		Artemetler, Meflokin, Lumefantrin
Yeşil çay	Katekin	CYP3A, CYP2C9, CYP2B, CYP2C8, P-gp, OATP1&2 inhibisyonu	Ketiapin, Digoksin, Klozapin, Rosuvastatin, Nadolol, Varfarin	Simvastatin, 5-FU, Diltiazem, Sildenafil, Takrolimus, Tamoksifen, İrinotekan ***

Bağırsaktan emilmeyen bileşik oluşumu.; PMAT/SLC29: plasma membrane monoamine transporter;

Çözünür bileşik oluşturarak. * CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu ile.

Yeşil çayın ana etken maddesi olan (-)-epigallocatechin-3-gallate, CYP2D6 dışında, hemen hemen tüm sitokromal enzimleri inhibe eder. Bunların başında CYP2C9 ve CYP1A2 gelir. Ayrıca CYP3A4 CYP2B6 ve CYP2C8 inhibitörüdür. CYP3A ve/veya P-gp inhibisyonu ile Tamoksifen, simvastatin, diltiazem ve irinotekan'ın biyoyararlanımını artırır. Yeşil çay, Nadolol emilimini azaltır. Bu etki bağırsakta P-gp değil OATP inhibisyonu ile olabilir. CYP1A4 artışı ile klozapinin emilimini azaltır. Ketiapin CYP2D6 ile ana aktif metaboliti olan 7-hidroksi-N desalkil ketiapin'e dönüşür. Bu metabolit P-gp substratı değildir. CYP3A4'ün majör substratı olmasına rağmen plazma düzeyi yeşil çay ile azalır. Bu azalışın nedeni açıklanmamıştır.

d. İlaçlar: Gastrik boşalım veya sindirim sistemi hareketini değiştiren ilaçlar diğer ilaçlar ile verilmemeli ve kullanımlarında dikkat edilmelidir. Birlikte kullanıldıklarında diğer ilaçların etkileri de değişir. Metoklopramid, parasetamolun emilimini artırır, fakat digoksinin emilimini azaltır. Bu etki digoksinin (çözünme oranı düşüktür) emilim bölgesinde çözülmüş şeklinin kalma süresinin kısalmasına bağlıdır (Tablo 33).

Tablo 33. İlaç ile oluşan gastrik boşalma ve bağırsak hareketi değişikliği sonucu ilaç emilim değişikliği.

Emilimi değiştiren ilaç	Etki	Emilimi değişen ilaçlar
Antikolinerjikler (Atropin)	↓	Lidokain, parasetamol, Li+, pivampisilin, tetrasiklin, sülfametoksazol, fenilbutazon
	↑	Digoksin
Difenhidramin	↓	PAS
Morfin – petidin	↓	Meksiletin, parasetamol, etanol
TSA: Nortriptilin, amitriptilin	↓	Fenilbutazon
	↑	PAS
Metoklopramid	↓	Digoksin
	↑	Salisilat, L-DOPA, Li+, parasetamol, pivampisilin, tetrasiklin, etanol

e. Kan akım hızı: Bir organda kan akımı, dağılım derecesini saptayan önemli etkendir. İlaçların, daha az perfüze olan organlara göre, iyi perfüze olan organlarda (karaciğer, böbrek, kalp, beyin) denge sağlamaları daha hızlı olmaktadır (sert tümör kitlesi, çizgili kas, yağ dokusu). İskemi, dokuda dağılımı azaltır. Prokainamid iskemik miyokard dokusunda, sağlıklı dokuya göre, daha az toplanır ve doruk yoğunluğu daha az olur. Öte yandan, salisilatın glukoronid konjüğatı polar olur ve perfüzyon oranı ile etkilenmez.

Psikolojik durumlar da emilimi etkilemektedir: Stres emilimi azaltır. Yatay pozisyonda kan akımı dikey (supin) pozisyondan daha az olur. Bu nedenle yatan hastalarda ilaçların emilimlerinin azalması beklenir (örneğin tetrasiklin). Ayrıca yatma yönü bile emilimi etkileyebilir: Sol yöne yatmak kan akımını azaltarak emilimi azaltır.

f. Safra tuzları: Günde 2-22 mL/kg oranında salınan safra bikarbonattan zengin ve alkalindir. Taurokolik ve deoksikolik içeriğine bağlı emülsifiye edici özelliği vardır (lipofilik tarafı lipidlere, hidrofilik tarafı ise suya bağlanır). Yağları emülsifiye ederek yüzey alanlarını artırır ve yağda çözünen ilaçların (vitamin ve steroidlar dahil) emilimini artırır. Safra asitleri bazı ilaçların (karbamazepin, griseofulvin, izotretinoin, meflokin, sakonavir, takrolimus) çözünlüğünü artırarak emilimlerini de kolaylaştırır. Bu nedenle bu ilaç yemek ile alındığında BY iyileşir.

Oral verilişte enterohepatik döngü (bağırsak-portal ven-karaciğer/safra-tekrar bağırsak arasında), ilaçların, özellikle de konjüğe olan ilaçların emilim ve atılmalarında önem taşımaktadır. Safra tuzları karaciğer ve bağırsak arasında günde 8 kez gelip gitmektedir.

Glukoronid konjüğüatları polar olduklarından bağırsaktan emilmezler. Fakat bağırsak florası ve enzimatik etkilerle konjüğüatlar hidrolize olur ve ilaçlar (veya metabolitleri) salıverilir, tekrar emilir ve karaciğerde konjüğe olur. Bu nedenle yüksek miktarda konjüğe olan ilaçların etkisi, enterohepatik döngü sayesinde uzun süre devam eder (sulindak, pentaeritritol tetranitrat, etinil estradiol gibi). Döngü nedeniyle ilaçlar çeşitli etkileşimlere maruz kalırlar ve etkileri değişebilir. Bilindiği gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kontraseptifler ile birlikte kullanımı, özellikle menstürasyonun duyarlı aşamalarında, oral kontraseptif yetersizliğine yol açar. Antibiyotiklerin neden olduğu bağırsak hiperaktivitesi ya da ishal sonucu konjüğüatlar yeterince tekrar emilmezler, feçesten atılırlar ve böylece yeterli plazma düzeyleri sağlanamaz. Antibiyotikler ayrıca bağırsak mikroflorasını değiştirerek ana ilaçların metabolizmasını veya aktif şekle dönüşmesini de değiştirir.

Bağırsaktan emilim: Oran olarak en fazla emilim ince bağırsaktan olur çünkü ince bağırsak total bağırsak uzunluğunun %81'ni oluştururlar. Emilim, aktif olarak taşıyıcılar ile, pasif emilim ise lipofiliteye göre gerçekleşir. Aktif ve pasif taşımının total bağırsak emilimi üzerindeki etkileri aşağıdaki denklemde görülebilir.

$$Total\ emilim = \frac{[Maksimum\ ge\c{c}i\c{s}\ oranu\ x\ C]}{K_m\ x\ [C]} \times (K_D \times C)$$

Burada C: luminal ilaç yoğunluğu, Km: Taşıyıcı-substrat bağlanma afinitesi, K_D: doymalı olmayan taşıma sabitesidir. Köşeli parantez taşıyıcılar ile olan aktif taşımayı gösterir. Genel olarak lipofilik ilaçlar düşük K_D değerine sahiptir ve dolayısıyla emilimleri taşıyıcıların aktivitesine bağlıdır. Tırnak içi pasif taşımayı gösterir. Lipofilik ilaçlar için bu fraksiyon yüksektir. Buna karşı taşıyıcıların rolü azdır.

Genel olarak moleküler ağırlığı >250 Da ve log P<0 olan ilaç molekülleri difüzyon ile geçerler. Hücreler arası sıkı bağ negatif şarjlı olduğundan negatif şarjlı ilaçlar itilir ve geçemezler. Ayrıca, hücreler arası alan bağırsağın total yüzey alanının yalnız %0.01'ni oluşturur ve jejunumdan kolon tarafına giderek daha sıkılaştıklarından, paraselüler emilim bağırsaktan gerçekleşen total emilimin çok bir küçük oranını oluşturur. Öte yandan ilaçların çoğu bağırsaktan transselüler yoldan geçerler. Paraselülerden farklı olarak iyonize olmayanlar, moleküler ağırlığı >300 Da ve lipofilik (log P>0) olanlar paraselüler olarak geçebilirler. Emilim için ilacın önce mukoza üzerinde bulunan ve 25 µm kalınlığında su tabakasını geçmesi gerekir. Burada ilacın bu tabakada karıştırılıp hareketli oluşu mukozayı geçme olasılığını artırır.

Bağırsaklarda emilim genel olarak büyük oranda jejunumda yer almaktadır. Burada gözeneklerin çapı 7,5 Å (7.5x10⁻⁷ mm) iken ileumdaki gözeneklerin çapı daha küçük olup 3,5 Å civarındadır. Bağırsakta lipofilik yapıda olanlar pasif olarak emilebilir. Örneğin hidrokortizon emilimi (0.05-100 mg/L arasında)

pasif olur.. Lipid difüzyonda ilacın lipid/aköz partisyonu önemlidir, çünkü bu partiyon ilacın aköz ortamdan lipid zara olan geçişini göstermektedir.

Bağırsakta önemli taşıyıcılardan birisi enterosit içine bir Glukoz:iki Na⁺ SGLT1 ile simport taşınmasıdır. Enterosit içinde bulunan Na⁺ (10-20 mM), lumen ve dolaşım (100-140 mM) arasındaki Na⁺ dengesinde önemli rol oynar. Diğer taşıma ise glukoz ve fruktoz taşınmasıdır. Fruktoz serbest monosakkarid veya glukoz ile 1:1 oranında sükröz içinde bulunur. Glukoz ile birlikte alındığında emilimi üst ince bağırsaklarda gerçekleşir. Mukoza yüzeyinde sükras enzimi glukoz ve fruktozu sakkarozdan salıverir. Fruktoz aktif (yüksek lümen yoğunluğa bağlı) veya kolaylaştırılmış GLUT5 taşıma proteini ile lümeden enterosit içine alınır. Enterositte dolaşıma geçiş GLUT5 ve GLUT2 ile olsa da bazolateral tarafta yerleşen GLUT2'nin (hem glukoz hem de fruktozu taşır) kapasitesi daha yüksektir. Ancak glukoz ile birlikte (kotransport) veya fruktoz alımı fazla ise emilim artar (taşıyıcı sentez artışı 3 gün içinde gerçekleşir). Emilmediği takdirde fruktoz kolonda hidrojen gazına dönüşür ve karın şişkinliği gibi durumlara yol açar. Eğer fruktoz alımından hemen sonra egzersiz yapıldıysa bu belirtiler artar, çünkü bağırsaktan olan geçiş süresi azalır.

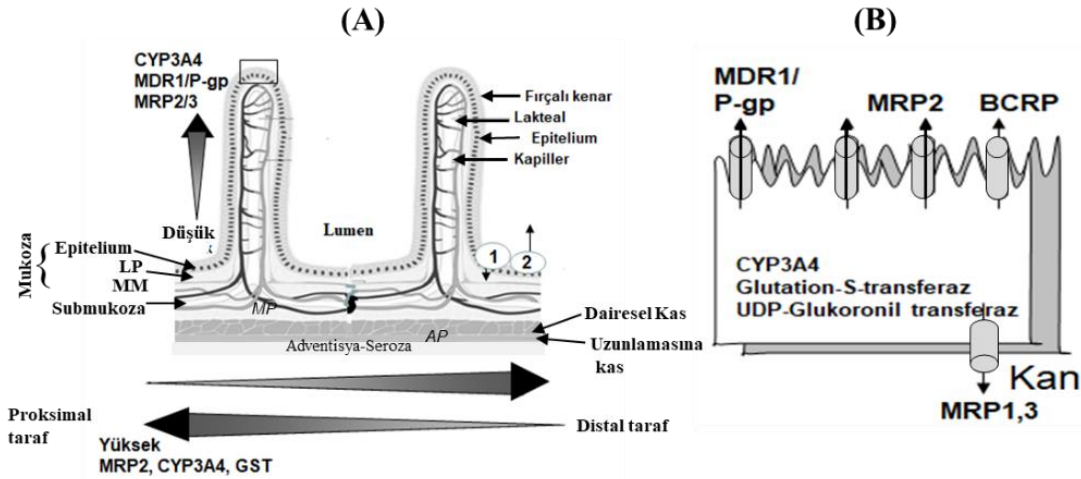
ABCler bağırsak boyunca farklı şekilde dağıldıkları gibi enterositlerin apikal ve bazolateral yönlerinde de farklılık gösterirler. Ayrıca, dışarı atma (eflüks) veya içeriye alma (inflüks) aktiviteleri de vardır. Apikal tarafta bulunurlar, dışarı atma-P-gp/MDR1, BCRP, MRP2, MRP4 taşıyıcılar; içeri alma-PepT1, OATP1A2, OATP2B1, monokarboksilat taşıyıcılar (MCT1), sodyum multivitamin taşıyıcılar (SMVT), hem pozitif hem de negatif şarjlı (bipolar) yapıdaki organik katyon/zwitterion taşıyıcılar (OCTN1/2, Concentrative nucleoside taşıyıcılar, CNT1/2) gibi taşıyıcılar. Bazal tarafta bulunanlar genelde bağırsaktan dolaşım yönüne (dışarı atma) substratlarını taşırlar (MRP1, MRP3, ENT1/2).

MCT1'ler endojen asitlerin (keto-, β -hidroksibutirat, asetat) yanı sıra, ekzojenik asitleri de taşır (p-aminohippurik asit, benzoik asit, salisilik asit). Ayrıca ilaçlardan β -laktamlar (karbenisillin indanil sodyum, fenetisillin, propisillin) ve gabapentin MCT1 substratıdır. CNT apikal tarafta bulunurken, equilibrative nucleosid taşıyıcılar (ENT) bazolateral tarafta bulunurlar. Birlikte çalışarak substratlarını enterosit içine ve buradan da dolaşıma taşırlar. Endojen nucleosidlerin yanı sıra nucleosid yapılı antikanser ilaçları da taşırlar. Hücre dışı ve hücre içi adenosini taşıyarak önemli fizyolojik rol oynarlar. Bağırsağın fırçamsı luminal yüzeyinde ve epitelyumda iki çeşit taurin taşıyıcısı, TAUT (SLC6A6) bulunmaktadır. Birincisi Na⁺-Cl⁻-dayalıdır. TAUT yüksek afinite ve düşük kapasiteye sahip olup, Michaelis-Menten sabitesi 20 μ M'dir. Plazma taurin düzeyi 100-300 μ M olduğu için TAUT %80 oranından fazla satüre durumunda bulunur. TAUT diğer β -amino asitleri (β -alanin) de taşıdığından, β -amino asit taşıyıcısı olarak da bilinir. Diğer taşıyıcı Na⁺-dayalı fakat Cl⁻-bağımsızdır. Bu taşıyıcı düşük afiniteye sahip ve seçiciliği düşüktür, proton (H⁺) ile bağlıdır. Bu nedenle proton-amino asit taşıyıcısı (PAT1) olarak adlandırılmıştır. Bu taşıyıcı için gereken elektrokimyasal gradyan Na⁺/H⁺ takas yapan NHE3 tarafından sağlanır. Bu taşıyıcılar özellikle taurinden zengin olan besinlerden (et ve balık) olan emilimde önemlidir.

Bağırsakların farklı yerlerinde damarlanma farklıdır. Endotel hücreleri arasında 500 Å genişliğinde porlar vardır. >75 Å çapında proteinler bazal laminaya takıldığından endoteli geçemezler.

Lenfatik damarlarda lamina propria bulunur, fakat bazal laminaları yoktur. Buradaki endotel hücreleri tek tabaka olup daha incedir ve hücreler arası porları yoktur. Fakat şilomikron, esterifiye kolesterol ve fosfolipid gibi 6000 Å çapında büyük moleküler geçebilir. Lenf akımı kan akımından 1000 kat az olsa da (0.095 mL/dk./100 g doku) yemeklerden sonra akım artar ve emilen besinlerin %20'si lenf ile taşınır. Lenfatik taşımanın diğer özelliği ise mide ve bağırsaktan olan drenaj sisterna şili torasik kanal (Cisterna chyli thoracic duct) ile karaciğere değil sol subklavian-internal jugular birleşme noktasında kan dolaşımına girmesi ve böylece ilk geçişe uğramamasıdır. Adenosin (A2/B), histamin, bradikinin ve prostaglandin yemek sonrası bağırsakta hiperemi oluşturur ve dolaşımını artırır.

Bağırsak emilimi çok yönlü olabilir. Kanser tedavisinde kullanılan irinotekan ön ilaç olup karboksil esteraz (CES2) ile aktive metabolit olan SN-38'e dönüşür. SN-38 daha sonra glukoronil ile konjüge olarak safra ile atılır. Serbest SN-38 apikal P-gp ve MRP2 ile lümen ve MRP1 ile kan tarafına taşınır. Epitel içinde GLUT1A1 ile glukoronide edilen SN-38 MRP2 ile lümen tarafına atılır (Şekil 50).



Şekil 50. Bağırsaktan olan emilimde moleküler mekanizmalar. A. Luminal tarafa yönelik CYP3A+, MDR1/P-gp ve MRP2/3 artışı. Proksimal (Oral) ve distal (anal) tarafa yönelik dışarı akma ve metabolizma değişikliği. 1. OATP1A2; OAPT2B, PEPT1; 2. ABC. MM: muskularis muköz. B. A kısmında kutu içine alınan villus ucundaki dışarı akma ve CYP.

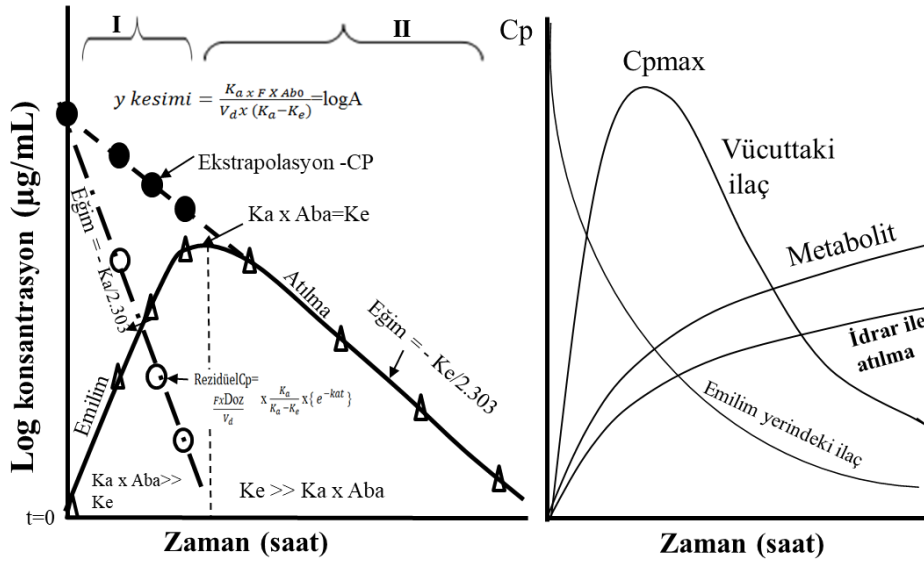
Glukoronil aktivitesi az olan hastalarda (Gilbert hastalığı) serbest SN-38 kanda lökopeni, bağırsakta ise epitelyal toksisite ve ishale neden olur. Bağırsak lümeninde SN-38-glukoronil konjüğü bakteriyel β-glukoronidaz aktivitesi ile serbest SN-38 tekrar salıverilir. Serbest SN-38 bağırsak epitelyumuna pasif difüzyon ve apikal taşıyıcılar ile geçer. Ayrıca SN-38 kan tarafından da bazolateral kısma pasif difüzyon ve taşıyıcılarla bağırsak epiteline geçer.

Oral veya i.m. verilişte emilim oran ve miktarı, terapötik ilaç konsantrasyonunun belirlenmesinde önemli bir etkidir. Emilim oran ve miktarını değiştiren etkenler Tablo 34'te verilmiştir.

Tablo 34. Emilim oran ve miktarını değiştiren etkenler

	Emilim oranını etkileyenler	Emilim miktarını etkileyenler
1	GİS'ten geçiş süresi	Enzimatik yıkım
2	Parçalanma	pH-dayalı yapısal bozulma
3	Çözülme	Bağırsak-hepatik ilk geçiş
4	Emilim mekanizması	p-Glikoprotein
5	Salınımı yavaşlatılmış/ uzatılmış preparatlar	Enterohepatik döngü

Vücuttaki ilaç miktar değişikliği, emilim oranı ve atılma oranına bağlıdır. Burada emilim oranı önemli rol oynar. Emilim oranı atılma oranından büyük olduğunda vücuttaki ilaç miktarı ve yoğunluğu zamana bağlı artar. Ters olduğu durumda ilaç miktarı ve yoğunluğu zamana bağlı azalır. Öte yandan emilim=atılma ise Cmax elde edilir (Şekil 51).



Şekil 51. Oral verilişte emilim/atılma ilişkisi ve emilim sabitesi (Ka) değerinin fark (rezidüel, feathering) yöntemi ile hesaplaması.

Cp değerleri y eksenine ekstrapole olduğunda Cp' değerleri elde edilir. Cp-Cp' farkından ilgili rezidüel değerler hesaplanır ve bu değerlerin eğiminden emilim sabitesi Ka hesaplanır (Ka=2.303 x eğim). Burada emilimde gecikme söz konusu değildir. Emilim veriliştten hemen sonra başlamıştır. Y ekseninde Cp logaritmik olarak verildiği için eğim=Ke/2.303. Doğal logaritmik (ln) olarak verildiğinde eğim=Ke olur.

$$Cp = Fx \left\{ \frac{Doz}{Vd} \times \frac{Ka}{(Ka - Kel)} \right\} x [e^{-kel \times t} - e^{-ka \times t}]$$

Bu denklem emilimin gerçekleştiği yollarda (p.o., i.m. gibi) geçerlidir. Denklem { } içinde bulunan kısmı sabittir çünkü zaman ile değişmez. Kalan ekspanansiyellerden birincisi ilacın klirensini, diğeri ise emilimini (dolaşıma girmesini) ifade eder. Yukarıdaki denklem düzeltilmesinden sonra aşağıdaki denklem elde edilir:

$$FXDoz(C_0) = \frac{C_p \times V_d}{K_a} \times \frac{K_a - K_e}{\{e^{-ket} - e^{-kat}\}}$$

Yukarıdaki denklemden $Fx \frac{Doz}{V_d} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} = A$ ise:

$$C_p = A e^{-ket} - A e^{-kat}$$

$K_a \ll k_e$ ise:

$$C_p = A e^{-ket}$$

$$\text{Rezidüel } C_p = \frac{FXDoz}{V_d} \times \frac{K_a}{K_a - K_e} \times \{e^{-kat}\}$$

C_{max} için gereken süre (t_{max}) de hesaplanabilir:

$$C_{max} = \frac{FXDoz}{V_d} \times e^{-K_{tmax}}$$

$$\text{Eğim} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \text{ veya } = \frac{\log C_1 - \log C_2}{2.303(t_2 - t_1)}$$

$$t_{max} = \frac{\ln K_a - \ln K_e}{K_a - K_e} \left[\frac{2.303 \log\left(\frac{K_a}{K_e}\right)}{K_a - K_e} \right]$$

Herhangi bir zaman dilimi içinde vücuttaki ilaç miktarı (Ab_t) ile toplam ilaç miktarı (Ab_∞) oranı:

$$\frac{(Ab)_t}{(Ab)_\infty} = \frac{V_d \times C_p + K_e \times V_d (AUC)_0^t}{K_e \times V_d (AUC)_0^\infty}$$

$F \times Ab_0 =$ emilen doz olduğundan ($K \times V_d (AUC)_0^\infty$) yukarıdaki denklemden V_d silindiğinde.

$$\frac{(Ab)_t}{(Ab)_\infty} = \frac{V_d (C_p + K_e (AUC)_0^t)}{K_e \times V_d (AUC)_0^\infty}$$

$$Ab_t = \frac{(Ab)_t}{(Ab)_\infty} = \frac{(C_p + K_e (AUC)_0^t)}{K_e (AUC)_0^\infty}$$

t_{max} sırasında vücutta kalan toplam ilaç miktarı (X_{tmax}):

$$X_{tmax} = \frac{K_a \times F \times Ab_0}{K_a - K_e} \times \{e^{-k_e \times t_{max}} - e^{-k_a \times t_{max}}\}$$

$$\text{Emilim için kalan ilaç yüzdesi} = \left(1 - \frac{(Ab)_t}{(Ab)_\infty}\right) \times 100$$

Mide boşalmasında gecikme olduğunda veya salınımı kontrollü ve gecikmeli preparat kullanıldığında emilimde gecikme olur ve emilim eğrisi sağa kayarak geç başlar. Burada A değeri B değerinden yüksektir.

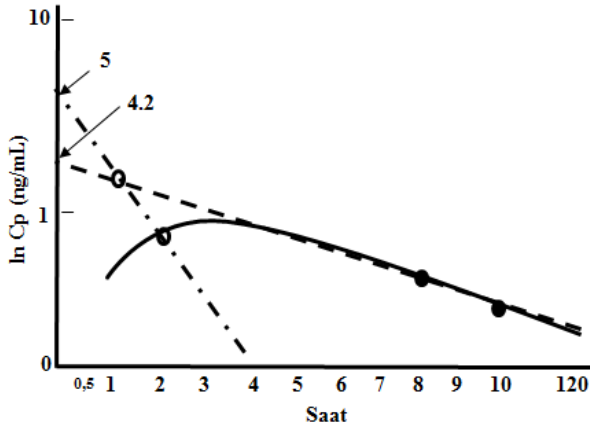
Örnek: 70 kg hastaya 500 mg dozunda bir ilaç enteral olarak verildikten sonra aralıklarla kan örnekleri alınmış ve Tablo 35'te verilen kan ilaç düzeyleri (C_p) analiz edilmiştir. Elde edilen değerlerden $\ln C_p$ - zaman ilişkisi kurulur ve K_e ve K_a değerleri hesaplanır.

Tablo 35. Emilimi gecikmiş preparatta rezidüel yöntem ile emilim sabitesi Ka, Ke ve yarı ömür ölçümü

Saat	Ln Cp (ng/mL)	Ekstrapole Cp	Rezidüel Cp
0.5	0	2.9	2.9-0=0
1	0.4	2.3	2.3-0.4=1.9
2	0.8	1.7	1.7-0.8=0.9
4	1.08	1.1	1.1-1.08=0.08
6	0.8	0.8	0.8-0.8=0
8	0.52	0.5	0.5-0.52=0
10	0.34	0.4	0.4-0.34=0.06
12	0.22	0.2	0.2-0.22=0

Rezidüel Cp=Ekstrapole Cp – Ölçülen Cp

Bu tablodan görüldüğü gibi 0.5 saat sonra alınan kan örneklerinde ilacın saptanmaması emilimin geciktiğine işaret etmektedir. ln Cp-zaman ilişkisi kurulduğunda aşağıdaki Şekil 52 elde edilir.



Şekil 52. Emilimi gecikmiş oral verilen ilaç preparatı için ln Cp-zaman ilişkisi. t=0 Y ekseninde A (rezidüel)=5 ng/mL, B (ekstrapole)=4.2 ng/mL.

Buradan : Ekstrapole edilen Cp'nin 8. ve 10. saatlerindeki (Ke ölçümünde emilim eğrisinin atılma tarafından iki noktanın alınması daha doğru veriyi sağlar) değerleri oral verilmiş atılma sabitesi Ke ekstrapole edilen düz çizginin eğimine eşdeğerdir:

$$\text{Eğim} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \text{ veya } = \frac{\ln 0.3 - \ln 0.5}{10 - 8} = 2.6 = K_e$$

ve

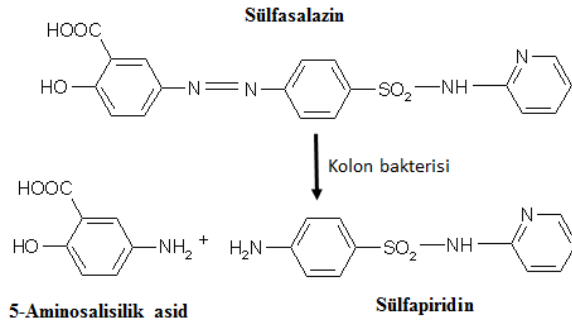
$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_e} = \frac{0.693}{2.6} = 2.7 \text{ saat}$$

Öte yandan rezidüel çizgiden de emilim sabitesi olan Ka hesaplanır:

$$\text{Eğim} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1} \text{ veya } = \frac{\ln 0.8 - \ln 1.9}{2 - 1} = 0.86 = K_a$$

Kolondan emilim: Kolon bağırsak uzunluğunun % 19 (çekum %5 dahil) oluşturur. Kolona ilaç uygulama veya kolondan emilim topikal, lokal ve sistemik etki elde etmek için uygulanır. Proteolitik

ve hidrolitik enzimler görel olarak (duodenum ve jejunum) daha az bulunduğundan kolona ilaç uygulaması peptid yapıları için ideal bir yoldur. Bu amaca yönelik ilaç ağızdan uygulanabilirdiği gibi rektal yoldan da uygulanabilir (hidrokortizon ve prednizolon). Bu durumda preparat şekli önemlidir. Köpük ve supozituarlar rektum ve sigmoid kolonda sıkışabilir. Enema şeklinde uygulama ilacın daha fazla yayılmasını sağlar. Kolon çoğu özelliklere sahiptir. Bunlardan yüksek pH, yüksek su emilimine bağlı koyu mukoid salgı, özgül anaerobik mikroorganizma florası ve bunlar tarafından sentezlenen enzimler (azoredüktaz, glukoronidaz, ksilyosidaz, arabinosidaz, galaktosidaz, nitroredüktaz, aza redüktaz, deaminaz ve üre dehidroksilaz) örnek olarak gösterilebilir. Bu enzimlerin etkisi dikkate alınarak ön ilaçlar (en az 3-4 saat sonra salınımın gerçekleşebilecek preparatlar) veya kolonda sindirilen madde ile (kitosan, pektin, azo ile bağlı bileşikler) kaplı preparatlar kullanılır. Sülfasalazin ve benzeri (ipsalazin, balsalazin, olsalazin) ilaçlar, inflamatuvar bağırsak hastalığında kolona lokalize 5-aminosalisilik asit sağlamak amacıyla geliştirilmiştir. Sülfasalazin salisilazosülfapiridindir. Yapısında bir sülfapiridin molekülü ile bir molekül salisilat, azo bağı ile birleştirilmiştir. Kolona kadar olan yolculuğunda az oranda emilir. Kolonda 5-aminosalisilat ve sülfapiridin'e hidrolize olur (Şekil 53).



Şekil 53 . Sülfasalazin'in 5-aminosalisilat ve sülfapiridin'e olan hidrolizi.

Salıverilen 5-amino salisilik asit (5-ASA) antinflamatuar etkisini kolonda gösterir. Ancak salınan sülfapiridin daha fazla yan etkilere neden olur. Bunları azaltmak için çeşitli azo bağlı bileşikler geliştirilmiştir. Bunlardan olsalazin: iki 5-ASA bir azo bağı ile bağlıdır. 5-ASA ve asetil-ASA'ya metabolize olur. Gastrointestinal sistem geçiş süresini kısaltarak ve bağırsakta su salınımını artırarak ishale neden olur (%15). Balsalazin (benzeri ipsalazin) 5-ASA azo bağıyla 4-aminobenzoyl-alanin bileşimidir, sülfasalazin gibi etkili fakat daha az yan etkisi vardır.

Rektal yolla ilaç uygulama ve emilimi: Bazı ilaçlar belli durumlarda supozituar, enema ve katater ile rektal olarak verilir. Yaşlı, çocuk ve kusması olan hastalarda yararlıdır. Bu yolun olumlu yönlerinden biri yutma zorluğu olan hastalarda uygulanabilir olmasıdır. Rektum 15-20 cm uzunluğunda olup villus veya mikrovillustan yoksundur ve motilitesizdir. Rektal sıvı baziktir (pH=7-8). Rektum yüksek kan ve lenf damarlanmasına sahiptir. Öte yandan, üst kısımdan venöz kan portal dolaşıma girerken, orta ve alt kısımdan inferior vena kava'ya boşalıp direkt olarak sistemik dolaşıma gider. Böylece rektal venöz

kanın $\frac{3}{4}$ 'ü gastrik ve portal kana karışmaz. Bu özellik ilacın mide ve karaciğere uğramadan, asidite ve sindirici enzimlere maruz kalmadan sistemik dolaşıma geçişini sağlar. 10-25 mL hacime ve sabit ortama sahip olması nedeni ile rektumdan emilim hızlıdır ve biyoyararlanım yüksektir. İlaçlara hızlı etki ve kısa sürede doruk konsantrasyon sağlanır. Ayrıca ilaçların etki süresi de uzar (aminofilin, meptazinol), fakat pentazosin gibi ilaçların emilimi etkilenmez. Öte yandan rektal verilişte oral verilişe göre bulantı/kusma yok veya az görülür. Ozmotik pompa (antipirin, teofilin, nifedipin, propranolol) veya hidrojel (morfin, diazepam) farmasötik şekil kullanılarak sistemik ilaç düzeyi kontrol edilebilir. İlaç veriliş oranı ilacın (nifedipin) sistemik etki/yan etkisini belirleyebilir. Bu nedenle verilen doz kontrol edilmelidir.

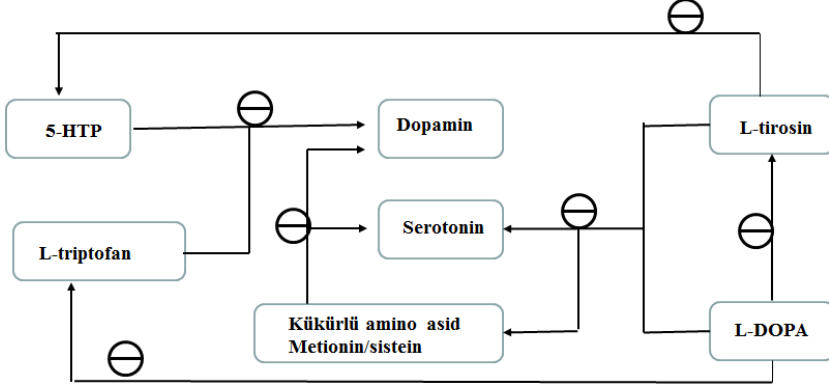
Rektal yol uygulaması kolay olmasına karşın bazı dezavantajları da vardır. Kültürel ve geleneksel etkenler kullanımını olumsuz etkiler. Bazı ilaçların emilimi düzensiz olabilir ve bu nedenle oral yol tercih edilir. Diazepam ve klordiazepoksid örnek olarak gösterilebilir. Bu nedenle bu gibi ilaçlarda oral veriliş tercih edilir ve bu ilaçlar oral verilişte daha etkili olurlar. Öte yandan rektal mukozaya tahriş olmaya yatkındır. Uzun süre ergotamin ve asetil salisilat kullanımı rektal ülserasyona yol açabilir. Ayrıca rektal yolda biyoyararlanım genelde yüksek olsa da bazı ilaçlarda değişiklik söz konusu olabilir. Oral verilişte parasetamol'un biyoyararlanımı %63-89 arasında iken rektal yolda %24-98 arasında değişiklik gösterir.

Sindirim sisteminden bazı özel emilim örnekleri: Emilimleri sindirim sisteminden farklı özelliklere ve farmakolojik öneme sahip olduğundan *L*-3,4-dihydroxyphenylalanine (*L*-DOPA) ve demir kinetiği ele alınmıştır.

***L*-DOPA emilimi:** *L*-DOPA yapısal olarak aromatik amino asit olan *L*-fenilalanin ve *l*-tirozine benzer. *L*-DOPA midede emilse de, hızlı mide boşalması ve mide yüzey alanının küçüklüğünden dolayı bu emilim oranı düşüktür. Genel olarak *L*-DOPA proksimal ince bağırsaktan ve özellikle de jejunumdan emilir. Pasif olarak paraselüler emilebilir ancak daha yüksek oranda taşıyıcı proteinler ile aktif olarak emilir.

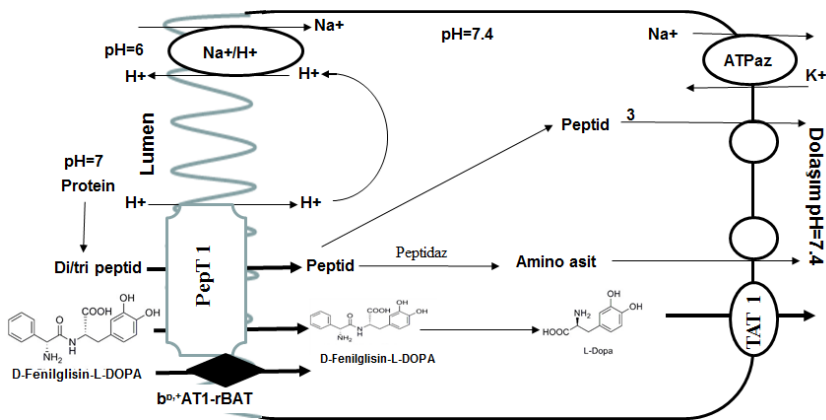
Emilimi bağırsaklarda nötr amino asit taşıyıcılar aracılığı ile gerçekleşir. Enterositlerin luminal ve bazolateral taraflarında yer alan amino asit ve peptid taşıyıcıları nötr amino asit emiliminden sorumludur. İnce bağırsak apikal tarafta çeşitli nötr amino asit taşıyıcıların bulunmasına rağmen, bunlardan apikal $b^{0,+}$ AT1-rBAT ve bazolateral uniporter TAT1 *l*-DOPA'nın emiliminden sorumludur. $b^{0,+}$ AT1-rBAT aynı anda fenilalanin, leusin, tirozin, *l*-metionin, *l*-glutamin, *l*-histidin, *l*-ornitin, katyonik amino asit ve dipeptid sistin gibi çok sayıda amino asitleri taşır. Ayrıca, gabapentin'in bağırsakta olan emiliminde ve renal *L*-DOPA reabsorpsiyonunda da rol oynar. Leusin ve katyonik amino asitler (arginin, histidin, lisin), *L*-DOPA ile yarışır. Ancak *l*-DOPA emilimi ne karbidopa/benserazid ne de entekapon ile değişir. Bazolateral antiporter olan LAT2-4F2hc ve kan beyin engelindeki LAT1-4F2hc, hormon ve ilaç/metabolit ile birlikte nötr amino asitleri taşır. LAT2-4F2hc leusin ve TAT1 ile aktive edilerek *l*-DOPA'nın dışarıya klirensini artırır.

L-DOPA kinetiğinde önemli konulardan birisi peptid ve amino asitler ile *l* -DOPA arasındaki (emilim yönünden) karşılıklı etkileşimleridir. Genel olarak 10 g protein/gün, *l* -DOPA emilimini azaltır. Leusin *l* -DOPA emilimini azaltır. Öte yandan *l* -DOPA fenilalanin, tirozin, triptofan ve özellikle kükürtlü bileşiklerin emilimini ve işlevini azaltır (Şekil 54).



Şekil 54. L-DOPA ve amino asitler arasındaki karşılıklı etkileşim. Eksi (-) işareti azaltma/inhibisyon'a işaret etmektedir. 5-HTP:5-hidroksitriptofan.

Peptid taşıyıcılardan PepT1 “majör kolaylaştırıcı süperfamilya” olarak adlandırılan peptid taşıyıcıları olarak bilinir. Yoğun olarak duodenumda, daha az oranda jejunum ve ileumda bulunur. Aktivitesi pH'ye dayalıdır. PepT1 H⁺ ve hücre zarı içi negatif şarjı kullanarak hücre içine giren H⁺'nin yaratmış olduğu potansiyel farkı ile hücre içine alınır. Maksimum aktivite pH 4,5-6,5 arasında gerçekleşir. PepT1 aktivitesi için peptid bağı oluşumu şart değildir, karbonil bağı ile de gerçekleşir. Karboksil ile amin arası 4-karbon minimum yapısal gereksinimdir. PepT1 düşük afinite ve yüksek kapasite ile peptidlerin yanı sıra, *l* -DOPA dahil, çeşitli ilaçları taşır (Beta-laktam antibiyotikler, antitümör, sülpirid). Proton taşıyıcının hücre dışı tarafında bulunan kısmına bağlanır, peptidler ise taşıyıcının hidrofilik merkezi olan ortasında bulunan boşluğa bağlanır. Luminal tarafta di/tripeptid proton ve peptidleri simportik şekilde enterosit içine taşır (Şekil 55).

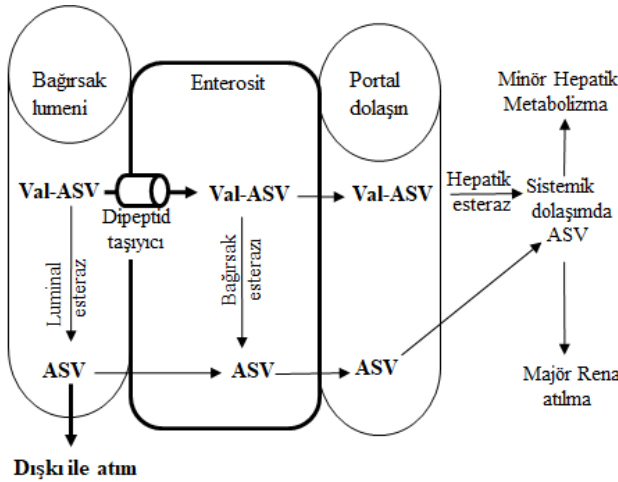


Şekil 55. İnce bağırsaktan olan L-DOPA ile peptid emilim ilişkisi ve emilimde rolü olan protein taşıyıcıları. TAT1: T-type amino acid transporter 1.

Ayrıca *l*-DOPA emilimini PEPT1 ile iyileştirilmesi güncel bir konudur. Bu amaçla *l*-DOPA ile farklı amino asitlerle bileşimler emilimi arttırmıştır: pGlu- *l*-DOPA-Pro ve d-fenilglisin. D-fenilglisin PepT1 *l*-DOPA da hem amin grubunu korur hem de *l*-DOPA'yı PepT1'e yönlendirir. Konjüge edildiğinde *l*-DOPA emilimini arttırır ve biyoyararlanımını iyileştirir. Bu emilim PePT1 substratlar Gly-Pro, Gly-Phe ve sefradin ile inhibe edilir, fakat Phe veya L-DOPA ile inhibe edilmez.

Asiklovir gibi biyoyararlanımı çok düşük (%15-30) olan ilaçlar için, *l*-valin ester şekline getirilerek (val-asiklovir, Val-ASV) biyoyararlanımları büyük ölçüde arttırılır (%55). Oral verilen Val-ASV'nin bir kısmı bağırsak luminal esteraz ile hidrolize olur ve serbest ASV'nin büyük kısmı (%70) feçesten atılır. Kalan %15-30'u enterositlere geçer. Kalan Val-ASV dipeptid taşıyıcı tarafından bağırsak enterosit içine alınır ve burada Val-ASV'nin bir kısmı değişmeden portal dolaşıma becer. Diğer kısmı ise bağırsak esterazı tarafından ASV'ye dönüşür. Enterositteki ASV portal dolaşıma geçer. Ayrıca kalan Val-ASV de dolaşıma geçer, %85 oranında serbest şekilde kanda dolaşır. Val-ASV'nin büyük kısmı (%95-97) hepatic esteraz ile ASV'ye dönüşür, dolaşımdaki Val-ASV, ASV'nin %3'ü kadar olarak kanda bulunur. Dolaşımdaki ASV büyük oranda (>75) değişmeden böbrekten atılırken, kalan fraksiyon karaciğerde 9-[(karboksimetoksi)metil] guanin ve 8-hidroksi-asiklovir metabolitlere dönüştükten sonra atılır (Şekil 56).

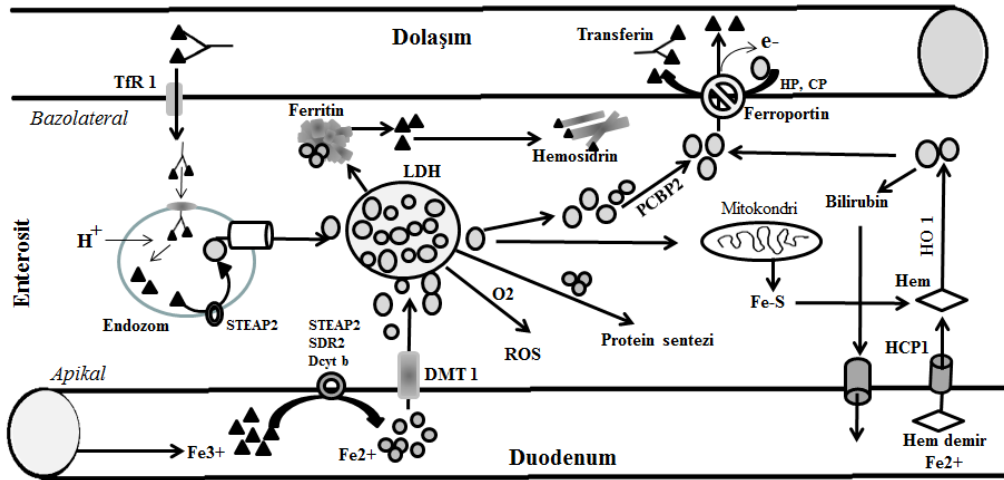
Demir emilimi. Doğada en yaygın elemanlardan olmasına rağmen demir eksikliği sıkça rastlanan hastalıklardan birisidir. Oral preparatlarda demir feröz (Fe^{2+}) emilimi, ferik Fe^{3+} 'den daha yüksektir. Ancak en fazla hem demir emilir ($Hem > Fe^{2+} > Fe^{3+}$). Emilim vücut demir ihtiyacına göre ayarlanır. Boş mideye alınan demirin emilimi daha fazla olmasına rağmen, sancı, bulantı gibi olumsuz gastrointestinal yakınmalara yol açtığından, demirin aç karına alınmasını zorlaştırmaktadır. Mide asidik ortamında daha fazla çözüleceği için demir emilimi en fazla, duodenum ve üst jejunumdan olur.



Şekil 56. Asiklovir (ASV) ve valasiklovir (Val-ASV) kinetiği.

Redüktan mekanizmalar mideden gelen ve çözünür halde bulunan Fe^{3+} 'yi, Fe^{2+} şekline dönüştürürler. Duodenum mukozasında apikal tarafta bulunan Duodenal sitokrom b, STEAP2 SDR2 Fe^{3+} demiri Fe^{2+} 'ye dönüştürerek iki değerlikli metal taşıyıcı (DMT1) ile enterosite alınmasını sağlar. DMT1 ile

hücre içine getirilen demirin bir kısmı poly(rC)-binding protein 2 (PCBP2) tarafından alınır ve ferroportin'e sunulur. Ayrıca hücre içinde bulunan demir labil demir havuzunda (Labil DH) toplanır. Buradaki demirin bir kısmı ferritin'e bağlanır, önce Fe^{3+} şekline ve daha sonra hemosiderin'e dönüşür. Fe^{2+} 'nin diğer bir kısmı mitokondriye taşınıp kükürt-demir ve daha sonra bir kısmı Hem'e dönüşür, protein sentez yollarına girer ve serbest radikal (H_2O_2 gibi) oluşumuna neden olur. Labil DH içinde bulunan demirin önemli kısmı ihtiyaca göre ferroportin ile dolaşıma aktarılır ve Fe^{3+} şeklinde transferrin ile taşınır. Ayrıca, demir yüklü olan hücrelerde, yapısal modifiye olan GAPDH hücre yüzeyine toplanır, apo-transferrini ferroportin yakınına getirerek demirin hücreden dolaşıma olan çıkışını hızlandırır. Öte yandan, hepatik ve peptid yapılı olan hepsidin hormonu ferroportini inhibe (internalize) eder. Hepsidin ayrıca transferrin reseptör 1 (TfR 1) ve DMT1'i de downregüle eder. Transferrin reseptörleri enterositin apikal tarafında bulunmaz. Bu nedenle ekzojenik transferin etkili olamaz. Diferrik-Transferrin bazolateral tarafta bulunan TfR 1 aracılığıyla enterosite girer ve endozomlara taşınır. Burada Fe^{3+} daha sonra STEAP 2 ile Fe^{2+} 'ye indirgenir ve DMT1 ile sitoplazmadaki Labil DH'ye aktarılır. Öte yandan hem içindeki demir hem taşıyıcı protein ile (HCP1) enterosite alınır ve hemoksijenaz 1 (HO 1) aracılığıyla Fe^{2+} sitoplazmaya salıverilir. Salınan Fe^{2+} 'nin bir bölümü Labil DH'ye katılırken diğer bölümü bilirübine dönüşür ve bu da eflüks pompalar ile bağırsak lumenine atılır (Şekil 57).



Şekil 57. Bağırsak demir emiliminin moleküler mekanizması. Hem, Fe^{2+} ve Fe^{3+} ayrı mekanizma ile enterosit ve dolaşıma geçerler. CP: seruloplazmin; PCBP2: poly(rC)-binding protein 2; Dcytb: Duodenal sitokrom B; DMT1: iki değerlikli metal taşıyıcı; HCP1: Hem taşıyıcı protein; HO: Hem oksijenaz; HP: hefaestin; LDH: labil demir havuzu; STEAP2/SDR2: redüktif moleküller; TfR1: transferrin reseptör 1. STEAP Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate. Ferroportin tarafından atılan demir hefaestin/seruloplazmin tarafından okside edilir ve transferrin'e bağlanır.

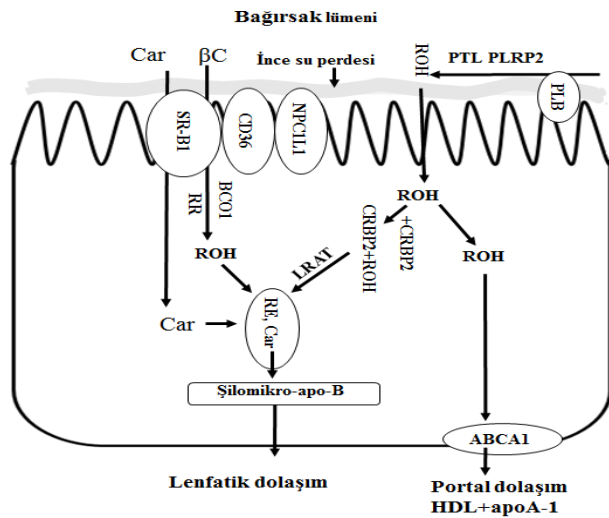
Askorbik asit, sitrik asit, laktik asit ve fruktoz Fe^{3+} şekli Fe^{2+} 'ye dönüştürerek çözünürlüğü artırır. Öte yandan, kafein, antasitler, tannat ve demir fazlası demir emilimini azaltır. Ayrıca, kurşun, kobalt, strontium, mangan ve çinko demir emilimini kompetitif şekilde azaltırlar. Ca^{2+} 'un demir emilimini azaltan bir iyon olarak bilinse de bebeklerde süt tüketilmesine rağmen demir eksikliği söz konusu değildir. Ayrıca etkileşim kısa sürelidir. Uzun süre tüketimde kalsiyumun demir eksikliğine pek fazla

yol açmadığı görülmüştür. Ca^{2+} ile Fe^{2+} etkileşimi luminal tarafta DMT1 üzerinde yer almaktadır. Ancak ferroportin üzerinde de etkileşim bir olasıdır. Kısa vadede (1.5 saat) Ca^{2+} , demir emiliminde rolü olan DMT1'yi etkilemezken, ferroportini azaltır ve böylece Fe^{2+} 'nin hücre içinde tutulmasına yol açar. Öte yandan dört saat sonra hem DMT1'de hem de ferroportinde bir artış ortaya çıkar. Bu durum da rebound etki ve adaptif değişikliğin sonucudur.

Vitaminlerin enterik sistemden emilimi: Gerek normal beslenmede gerekse çeşitli hastalık ve kalıtsal bozukluklarda vitamin tedavisinin öneminin yanısıra verilen vitaminlerin emilimi ve bunu değiştiren etkenlerin saptanması da önemlidir. Ayrıca, vitamin emilimini gerçekleştiren moleküllerin bazı ilaçlar ile inhibisyonu gerek vitamin emilim bozukluğu, gerekse ilaç etkileşiminde de önemlidir.

Yağda çözünür vitaminler: Emilim genelde ince bağırsaklarda gerçekleşir. Ancak emilim bağırsakların proksimal bölümünden distal bölümlere doğru giderek değişiklik gösterir. Yağda çözülen vitaminlerden vitamin A duodenum dahil proksimalden, vitamin D orta kısım (jejunum ve ileum), vitamin E ve K distal kısımdan emilir. Genelde serbest şekiller emilir. Mukozayı kaplayan ince su tabakası emilimlerini azaltsa da vitaminler misel içine alındıktan sonra bu tabakalara karışır ve mukoza yüzeyi ile temasa geçer. Safra, pH, lipid ve bağlayıcı proteinler bu işlemi değiştiren etkenlerdir.

Vitamin A: Retinoik asit ve retinol ester şeklinde emilir. Fakat mideden emilmez. Duodenumun lumeninde retinol ester pankreatik lipaz-ilişkili protein (PLRP), pankreatik trigliserid lipaz (PTL, ve luminal mukozaya bağlı fosfolipaz B (PLB) tarafından retinol'a (ROH) dönüştürülür. Retinol, pasif difüzyon ve retinol seçici taşıyıcılar tarafından enterositlere alınır (Şekil 58).



Şekil 58. Bağırsaktan olan vitamin A ve karotenlerin emilimi. ABCA: ATP-binding cassette transporter; βC:Beta-karoten; BCO: Beta karoten oksijenaz; Car:Karoten; CD36:Cluster of differentiation36; CRBP:Cellular retinol binding protein; LRAT:Lecithine-retinol acyl transferase; NPC1L1: Niemann-Pick C1 like 1; PLB: Fosfolipaz B; PLRP 2: Pankreatik lipaz-ilişkili protein 2; PTL: Pankreatik trigliserid lipaz; RE: Retinol ester; ROH: Retinol; RR:retinal redüktaz; SR-B1: Scavenger receptor- B1.

Enterositler içinde retinolun bir kısmı olduğu gibi ABCA1 tarafından HDL ile bağlanması sağlanarak portal dolaşıma salıverilir. Retinolun kalan kısmı hücrel retinol bağlayıcı protein 2 (CRBP2) ile bağlanır. Oluşan CRBP2-retinol bileşiği lesitin-retinol asetiltransferaz (LRAT) substratıdır. Oluşan retinol ester (RE) şilomikrona yerleşir ve böylece lenfatik dolaşıma geçer. Öte yandan, β -karoten (β C), Scavenger receptor- B1 (SR-B1) ile enterosite alınır. Burada β C oksijenaz (BCO1) ve retinal redüktaz (RR) ile retinole (ROH) dönüşür. Bu yoldan ortaya çıkan ROH, enterosit içine giren serbest ROH gibi esterifiye olur ve şilomikrona geçer. Karoten de (Car) SR-B1 ile enterositlere geçer. Fakat hiç değişmeden olduğu gibi şilomikrona geçer. SR-B1'nin yanı sıra, Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) ve Cluster of differentiation 36 (CD36) taşıyıcılar da β ve α -karoten, β -kriptoksantin, likopen, lipid ve lutein gibi molekülleri enterosit içine alırlar. Uzun zincirli yağ asitlerini endoplazmik retikulum ve oradan şilomikron-lenf tarafına yönlendirir.

NPC1L1, Niemann-Pick C1 (NPC1) proteinin homologudur. NPC1 özellikle üst kısım bağırsaklarda daha yoğun şekilde bulunur, lizozomdan endoplazmik retikuluma olan kolesterol trafiğini sağlar. Eksikliği nörodejenerasyon ve erken ölüm ile sonuçlanan lizozomal kolesterol birikimine neden olur. Ayrıca apikal tarafta bulunan ABCG5'yi lümen tarafına atar. Scavenger reseptör class B tip I (SR-BI) vitamin A'yı iki-yönlü (inflüks-dışarı akma) şekilde hücre için alır ve atar. İntestinal mukozada bulunan ve "Stimulated by Retinoic Acid 6" (STRA6) olarak adlandırılan protein, Retinol-Binding Protein (RBP) reseptörü olarak bağlı ve serbest retinolu hücre içine alır. STRA6, LRAT dahil diğer taşıyıcılar ile sinerjik şekilde retinolu taşır.

Retinol hücre içine alındıktan sonra Lesitin Retinol Asil Transferaz (LRAT) ve Acyl-CoA Acyl Transferaz (ARAT) ile esterifiye olur. LRAT ile esterifiye olan ROH şilomikrona geçerken, ARAT ile esterifiye olanın daha fazla depolandığı düşünülmektedir. STRA 6 ile LRAT arasında bir sinerjizma söz konusudur. Esterifiye vitamin, sitozolik retinol bağlayıcı protein, CRBP (II>I) ve yağ asitleri bağlayıcı proteinleri gibi, taşıyıcılar ile hücre içinde bazolateral taraftan dolaşıma klirensi için taşınır. Provitamin A olan karotenoidlerin %40'ı metabolize olmazken, bir kısmı sitoplazmik β -carotene-15,15'-monooxygenase (BCMO1) ile retinol'a, diğer kısmı ise mitokondriyal olan BCDO2 (β -carotene-9',10'-dioxygenase BCDO2) ile apokarotenoidlere dönüşür. Bir β C'den iki vitamin A, fakat bir α -karoten veya β -kriptoksantinden bir aktif vitamin A elde edilir.

Vitamin D (VitD): Bağırsaktan pasif ve taşıyıcı aracılığıyla emilir. Emilimi duodenumda kolondan fazladır. Uzunluk ve yüzey alanına bağlı total emilim jejunum ve ileumda daha fazladır (%75). Hidroksile olan D3 ana bileşikten daha fazla portal ve lenfatik dolaşıma geçer. Daha fazla polar olan 25-(OH)D3 (kalsifidiol) ve 1,25(OH)2D3 (kalsitriol) VitD'den daha fazla emilir ve enterohepatik döngüye girerler. Bu nedenle döngünün bozulması bu metabolitlerin feçesten klirensini artırır. Oleik asetil kökün eklenmesi total emilimi değiştirmezken, lenften olan emilimi artır. Ayrıca H^+ düzeyinin artışı da emilimi artırır. VitD emilimi safra tuzundan etkilenmez, fakat uzun zincirli ve doymamış yağ

asitleri ve Kolesteramin, β -sitosterol ve gastroektomi ile azaltır. Emilim lenf portal yollarda olur (~50%si şilomikronlarda bulunur).

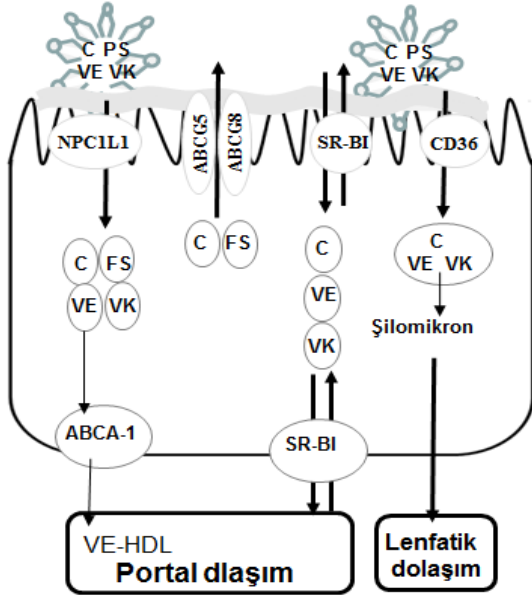
VitD özellikle Ca^{2+} ve fosfat emilimi ile ilişkilidir. $1,25(OH)2D3$, düşük/normal düzeyde olan Ca^{2+} 'un transsellüler emiliminde önemli rol oynar. Bağırsaklarda VitD reseptörüne (VDR) bağlanarak kalbindin D_{9K} ve buna bağlı TRPV6 reseptörünü aktive ederek Ca^{2+} 'un enterosit içine girmesini sağlar. Daha sonra Ca^{2+} buradan bazolateral tarafta bulunan ve $1,25(OH)2D3$ ile upregüle olan "intestinal plasma membrane ATPase (PMCA1b)" aracılığıyla dolaşıma geçer. Taşıyıcıların yaşlılıkta azalışı Ca^{2+} emilimini azaltır. Kırıkları önlemek için VitD tek başına yetersizdir, Ca^{2+} ile verilmelidir. Öte yandan düşük Ca^{2+} durumunda $1,25(OH)2D3$ Ca^{2+} emilimini artırır, fakat buna karşı serum düzeyini artırmak için kemik rezorpsiyonuna da yol açar, ve paratiroid artışında rezorpsiyonu daha da artırır. Bağırsak lümeninde yüksek düzeyde bulunduysa, Ca^{2+} paraselüler olarak pasif difüzyon ile emilir. Ca^{2+} ayrıca $1,25(OH)2D3$ 'den bağımsız olarak da emilir. Gebelikte östrojen TRPV6'yı indükler ve Ca^{2+} emilimini artırır.

Fosfatın emilimi Ca^{2+} dan farklı olarak pek fazla regüle edilmezken, fosfat tüketimine göre değişir: besinle yüksek fosfat tüketimi, emilimi artırır. Bu da emilimin pasif (yüksek düzeyde fosfat) difüzyon ile olduğunu göstermektedir. Fosfatın %70'ı ince bağırsaktan emilir. Fosfat düzeyi düşük olduğunda $1,25(OH)2D3$, VDR aracılığıyla apikal tarafta bulunan ve enterosit içine $3 Na^+ : 1$ fosfat taşıyan sodyuma dayalı NPT2b'yi artırarak fosfat emilimini artırır.

Vitamin E (VitE) ve vitamin K (VitK1:Filloquinon; VitK2:Menaquinones): Tokoferol ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) ve tokotrienol olarak farklı izoformları söz konusudur. İnsan tarafından üretilmez. Hücre içinde α -tokoferol transfer proteini (α -TTP) vitamin E'nin hücrel homeostazını ve depolanmasını sağlar. Bu nedenle vitamin eksikliği alınımın kesildikten hemen sonra değil bir süre geçtikten sonra kendini gösterir. VitK1 sebzelerden (%90) alınırken, VitK2 büyük oranda bağırsak mikroflorası tarafından üretilir. Emilimi safraya dayalıdır ve en fazla üst bağırsaklarda gerçekleşir. Vitamin K, kolesterol, sitosterol ve vitamin D apikal tarafta bulunan NPC1L1 ile enterosit içine alınır. Bazolateral taraftaki ABCA1 esterifiye edilen kolesterol ve lipoproteini hücreden salıverip apoA1 ile birleşmesini sağlayarak HDL sentezini artırır. Ayrıca ABCA1 VitE'yi de portal dolaşıma salıverir, hem yeni oluşan hem de matüre HDL ile birleşmesini artırır (Şekil 59). Ancak VitK'nın dolaşıma geçişi ile ilgili benzer mekanizmanın geçerli olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Probukol, ABCA1 ile olan VitE salıverilmesini inhibe eder.

Bir kısım Sitosterol ve kolesterol ABCG5/G8 ile lümeneye atılır. Kolesterol ile birlikte VitE ve VitK, SR-BI ile de enterositlere ve portal dolaşıma alınır. Ancak SR-BI iki yönlüdür. Substratlarını lümen tarafına da atar. SR-BI üyelerinden olan CD36, kolesterolün yanı sıra VitE ve VitK'yi şilomikronlara ve lenfatik dolaşıma atar. VitK'nın NPC1L1 ile taşınması fizyolojik durumda olduğu gibi klinikte de önemlidir. Kolesterol emilimini düşüren ezetimib NPC1L inhibitörü olarak VitK emilimini azaltır. Dolayısıyla varfarin gibi antikoagülanların etkisini artırır. Öte yandan, VitE antikoagülan etkiye sahip, VitK ile aynı taşıyıcıyı paylaşır. Bu nedenden, özellikle yüksek doz VitE tedavisinde ortaya çıkabilen kanama hem

kendi antikoagülan etkisi, hem de VitK emilim bozukluğuna bağlı olabilir ve bu durum söz konusu ise VitK desteği yararlı olur.



Şekil 59. İntestinal Vitamin E (VE) ve K (VK) emilimi. C: kolesterol, FS: fitosterol.

Suda çözünen vitaminler

Vitamin C (VitC): İnsanda L-gulonolakton oksidaz enzimi olmadığından bu vitamini ekzojenik olarak almak zorundadır. Besin kaynaklı VitC (askorbik asit) iki şekilde bulunur: indirgenmiş askorbik asit (AA) ve okside dehidro-L-askorbik asit (DHAA). AA sodyum dayalı VitC 1&2 taşıyıcı (SVCT) ile bağırsaktan emilir. SVCTler L-askorbik izomeri, Sodyumdan bağımsız GLUT1, GLUT 3 ve GLUT4 glukoz taşıyıcılar ile taşınır (GLUT2, GLUT5 veya SGLT-1:sodyum/glukoz kotransporter-1 bu işlemede rol oynamazlar). Ayrıca bu taşıma molekülleri VitC ihtiyacına göre adaptif değişiklik gösterirler: AA suplementasyonunda taşıyıcılar downregüle olur, AA emilimi azalır (bunun tersi de geçerlidir).

Tiamin (VitB1): Adaptiftir (vitamin düzeyine göre değişir). Yaş ilerledikçe azalır. Emilimi villusların ucunda kripten daha fazladır. Mikroflora tarafından üretilen tiaminin %50'si serbest olur ve emilir. Besinlerde fosfat şeklinde bulunan tiamin-fosfat bağırsaklarda fosfataz ile serbestleşir. Sodyumdan bağımsız, pH dayalı iki taşıyıcı bilinmektedir: THTR1>2. Her iki taşıyıcı luminal tarafta bulunurken, THTR1 ayrıca bazal tarafta da vardır. THTR'lerde bulunan negatif şarjlı glutamatın pozitif şarjlı olan tiaminin taşınmasında rolü vardır. Kronik alkol tiamin emilimini azaltarak eksikliğine yol açar. Özellikle THTR1 sentezi mRNA düzeyinde inhibe olur. Alkol ayrıca kolonda mikroflora tarafından üretilen tiaminin de emilimini azaltır. Gram negatif enteroinfeksiyon (*E. Koli*), THTR1&2 kısa vadeli (taşıyıcı aktivitesinin ve ekspresyonunun inhibisyonu) ve uzun vadeli (transkripsiyon düzeyinde inhibisyon) şekilde tiaminin emilimini inhibe eder.

Riboflavin (RF-vitamin B2): Besin ile alınan ve serbestleşen RF ile kalın bağırsaklarda mikroflora tarafından üretilen RF'nin büyük kısmı serbest RF şeklindedir. Bağırsaklarda iki taşıyıcı bulunur, RFT 1&2 (RF2>RF1). RFT3 ise daha fazla beyine özgündür. Ca^{2+} /CaM ile regüle olur. Yaş ilerledikçe bu taşıyıcıların V_{max} değeri azalır ve K_m değeri artar (sayı/aktivite ve afinite azalışı). RF emilimi, endojen etkenler ve amilorid (Na^+ /H^+ pompa inhibitörü) ve klorpromazin (RF ile yapısal benzerlik) gibi bazı ilaçlarla inhibe olur.

Niasin (VitB3): Besinle alınan ve triptofandan üretilen endojen niasin olarak iki şekilde bulunur. Mikroorganizmalarda hücre içinde tutulduğundan dolayı, mikroflora tarafından üretilen niasinden yararlanılmaz. Pasif difüzyon ve asidik pH dayalı- Na^+ -bağımsız taşıyıcı aracılığı ile emilir. Hücre içi protein-tirozin kinaz yoluyla niasinin alınımında yer alır. Yüksek dozlarda verildiğinde sodyum-eşleşmiş monokarboksilat taşıyıcısı olan SLC5A8 de devreye girer.

Pantotenik asit (VitB5): Koenzim-A'nın bir bileşeni olarak ve asil protein taşıyıcıda fosfopantetein şeklinde bulunur. Besinlerden temin edilir. Emilmesi için serbestleşmesi gerekir. Bağırsak lumeninde asetil-CoA önce defosfo-CoA, fosfopantetein ve sonra pantoteine dönüşür. Bağırsaklarda bol şekilde bulunan pantoteinaz pantoteini pantotenik asit'e dönüştürür. Düşük konsantrasyonda pasif difüzyon ile taşınırken, yüksek konsantrasyonda aktif taşıyıcı ile taşınır. Serbest pantotenik asit sodyum-dayalı-multivitamin taşıyıcısı (SMVT) ile enterositlere alınır. Bu taşıyıcı aynı anda pantotenat (vitamin B5) ve lipoatı da taşıdığı için SMVT adı almıştır. Fakat bazolateral taraftan nasıl geçtiği bilinmemektedir. Emilimi ince bağırsak boyunca olsa da SMVT en fazla jejunumda bulunur. Alkol şekli olan pantotenol, pantotenik asit şekilden daha hızlı emilir. Plazmada serbest asit şeklinde bulunur. Kırmızı kan hücrelerine pasif difüzyon ile taşınır. Pantotenik asit koroid pleksusa pasif difüzyon ile geçer.

Piridoksin (VitB6): Piridoksal ve piridoksamin ile birlikte vitamin B6 olarak bilinir. Besinlerde serbest ve fosforile şekilde bulunur. Kalın bağırsaklarda etkin şekilde üretilir ve emilir. Serbest şekli bağırsaklarda (ince barsaklar dahil) asidik pH-dayalı (Na^+ -değil) taşıyıcılarla emilir. PKA-sAMP piridoksin emilim mekanizmasının V_{max} (aktivite) değerini azaltır, fakat K_m (afinite) değerini etkilemez.

Çoğu metabolik yollarda kofaktördür. Diabet, çölyak hastalığında ve otozomal-resesif piridoksin-nöbetlerinde hücreye geçişi bozulur. Ayrıca alkolizm, izoniazid ve penisillamin vitamin B6 eksikliğine neden olur.

Biotin (VitB7): Negatif şarjlıdır. Besin kaynaklıdır. Ayrıca kalın bağırsaklarda peptidazlar protein-bağlı biyotini serbestleştirir. İnce ve kalın bağırsaklarda sodyuma dayalı taşıyıcı-aracılığıyla hücre içine

alınır. SMVT yalnız lumene taraf fırçamsı-kenarlı membran (BBM) veziküllerde bulunur. Kana geçişi bazolateral tarafta bulunan ve sodyumdan bağımsız taşıyıcılar aracılığıyla gerçekleşir.

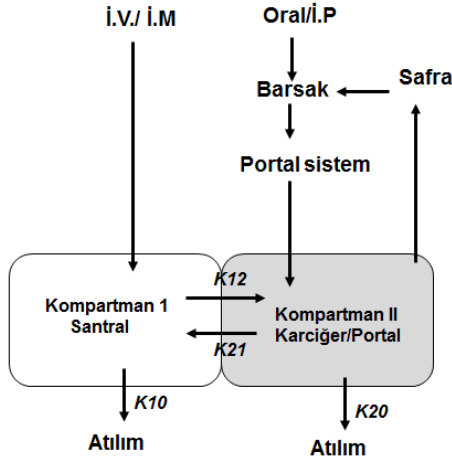
İnozitol (VitB8): Myoinozitol: karbosiklik şekerdir. Endojenik olarak üretilse de (böbrek, beyin, vs.) ekzojenik olarak da yüksek dozda verilir (2-18 g/gün). İnce bağırsaktan emilir. Önce fosfatidilinozitol, sonra fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat'a dönüşür. Emilimi D-chiro-inozitol (DCI) ve glukoz taşıyıcı inhibitörü ile inhibe olur. Bağırsaklarda bakteriyel flora ve pankreatik fosfolipaz-A tarafından hidrolize olur. Ortaya çıkan lizo-fosfatidil-inozitol enterositlere girer, burada re-asetile olur veya daha da hidrolize olur ve gliserilfosforilinozitol'a dönüşür. İnozitolun fosfatlı bileşikleri inozitol fosfat ve altılı fosfat yapısı, Phytic asit, şeklinde bulunur. Phytic asit negatif şarjlıdır. Çinko, magnezyum, nikel, potasyum, demir ve bakır ile kilitlenir ve emilimlerini özellikle yüksek miktarda bulunduysa azaltır. Ancak, bağırsaklardan emilir ve idrardan atılır. Kalsiyum ile birleşir, çözünmez bileşiklere yol açar. Phytic asit kalsiyum okzalat taşı inhibitörüdür.

Folat: doğal ve sentetik okside Folik asit (VitB9): Proteine bağlı olduğundan midede özellikle gastrik enzimlerle serbestleşmesi emilimde önemlidir. Emilim en çok ince bağırsakların üst 1/3'nde gerçekleşir. İnce (besinle alınan) ve kalın (mikroflora tarafından üretilen) bağırsaklarda sodyumdan bağımsız-pH dayalı iki taşıyıcı ile emilir: Redükte folat taşıyıcısı (RFC) ve proton-eşleşmiş folat taşıyıcısı (PCFT). Her iki taşıyıcı apikal tarafta yerleşmiştir. RFC nötr (daha az asidik) pH'da aktiftir. Bu nedenle ince bağırsağın alt kısmında aktiftir. PCFT ise daha asidik ortamda aktiftir. Folat^{-H⁺} simport şeklinde hücre içine alır ve proton hareketinden üretilen enerjiyi kullanır. Bazal tarafta bulunan MDR, folatı dolaşım tarafına taşır. Fizyolojik/hastalık öneminin yanı sıra folat emilim bozukluğu alkolizmde de önemlidir. Burada hem besinlerden alınan folat poliglutamat'ın sindirimi, hem de RFC/PCFT azalışına bağlı folat emilimi azalır. Anormal gastrik ve jejunal işlev folat emilimini olumsuz etkiler.

Kobolamin (VitB12): Folat gibi bağlı olduğu proteinden emilim için serbestleşmesi gerekir. Glikoprotein (Castle gastrik intrinsik faktör) taşıyıcısı ile ileuma taşınır, ileal mukozada bulunan fırçamsı villuslarda kalsiyum ve alkalın pH varlığında bağlanır ve emilir. Anormal gastrik veya ileal işlev VitB12 emilimini azaltır. Adenin (B4), PABA (B10) ve Salisilik asit (B11)'in vitamin olup olmadıkları tartışılır. Emilimleri ile ilgili yeterince bilgi yoktur.

İlk-geçiş: İlaç oral verildiğinde bağırsaktan emilir, portal dolaşıma geçer ve oradan da, genel dolaşıma varmadan önce karaciğere uğrar (Şekil 60). Bazı ilaçların hepatik metabolizması ve klirensi yüksek olur (guanetidin, hidralazin, izoproterenol, lidokain, nitrogliserin, nalokson, propranolol, mepiridin, verapamil, imipramin, petidin, asetil salisilat, alprenolol, aldosteron, nortriptilin, morfin, propoksifen, rezepin, verapamil, hidralazin, pentazosin, kortizon, oksifenbutazon, dopamin, triptofan, gliseril trinitrat, klorpromazin, nalokson, metildopa, enkainid ve debrisoquin). Bu ilaçların büyük bir bölümü

bağırsaktan emilimi düşük veya genel dolaşıma ulaşmadan önce karaciğerde metabolize olur (hepatik klirens). Buna 'ilk geçiş etkisi' adı verilir ve biyoyararlanımın azalmasına neden olur. Örneğin imipramin 'in bağırsaktan emilimi yüksek olmasına rağmen oral dozun yalnız %30-80'i sistemik dolaşıma girer.



Şekil 60. İlk geçiş kinetik modeli ve enterohepatik döngüsü.

İlk geçişin diğer nedeni bağırsaklarda olan metabolizmadır. Bağırsaklarda Faz I metabolizma kısıtlı sayıda ilaçlar için geçerlidir. Çeşitli CYP450 ve MAO enzimlerinin yanı sıra oksidatif deaminasyon (tiramin) ve ester hidrolizi (pivampisilin ve aspirin) rol oynar. Ayrıca gastrointestinal sistem mukozası da bazı ilaçları metabolize eder (izoprenalin, dopamin, L-DOPA, klorpromazin, felodipin) ve portal kana ulaşmadan önce ilacın bir bölümü metabolize olur. Öte yandan Faz II metabolizma daha önemlidir. Glukuronidasyon, bağırsakta gerçekleşen az sayıda ilaç metabolizmasını sağlarken, daha çok sayıda ilaçların metabolizması sülfat konjugasyonu (isoprenalin, isoetharine, rimiterol ve steroid hormonları) ve N-asetilasyon (hidralazin, isoniazid, p-aminosalisilik asit) ile olur.

İlacın verilmiş yolu ilk geçiş etkisini değiştirir. Oral verildiğinde lidokain'in metabolit oranı ana maddeye göre daha büyüktür fakat i.v. dozda metabolit oranı %15-20 olur. İ.V. salbutamolda, dmetabolit: ana ilacın metabolite oranı (monoetil glisin Xilidid, MEGX) 2:1 iken, oral dozda bu oran 1:2 olur. Oral propranolol, büyük oranda farmakolojik olarak aktif olan metaboliti 4-hidroksi propranolola dönüşür, fakat i.v. verildiğinde bu metabolitin oranı çok az olur. Çünkü oral dozda propranololun ilk geçişi yüksek olur ve ana metabolizma yolağı satüre olur, kalan fraksiyon ise hidroksilasyon ile metabolize olur. Öte yandan, lenfatik emilim karaciğeri baypas ederek ilk geçişi azaltır.

İki kompartman modelinde verilmiş yolu ne olursa olsun verilen ilacın direkt olarak santral kompartmana girdiği varsayılır. İlk geçişe uğrayan ilaçlar için bu varsayım geçersizdir ve alternatif bir model gerekmektedir. Bu alternatif modelde atılma yalnız santral kompartmandan değildir. İlacın en az bir bölümü santral kompartman dışı başka bir kompartmandan klirensi ve ilacın direkt olarak bu

kompartmenta verilebilir olması şarttır (oral yol için hepatik portal sistem). Bu modelde emilimin tam olduğu varsayılır ve;

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}} = \frac{K_{21}}{K_{21}+K_{20}} \text{ ve } \frac{AUC_{p.o.} \times Doz_{i.v.}}{AUC_{i.v.} \times Doz_{p.o.}}$$

AUC_{p.o.}, AUC_{i.v.}'den büyük olur. Bunun önemli olup olmadığı K₂₁ ve K₂₀'nin büyüklüğüne bağlıdır. Eğer K₂₁ >> K₂₀ ise; ilk geçiş yok anlamına gelir. Eğer K₂₁ << K₂₀ ise ilacın tümünün sistemik dolaşıma ulaşmadan önce karaciğerden metabolize olduğu anlamına gelir. Öte yandan K₂₁ ≈ K₂₀ durumunda ilk geçiş orta derecede olur. Atılma karaciğerden olduğunda F = 1-hepatik çıkarma oranı (ER), ve ER = (C_a - C_v)/ C_a olur.

İlk geçiş K_{LH} 'den önemli ölçüde etkilenir. Bir ilacın hepatik klirensi, hepatik kan akımına ne kadar yakın ise ilk geçiş etkisi o kadar büyüktür. İlk geçiş oranına bağlı olarak aynı klinik etkiyi elde etmek için oral doz i.v. doza orantılı olarak büyük olmalıdır.

İlk-geçişin klinik önemi:

1. Biyoyararlanımın azalması nedeniyle doz artırılır veya ilaç başka bir yolla verilir: Rektal, bukkal, dil altı, aerosol veya transdermal.
2. İlk geçişe uğrayan ilaçlarda metabolizma bireyler arası farklar gösterir. Bu değişikliklerin nedeni:
 - a. Genetik: Hidralazin'in biyoyararlanımı yavaş asetilleyicilerde hızlı asetilleyicilere göre iki kat fazladır. Metoprolol ve enkainid metabolizması genetik polimorfizm gösterir.
 - b. Enzim indüksiyon/inhibisyonu biyoyararlanımı etkiler: Fenobarbital, i.v. verilen alprenolol'un klirensini değiştirmezken, oral dozun biyoyararlanımını %28'den %7'ye azaltır.
 - c. Besin maddeleri: Yemek, hepatik kan akımını artırarak bazı ilaçların hepatik klirensini azaltır ve biyoyararlanımını artırır (propranolol, antipirool, hidralazin).
 - d. Bazı ilaçlar hepatik kan akımını değiştirirler: Hidralazin propranololun atılma yarı ömrünü değiştirmeden biyoyararlanımını 1/3 oranında artırır.
 - e. Bazı ilaçlar (propranolol, hidralazin, 5-fluorourasil) non-lineer ilk geçiş kinetiği gösterir. Bu durumda doz artışı orantısız olarak biyoyararlanımı artırır. Diğer ilaçlar zamana bağlı non-lineerite gösterirler. Bu ilaçların oral dozlarının tekrarlanmasıyla biyoyararlanımları artar (propranolol, verapamil, dekstropropoksifen) fakat aynı olay tekrarlanan i.v. dozlar için geçerli değildir. Bu sonuç tekrarlanan dozlamalarla oluşan yüksek plazma konsantrasyonlarına bağlı metabolizma yollarının doymasına bağlıdır.

İntramusküler (i.m.) emilim kinetiği: Oral yolda olduğu gibi i.m. verildikten sonra Cp-zaman eğrisi önce bir yükseliş (emilimi yansıtır) daha sonra bir düşüş (atılmayı yansıtır) gösterir. İlaç kinetiği 1. derece ise, emilim sabit oranda gerçekleşmez. Oral emilimdeki kinetik etkenler burada da geçerlidir.

$$C = C_0 (e^{-k_{et}} - e^{-k_{at}})$$

ke ve ka sırasıyla 1. derece atılma ve emilim sabitesidir.

İlacın yarı ömrü kısa olduğunda plazma düzeyindeki azalma emilim yarı ömrü ile saptanır. Bu durumda emilim kinetik değişikliği, ilaç atılma oran değişikliğine yol açar. Buna **Flip-Flop** adı verilir. Emilim devam ettikçe, emilim bölgesindeki ilaç azalır, ve emilim bölgesinde ilaç bitince emilim oranı sıfır derece kinetiğe yaklaşır.

$$\frac{dD_B}{dt} = (k_a \times D_a) - (k_e \times D_B)$$

Ka: 1. derece emilim oran sabitesi; ke: 1. derece atılma oran sabitesi; DB: Vücuttaki ilaç miktarı veya verilen doz; Da: Emilim bölgesindeki ilaç miktarı. t = 0 → t = t'ye entegre edilirse:

$$C_p = \frac{(K_a \times F \times D_B)}{V_d \times (K_a - K_e)} \times (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

Bu denklemin her iki tarafının logaritması alınırsa:

$$\log C_p = \log \frac{(K_a \times F \times D_B)}{V_d \times (K_a - K_e)} - \frac{K_e t}{2.303}$$

Örnek: Aşağıdaki kinetik parametreler sahip olan ilaçtan 100 mg i.m. injekte edildikten 8 saat sonra Cp değeri ne kadar olacaktır? (Ka=1.25 saat⁻¹, t1/2= 4 saat, Vd=20 L, F=%78).

$$C_p = \frac{(1.25 \times 0.78 \times 100)}{20 \times (1.25 - 0.17)} \times (e^{-0.17 \times 8} - e^{-1.25 \times 8}) = 1.4 \text{ mg/L}$$

Enteral yolda olduğu gibi t=0 durumunda Cp=0 olur çünkü hala ilaç emilmemiş olur. C_{max} sırasında emilim=atılma. Ancak C_{max} durumuna gelmeden önce Ka>>Ke, fakat C_{max} durumundan sonra Ke>>Ka olur ve daha sonra emilim bölgesindeki miktar giderek azalır, sıfıra yaklaşır, ve i.v. verilisin tersine sürgit ∞ durumu söz konusu olmaz. Bu durumda Cp-zaman eğrisinde ve emilim sona ermiş olduğunda Cp-zaman ilişkisine emilim sonrası faz adı verilir. Bu fazda konsantrasyon 1. derece şeklinde azalır.

İ.M. verilişte ilacın emilimi kanlanma, iyonizasyon derecesi ve yağda çözünürlük gibi çeşitli etkenlere bağlı olarak değişebilir:

1. Yağda çözünürlük: Yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçların emilimi, az çözünen ilaçlara göre, daha fazladır. Ayrıca suda çözünen ve moleküler ağırlıkları küçük olan ilaçların emilimi yüksektir.
2. Kan akımı: Kan akımı artışı emilimi artırır (masaj ve egzersiz ilacın verildiği bölgede yayılmasını sağlayarak emilimi artırır). Basınçlı verilen ve hızla yayılan i.m. injeksiyonda, ilacın emilimi artar. Akımı azaltan durumlar (şok ve kalp yetmezliği) emilimi azaltırlar.
3. Kas tipi: Kan akımı farklı kaslarda değişir: Deltoid kasta akım daha hızlı ve emilim gluteus kasına göre %20 daha hızlıdır. Kadınlarda erkeklere göre akım daha yavaş olduğundan ve yüksek yağ oranına bağlı olarak emilim daha düşüktür.
4. İlacın fizikokimyasal özelliği: Fenitoin, diazepam, digoksin gibi ilaçlar kristalize olur. Dolayısıyla oral veriliş daha etkilidir. Gliserin ve protein viskoziteyi artırır ve emilimi azaltır (hidroksi progesteron). Yağ ester preparatları da emilimi azaltır (fenilefrin dekanat). Çökmüş olan ilaç şekillerinin emilimi az ve düzensiz olur.
5. Yüzey alanı: Basınç ve ovalama ilacı yayılabilirliğini ve emilimini artırır.

İ.M. yol bazı ilaçlar ve durumlar için tercih edilirken dezavantaj ve komplikasyonları da vardır:

- a. Ağrı: 4 ml'den fazla bir hacim, varış noktası ve ağrıya neden olur. Yüksek pH'lı preparatlar ağrıya neden olur (fenitoin pH = 10.5).
- b. Siyatik palsy: Üst dışarı kuadrana veriliş ile önlenir.
- c. Steril apse: Digoksin, paraldehit ve bazı başka ilaçlarla görülür.
- d. İntramusküler injeksiyon bazı enzimatik parametreleri değiştirebilir: Kreatin fosfokinazı artırır.
- e. İ.M. yol, toksik ilaçlarda i.v. yoldan daha tehlikelidir, çünkü i.v. verilişte toksisite görüldüyse yavaşça verilen i.v. injeksiyon durdurulabilir. Ancak i.m. verilişte, ilaç verildikten belli bir süre sonra toksik belirtiler ortaya çıkar.
- f. İnfüzyon süresi (T) göze alınırsa:

$$C_{max} = K_0[1 - e^{-KT}] / K.V$$

Zaman içinde azalan ilaç yoğunluğu (C):

$$C = C_{max} \cdot e^{-Kt}; \text{ veya } \log C = \log C_{max} - (Kt' / 2.303); t' = t - T$$

İntravenöz (i.v.) ilaç veriliş kinetiği: İ.V. veriliş bitişinde maksimum Cp elde edilir. Daha sonra ekstraselüler kompartmana dağılım başlar ve “dağılım evresi” başlar. Daha sonra Cp düşüş gösterir ve “denklik evresi” başlar. Bu evrede plazma ve doku yoğunluğu arasında denge sağlanır ve her iki kompartman paralel bir değişiklik gösterir. Dağılım derecesi doz miktarı ve sıklığını etkiler. Bazı ilaçlar örneğin lidokain için dağılım 30 dakikadır. Lidokain'in yükleme dozu verildikten sonra hızlı dağılımı başlar ve Cp düşer. Dolayısıyla yüksek “yükleme” dozu verilir ve daha sonra terapötik yoğunluğu sağlamak için gerekli dozlar verilir. Fakat bu biçim veriliş yöntemi bazı ilaçlarda toksisiteye neden olur: Fenitoin kardiyovasküler şoka neden olur. Veriliş yoluna göre ilacın biyoyararlanımı değişir, çünkü i.v. yolla verilen ilacın direkt olarak dolaşıma girmesine karşın, diğer yollarla verilen ilacın dolaşıma erişimini çeşitli etkenler değiştirir.

Avantajları: Hızlı etki, yüksek biyoyararlanım ve ilk geçiş olmaz. Kanamisin ve azot mustard gibi oral emilimi düşük olan ilaçlar için uygulanır (venden sızıntı olmamak kaydıyla). İ.V verilişin kontrolü (toksisite) ve titrasyonu (terapötik düzey) kolaydır.

Dezavantajları: Verilen ilaç geri alınmaz (oral yolda kusma veya lavaj yapılır). Hızlı verildiğinde yüksek Cp oluşur ve bu bazı ilaçlarda toksisiteye yol açabilir. Emboli, sepsis, tromboz ve sızıntı olduğunda lokal nekroza neden olur (doksurobisin, vinkristin). Artere verildiğinde spazm ve periferik kangrene neden olur.

Deri altı (subkutan s.c.) emilim: İ.M. verilişte emilimi değiştiren etkenler burada da emilimi değiştirir. Deri kan akımı, kas kan akımından daha yavaştır ve emilim de yavaş olur. Bacakta s.c. emilim eksersiz

ile artırılır. Emilim; bacak derisi > kol > karın şeklindedir. Emilim vazokonstriksiyon ile azalır (soğutma, turnike, adrenal hormon). Ovma, sıcak tutmak, vazodilatörler emilimi artırır. Ayrıca hyaluronidaz enzimi bağ dokuların matriksindeki hyaluronik asiti kırarak ilacın yayılması ve emilimini artırır. Soğuk uygulanması, sigara, vazokonstriktörler ve yağlı preparatlar emilimi azaltır. Bu amaçla deri altı pellet eklenebilir: Pellet preparatlarda, preparatın şekli farklı emilim oranına neden olur. Sikke şeklindeki preparatların emilimi sıfır-derece kinetiğe göre olur çünkü disk eridikçe inceleşir fakat yüzey alanı değişmez. Silindir veya kürevi yuvarlak preparatların farklı emilim şekli vardır. Kürevi preparatların düşük “yüzey alanı / hacim oranı” vardır. Öte yandan emilim oranı kürenin çapına göre değişir.

İnsülin s.c. verilen ilaçların en önemli örneğidir. Sulu solüsyon içinde insülin, ZnCl ile zayıfça çözünen bileşik oluşturur. pH'ye göre, amorf veya sert kristal olarak çöker. Ani (Prompt) - Zn⁺⁺ süspansiyonu olan semilente insülin küçük amorföz Zn⁺⁺-insülin partikül içeren bir bileşiktir. Bu ilaç şekli hızla emilir ve etki süresi 12-16 saattir. Zn⁺⁺ süspansiyonu (uzatılmış ultralente insülin, 30 µm çapındaki orta çapta partiküller içerir) etki süresi 36 saattir. İnsülin-Zn⁺⁺ süspansiyonu (lente insülin) 7 bölüm kristalize ve 3 bölüm amorföz insülin-Zn⁺⁺-içeren bir karışımdır. Bu formun etki süresi 24-28 saattir.

i.v., s.c., i.m. ve p.o. verilişlerin bazı kinetik özellikleri Tablo 36'da verilmiştir.

Tablo 36. İlaç veriliş yollarının genel niteliği.

Yol	Emilim şekli	Avantaj	Dezavantaj
İ.V.	Hemen	-Acil durumlarda yararlı -Doz titrasyonu mümkün -Yüksek moleküler ağırlıklı protein, peptid ve ilaçlar için kullanılır -Yüksek hacim gerektiren durumlar için uygulanır -İrrite ediciler seyreltikten sonra verilebilir	-Ters etki riski -Yavaş injeksiyon hızı -Yağlı veya çözünmeyen ilaçlar için uygun değil
S.C.	Hemen (aköz solüsyonlar) Yavaş ve kontrollü salınım ve emilim uygulanabilir	-Çözülmeyen ilaçlar (yağlı) ve implantasyon	-Yüksek hacim için uygun değil -Tahriş, ağrı ve nekroz olasılığı
İ.M.	Hemen (s.c. gibi)	-Orta hacim, yağlı, bazı tahriş ediciler için uygulanabilir	-Antikoagulanlar için kullanılamaz -Bazı laboratuvar sonuçlarını etkileyebilir (CK)
P.O.	Değişik ve çeşitli etkenler ile değişir	-En uygun, güvenilir ve ekonomik	-Hasta uyumu gerektirir. -BY de, çözünürlüğü düşük, emilimi yavaş, stabil olmayan ve ilk geçişe maruz olanlar için uygun değil

Deriden (dermal, perkütan) ilaç emilimi: Dermal ilaç uygulama topikal, intradermik veya hipodermik veriliş ile lokal ve sistemik etki elde etmek için yapılır. Dermal veriliş klinik uygulamada (toksikoloji dahil) giderek önem kazanmaktadır. Dermal yol ayrıca yalnız ilaç veriliş için değil sıvı/elektrolit çıkarmakta da önemlidir. Elektriksel yöntemlerle glukoz ve hücreler arası sıvı alımı buna bir örnektir. Emilim, deri ve ilaç özelliklerine göre iki etkene dayalı gerçekleşir.

Derinin yapısal özelliği. Erişkin bir insanın derisi 1-2 m² yüzey alanı ve 2-3 mm kalınlığı olan bir bariyerdir. İlacın emilmesi için deride üç tabakayı geçmesi/erişmesi gerekmektedir: epidermis, dermis ve hipodermis. Epidermis (Stratum korneum : SK) 100 µm kalınlığında, 2 kısımdan oluşur: dış 10-40 µm keratinize kurudur, iç kısmı ise 50-100 µm kalınlığındadır. SK epiderminin yüzeyini oluşturur ve emilimi engeller, %40 protein, paralel keratin tabakaları arasında trigliserid, yağ asitleri, kolesterol ve fosfolipitten oluşan %15-20 yağ (tuğla-harç yapısına benzetilir) ve %20 sudan oluşur. Hücreler arası alan seramid (%50), kolesterol (%35) ve yağ asidinden (%15) oluşur. Metabolik enzim ve bazal germinatif hücreler içerir. Günde bir hücre tabakası üretir. Böylece SK 2-3 haftada bir yenilenmiş olur. İlaçlar, kornifiye hücrelerden değil paraselüler olarak bu tabakayı geçerek dermise ulaşırlar. Seramidler tabakasal özelliklere sahiptir. Yağ asitleri ise genelde satüre ve >18 karbondan oluşur ve bütünlüğü sağlarlar. Hidrofilik ilaçlar fosfat tarafı ile, lipofilikler ise yağ asil kuyruk tarafı ile birleşerek emilir. Dermis 500-3000 µm kalınlığında, kollajenli hidroz tabakadır. Ter bezleri ve saç follükülleri içerir. Ancak bunlar deri yüzeyinin %1'ni oluşturdukları için emilimde pek fazla katkıda bulunmazlar (kafa derisi. Koltuk altı, skrotal, perianal gibi kısımlar hariç).

Hipodermis (deri altı): yağ tabakasından oluşur ve aslında deriden ayrıdır.

Buna göre ilacın emilmesi için önce SK aşır, 3 mm gibi bir mesafeyi geçmesi gerekmektedir. Derinin kalınlığından başka geçirgenliği ve özelliği ilaç difüzyon oranını saptar. Lipofilik ve suda çözülen ilaç Fick's prensipine göre deriden emilir.

$$K_p (\text{cm. saat}^{-1}) = \frac{\text{Partisyon katsayısı} \times \text{Difüzyon katsayısı} (\text{cm}^2. \text{saat}^{-1})}{\text{Kalınlık veya mesafe} (\text{cm})}$$

$$\text{Emilimde olacak gecikme} = \frac{(\text{Mesafe})^2}{6 \times \text{Difüzyon katsayısı}}$$

Emilim (mg.cm⁻².saat⁻¹)= permabilite katsayısı, K_p x C_v (mg/cm³). C_v: taşıyıcı içindeki ilaç yoğunluğu. Zaman ünitesi saat, dakika ve saniye olabilir; Permabilite: hız ünitesi mesafe/zaman; Difüzyon: zaman diliminde alana düşen ve emilen (geçen) molekül sayısıdır (cm²/saat); Partisyon katsayısı cildin (veya herhangi bir zarın) iki tarafındaki konsantrasyon oranı olduğunda ünitesizdir. Genelde oktanol: su oranının logaritmesi olarak alınır. -Log h hidrofilisiteyi (bleomisin, insülin, kürar, mannitol, metotreksat), log 0 hem hidrofilisite ve hem lipofilisiteyi (etanol,metronidazol, prokarbazin) ve yüksek log P lipofilisiteyi gösterir (estradiol, karmustin-i.v., lomustin-p.o.). Log partisyon, log permabilite ile ilişkilendirildiğinde lineer çizgi elde edilir (Partisyon arttıkça permabilite artar). Ancak, bu ilişki doksorubisin, oktereotid, siklosporin gibi P-gp substratı olan ilaçlar için geçersizdir.

SK antimikrobiyal madde ve asidik ortam üreterek deri bütünlüğünü sağlar ve permabiliteyi kontrol eder. Asiditeyi Na^+/H^+ pompası, histidinin urokanik asit'e deaminasyonu ve fosfolipidlerin yağ asitlerine hidrolize ederek sağlar. Derinin her 6.5 cm^2 sinde ortalama 650 ter bezi bulunur fakat ter bezi ve duktusların emilime olan katkıları azdır (%0.04), Ayrıca kıl folliküllerin katkısı görece olarak daha da fazla olmasına rağmen toplam emilime olan katkısı sadece %0.2 civarındadır.

Emilimi saptayan ikinci etken ilaç özelliği, preparat, kullanılan çözücü ve uygulama şekli ile ilgilidir. İlaçların stratum korneumu kolayca geçmeleri için moleküler ağırlıkları 1000 Da dan fazla olmamalıdır ve tercihen $> 500 \text{ Da}$, erime noktası $>200 \text{ }^\circ\text{C}$, hiç veya az polar kökler içermelidir, yarı ömrü 6-8 saat civarında olmalı (çünkü dermal yol i.,v. damlatmaya benzer) ve molekül çapı $>10 \text{ nm}$ den fazla olmamalıdır. Lipofilikler (Yağ/su katsayısı değeri 1-3) interkornifiye lipid ortam ile iyice karıştırıldığından iyice emilir. İlaçlar ne şekilde olursa olsun deri üzerine bırakıldığı zaman az oranda emilir (%10 gibi düşük oranda). Aksi takdirde emilim hızlandırıcı hidrasyon, ısı uygulanır. Ovalama ile emilirler aksi takdirde deri üzerinde birikirler. İlaç yağ su içinde ise su buharlaşır ve oranı yağa göre düşer "revers faz" oluşur ve emilmez.

Jel şeklindeki preparatlar (klonidin, testosteron, oksibutin, estradiol), merhem (nitrogliserin) ve sprey (estradiol) gibi salınımı uzatılmış preparatlarda dermal yolla uygulanabilir. İlaç çözünürlüğü ve yoğunluğu (Cv) ve çözücünden SK'ya olan geçişi (partisyonu, Km) emilimi artırır. Propilenglikol gibi çözücüler emilimi arttırırlar. Genelde Cv arttıkça emilim artışı prensipi tüm ilaçlar için geçerli değildir. Hidrokortizon %1 ve %2.5 formunun emilimi aynıdır.

Dermal emilimi değiştiren etkenler: İlaç ve deri yapısının özelliklerinden etkilenir. Emilim diğer yollarda olduğu gibi iyonizasyon derecesi ve lipofilisiteden etkilenir. Ancak ilaçlar ile ilgili emilimi saptayan en önemli etken lipofilisitedir. Moleküler ağırlığı genelde >500 dalton üzeri olan ilaçlarda emilimi fazla etkilemez. Lipofilikler intersellülerden daha fazla emilirken, hidrofilikler paraselüler olarak emilir. Epidermis: dermis arasında kapillere geçerek sistemik dolaşıma erişir. Buhar basıncı yüksek olanlar daha hızlı buharlaşır ve deriden kaybolma hızlanır ve emilim azalır.

Derinin durumu: SK'da çatlak olup olmadığı: Hidrokortizon stratum korneuma telefon ile uygulandığında emilimi %1-2'den %78-90'a arttırır. Örtme hem buharlaşmayı önler hem de epidermin hidrasyonunu arttırır ve böylece emilimi artırır. İlaçların dermal olarak tutulmaları ve/veya metabolize edilmeleri dolaşıma olacak geçişlerini azaltır (dermal ilk geçiş). Dermal ilk geçiş hepatic ilk geçişin %10'u kadardır. İlk geçişe yol açan etkenlerden Dermal bağlanma : İlaçlar daha fazla keratin'e bağlanarak epidermiste tutulur. Bağlanmayı değiştiren en önemli etken lipofilisitedir (Tablo 37). Ayrıca aynı gruba ait ilaçlar da farklı bağlanma derecesine sahip olabilir: Flukonazol>itronazol>griseofulvin; Pimekrolimus>takrolimus.

Dermal metabolizma hepatic olana göre küçük görülse de bazı enzimler dermal olarak belirgin derecede aktivite gösterirler: aromatik hidrokarbon hidroksilaz (AHH), 7-etoksikumarin dietilaz, anilin

hidroksilaz ve NADP-sitokrom c redüktaz gibi. Deri dokusunda ayrıca çeşitli hidrolitik, deaminasyon, dealkilasyon ve sülfat konjugasyon enzimleri de bulunur.

Tablo 37. Bazı ilaçların fizikokimyasal ve epidermise bağlanma özellikleri.

İlaç*	pKa	İyonizasyon % (pH=7)	O/W Kp	Epidermis Bağlanma %	Bağlı/serbest
Diazepam	3.31	0.02	720	93.73± 0.97	18.56
Fenitoin	8.33	4.46	289	90.43 0.72	10.66
Fentobarbital	7.3	33.38	21.0	62.27 1.19	1.67
Klonidin	8.25	94.67	3	68.46 2.8	2.25
İmipramin	9.40	99.6	146	94.52 0.44	18.45
İzotretinon	3.8	99.73	631.7	99.51 0.05	225.52
Ketokonazol	2.9;6.51	24.44	5310.5	98.24 0.27	64.29
Propranolol	9.5	99.68	5.4	9181 0.58	12.02
Salisilat	3.0	99.99	2.10	40.64 5.04	0.77
Varfarin	5.0	99.01	28.8	83.51 1.38	5.35

*Veriler ilaçların 10^{-6} M konsantrasyonu ile elde edilmiştir. O/W: yağ/su oranı. (Walter&Kurz, 1988).

Cinsiyet: Erkeklerde, kadınlara göre, deri daha asidiktir, gözenekler (ter ve yağ bezleri) daha büyük ve fazla sayıdadır. Ancak bu özelliklerin kadın/erkek arası dermal ilaç emilimin farklı olmasına katkısı olup olmadığı kesin değildir. Keratinositlerin erkeklerin derilerinde 37 ila 46 μ m arasında iken kadınlarda 34 ila 44 μ m arasında değiştiği bildirilmektedir. Deri bütünlüğünü yansıtan transepidermal su kaybı her iki cinsiyette aynıdır. Ayrıca benzer transdermal nikotin emilimi iki cinsiyette görülmüştür.

Yaş: SK doğumdan sonraki erken evrede tam gelişmiş değildir. İki hafta içinde gelişir. Çocuklarda SK tam gelişmiş olmasına rağmen erişkine göre daha geçirgendir. Doğumdan sonra dermal olgunlaşma ve kalınlaşma 3-5 ay sonra ve 5 yaşına dek erişkine göre daha fazla geçirgen olur (teofilin ve kafein). Dermal matürasyonun önemli yönlerinden birisi SK katmanları arası lipid bölgeleri oluşumudur (sfingomyelinler, glukozilseramidler, fosfolipidler ve kolesterol gibi).

Yaş ilerledikçe deri dehidre olur, pH'sı artar, epiderm incelir, keratinositler arası yapışkanlık ve melanositler azalır, kollajen tip 3 ise artar. Hidrofilik ilaçların (hidrokortizon, benzoik asit, asetilsalisilat, kafein gibi) permeasyonu yaşlılarda daha düşüktür. Ancak aynı şey testosteron ve estradiol geçerli değildir.

Yaşlanmaya bağlı SK' da olan değişiklikler epidermis ve dermis integrasyonunu bozarak genelde emilim artışına yol açar. Bu değişikliklerden:

1. Enzimatik eksikler, glukozilseramidleri seramide dönüştüren β -glukoserebrosidaz; sfingomiyelini seramide dönüştüren sfingomiyelinaz ve fosfolipitleri serbest yağ asitlerine dönüştüren fosfolipaz A2 eksikliği, örnek olarak gösterilebilir. Kollajen ve elastin azalma da dermal bütünlüğü bozar. Vasküler dejenerasyondan kaynaklanan kan akışındaki azalma nedeniyle, özellikle hidrofilik ilaçların emilimi azalır.

2. Dermal bariyer işlevi yalnız SK'nın tek başına değil, alt kısımlarda yer alan tight junctions (TJs) and adherens junctions (AJs) gibi moleküler de epidermal paraselüler permabilite ve epitelyal

yapışkanlığında rol oynar. Filaggrin ve E-cadherin gibi epidermal bariyer işlevinde katkıda bulunan yapısal proteinlerin yaşlanma ile azalışı dermal hidrasyonun ve bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. 3. Yaşa bağlı diğer önemli değişiklikler: pH artışı: sebum, PLA2 ve NHE1 azalışına bağlı pH erişkinlikte olan pH=5 değerinden pH=6 değerine yükselir. Seramid 2 azalışı (kadınlarda geçerlidir), SK'de glukokortikoid, kortizol ve 11 β-hidroksi steroid dehidrojenaz artışı, dermal integrasyon bozukluğuna yola açarlar. Ayrıca, yaşlılıkta azalan epidermal büyüme faktörü ve keratinosit proliferasyonu SK kalınlığını azaltır. Öte yandan, artan kalsiyum keratinositlerin proliferasyonunu azaltarak yapısal olarak “tuğla-protein” eksikliğine yol açar. IL-1α, hyaluronik asid ve aquaporin 3 ekspresyonu da diğer azalan moleküllerdir.

Etnisite: Afrikan asıllılarda SK daha fazla kornifiye hücre ve daha az su içerir. Buna göre ilaçların dermal emilimi (fluosinolon asetonid) siyahilerde<asyalı<kafkas<hispanik şeklinde gerçekleşir.

SK hidrasyonu emilimi artırır: Hidrokortizonu plastik filmle örtmek, su oranını %10-50 arasında artırır, permabiliteyi artırır ve böylece emilimi artırır. Buna göre kortikosteroid penetrasyonu 100 kat artar ve buna bağlı olarak sistemik etkisi de artar. Steroidler, SK'da vazokonstriksiyonuna neden olarak emilimi azaltırlar.

Dermal sıcaklık: İnflamasyon permeabiliteyi artırır. Ayrıca hidrasyon keratinositleri şişirerek, ayrık olan polar ve nonpolar yolları bir araya getirerek devamlı bir geçiş yolağı sağlayarak ilaçların deriyi geçmelerini artırır.

Preparat içeriği: Kremlerden zamanla su kaybı, “faz reversal” durumuna neden olur. Yağın suda süspansiyonu bunun tersidir. Su yağda süspansiyon halinde tutulur. Preparatın fiziksel niteliği ve şekli de emilimi etkiler: Partiküllerin hacmi azalınca ve yüzey alanları arttıkça emilim artar. Kullanılan adjuvanlar: Propilen glikol yüksek miktarda kullanılırsa bariyer tabaka oluşturur ve geçirgenliği azaltır. Salisilat keratolitik etkisiyle, sürfaktanlar keratin denatüre edici etkiyle ve DMSO higroskopik etkiyle emilimi artırır. Eriyebilir ve daha az konsantre ilaçlar daha fazla emilir. Jöle şekli, kremden daha hızlı emilir. Cilde ilaç uygulamanın tekrarlanması emilimi artırır.

Deriden emilim bölgesel farklılıklar da gösterir: SK bölgesel kalınlık farkı gösterir: karın 15.0 µm, ventral ön kol 16.0 µm, alın 13.0 µm, skrotum 5.0 µm, avuç içi 400 µm ve ayak tabanı 600 µm. Buna göre emilim düşük değerden yüksek değere doğru sırasıyla şöyledir: ayak tabanı<dış ayak bileği<avuç<önkol (ventral)<önkol (dorsal)<sırt<kafa derisi<koltuk altı<alın<çene açısı<kulak arkası<skrotum.

Düşük moleküler ağırlığı olan ilaçların (fentanil, nitrogliserin, klonidin, nikotin) emilimi uygulandıkları bölge ile değişmez. Fakat bazı ilaçların belli bir bölgeye uygulanması emilimini artırır: skrotal deriden olan testosteron permeasyonu diğer anatomik yerlerden olan emilimin beş katıdır. Estradiol karın alt kısmı veya üst kalçaya, skopolamin kulak arkasına, Lidokain ağrı yerine veya yakınına uygulanır. Ayrıca transdermal preparatların uygulama bantların uygulama ve çıkarma kolaylığı de uygulanacak yer seçimini etkileyebilir. Bu çeşit preparatlar sistemik etki oluşturmak amacıyla cilde yapışan şekillerde

kullanılır. Böylece ilaç sindirim enzimlerinin etkisinden kurtulur. Genelde günlük dozu 10 mg dozundan az olan ilaçlar için kullanılır. Nitrogliserin flasterinde geçirgen zar etilen vinil kopolimerden yapılır. Bu zar nitrogliserini 25 µg/cm²/saat oranında difüze eder. Böylece 24 saat boyunca 150 pg/mL plazma yoğunluğu sağlar (bu değer dil altı tabletlerin sağladıkları geçici düzey 2000-3000 pg/mL ile karşılaştırılır). Klonidinin göğüs ve kol derisinden olan emilimi aynıdır.

Deriden emilim az olsa da, bazı ilaçların emildiği ve ters etkilere neden oldukları kaydedilmiştir: %1-3 heksaklorofen büyük oranda emilir. Bu ilacı kullanan hemşirelerde konjenital anomaliler görülmüştür. Uyuz ve bit tedavisinde kullanılan Gamma Benzen heksaklorür çocuklarda emilir ve konvülsiyona neden olur.

Transdermal ilaç verilmiş sistemi (patch-yama-plaster) kullanımı: Topikal (solüsyon, losyon, karışım, krem, merhem vs.) preparatların yanı sıra, transdermal ilaç preparatı sayısı giderek artsa da plaster daha fazla ilgi alanıdır. Birinci kuşak sistem küçük molekül, lipofilik, düşük doz ilaçlar için geliştirilmiştir. Günümüzde beş çeşit preparat vardır. 1. yapışkan tek tabaka içinde ilaç, 2. çoğul yapışkan tabaka (üst üste veya aralarında ayrıştırıcı zar), 3-rezervuar içinde ilaç, 4. matriks (süspansiyon veya sert ilaç şekli), ve 5. buharlı 6 saat uçucu yağ salıveren patch. Bu şekillerin tümünde zar koruyucu kaplama ve sistemi destekleyen örtü olabilir.

Skopolamin preparatları tükürük salgısını azaltmak, hareket hastalığında da yolculuktan 13-15 saat önce kullanılarak koruma (antiemetik etki) sağlar. Transdermal uygulama farklı ilaçlarda kullanılmaktadır: Nitrogliserin, estradiol/levonorgestrol, testosteron, oksibutin, lidokain, tetrakain, metilfenidat, selejilin, rotigotin ve rivastigmin. Bazı preparatlarda ilaç sıvı (etanol) veya jel-tabanlı rezervuarda çözülür. Bazı preparatlarda ilaç sert polimer matriks içinde bulunur. Bu gibi preparatlarda geçirgen/yarı geçirgen zar kullanmaksızın matriks zar üzerinde yerleştirilir.

Kolay kullanımı ve ilk geçişin olmaması yeni kuşak transdermal preparat geliştirilmesine yol açmıştır. Bu preparatların özellikle dermal güvenliğine de dikkat edilmelidir. İkinci kuşak ise hızlandırıcılardan sürfaktan veya lipozom kullanarak korneum bütünlüğünü değiştirir. Ayrıca ön ilaç yaklaşımı ile örneğin siklosporine poliarginin heptamerik peptid yapıştırarak topikal emilim arttırılır. Non-kavitasyonel-ultrasound ısı üreterek lidokain ve analjeziklerin emilimini arttırır. İyontoforezde (fentanil, pilokarpin) elektrik akımı ile şarjlı olan ilaçları elektroforez ile, zayıf şarjlı ve nötr olanları ise katyon (Na⁺) ve su elektroozmozunu ile emilim sağlanır. Ayrıca bu uygulamada akım değişimi ile ilaç emilimi kontrol edilebilir. Üçüncü kuşak transdermal preparatlarda stratum korneumun aşılması hedeflenir. Bu amaca yönelik kullanılan yöntemlerden:

a. Emilim hızlandırıcı kombinasyonu: Sodyum laurat sülfat (anyonik sürfaktan) ile fenilpiperazin (aromatik azotludur) 1:1 etanol fosfat-tamponlu salin içinde kombinasyonu peptid (leuprolid asetat) emilimini arttırır. Magainin (katyonik antimikrobiyal peptid) gibi peptidler korneumda lipid tabakasında delikler oluşturarak bazı ilaçların (insülin) emilimini arttırırlar. Terpen ve polifenoller haloperidol ve lidokain, limonen ise tamoksifen'in emilimini hızlandırır.

b. Mikro-iğne: Su içinde çözülen ve çok kısa polimerlerle ilaçlar kaplanır, korneumu aşarak ilaç (naltrekson) ve aşı (influenza) emilimi sağlanır.

c. Termal ablasyon: radyofrekans, lazer veya diğer ısı kaynağı ile birkaç mikrosaniye veya milisaniyelik ısı korneumda krater açar ve ilaçlar emilir (büyüme hormonu, insülin).

d. Elektroporasyon: Stratum korneumun elektriksel direnci iç tabakalara göre yüksek olmasına rağmen kısa süreli (milisaniye) yüksek voltajlı akım lipidleri delerek korneumda direnç ani şekilde düşer, ve saatlerce açık kalan delikler oluşturur. Peptid ve aşı emilimini artırır.

e. Kavitasyon ultrason: Deri ile ultrason arasında belli ortamda (hidrojel) kabarcıklar oluşturulur. Böylece enerji, kabarcıklar aracılığıyla belli odaklara yoğunlaşır. Bu yöntemi uygulayarak onlarca kilodaltonlu makromoleküllerin emilimi sağlanır. Bunlardan aşı (influenza, tetanoz), insülin, paratiroid hormon, heparin örnek olarak gösterilebilir.

f. Mikroderm ponzalama: ince zımpara kağıdı ile de yapılabilir. 5-fluorourasil ve aşuların emilimini artırır. Olumsuzluklarından birisi ilaç miktarının giderek azalmasıdır. Olumlu yönleri ise kolay kullanımı ve ilk geçişin olmamasıdır. Topikal uygulamada nanopartiküller (1-100 nm) kullanılır. Bu partiküller stratum korneum ve kıl folliküllerine yerleşirler. Gümüş ile kaplı olanlarda gümüş yavaşça salıverilir ve topikal antibakteriyal etkisini gösterir.

Yakı olarak bilinen plaster şekli, etken madde olarak kapsikum (kırmızı biber) veya biberin (kara biber) içeren formlar tahriş edici ve analjezik etki elde etmek için kullanılır. Bu etken maddeler karşı tahriş edici madde (counter irritant) etkinin yanısıra uygulama yerinde sinirlerde retraksiyon ve TRPV1 reseptörlerde desensitizasyon ile karakterize olan yapısal değişiklik ve reseptör işlev bozukluğu ile özellikle kas ağrısı tedavisinde kullanılır.

Akciğerden emilim: İnhalasyon, ilaç verilmiş yolu yalnız inhale anestezi ve lokal etki elde etmek için değil ilaç biyoyararlanımını artırmakta da önemlidir. Oral verilişte biyoyararlanımı sıfır veya çok düşük olan ilaçların (büyük moleküllü peptidler) inhalasyonda biyoyararlanımı çok artar. Solunum yollarından (pulmoner) olan emilimde ilacın solunum yolları yüzeyinde birikmesi, parçalanma/erimesi (çözünme) ve mukozal hücre içine geçişi ile tamamlanır. Pulmoner ilaç emilimi ilaç özelliği ve hasta durumundan etkilenir (Tablo 38).

Tablo 38. Pulmoner ilaç emilim oranı ve biyoyararlanımı değiştiren etkenler.

Etken	Parametre
Preparat/Formülasyon	Partikül özelliği (hacim, konsantrasyon, şekil), birikim , eksipyan, ozmolarite, viskozite, pH.
İlaç	Parçalanma oranı, çözünebilirlik, lipofilite, moleküler ağırlık, yapısal/kimyasal özellik, polarite, enzimatik dayanıklılık
Hasta durumu	Solunum yolu düzeni/morfolojisi, kan akımı, mukosilyer klirens, sürfaktan, alveoler makrofaj, epitelyal/endotelyal permabilite, taşıyıcı proteinler/reseptörler (ACE2), metabolik aktivite, hastalık, ilaç tuzaklanması, sigara,

Çözünme derecesi ilacın akciğerde kalmasını, emilimini veya klirensini farklı şekilde değiştirir. Az parçalanmış flutikazon propionat'ın akciğerde kalma süresi 20 saat ve ortalama emilim zamanı ise 5-7 saat iken iyice çözünen budesonid'in emilim süresi için 1 saattir. Ancak ilaç aşırı çözülmediğinde mukosilyer atılma devreye girerek ilaç klirensini artırır. Lipozom içine alınan ilacın (budesonid) etki süresi uzar. Solunum yollarının çapı ile ilaç molekül çapı ilaçların akciğerde geçişi ve dağılımını birlikte etkiler. Çapı >10 µm olan partiküller toraks dışı tutulur. Trakeobronşiyal yolla çap büyük olduğundan hava akım hızı fazla olur ve yön değiştirebilir. Bu nedenle ilaçların akciğerde kalma süresi merkezden (trakeobronşiyal) perifere (bronşiyol ve alveoli) giderek uzar. Bu nedenle çapı 2-10 µm olan ilaçlar trakeobronşiyal duvarı ile çarpışarak birikir. Çapı 0.5-2 µm olanlar daha ileri ve daracık yollara ve alveollere erişirler. Buralarda sedimentasyon ile birikirler. Ultra ince (>0.5 µm) olan partiküller bronşiyol ve akciğer parankiminde difüzyon ile birikirler.

Erimiş-çözünmüş fraksiyon mukozal hücre içine daha fazla girer. Oktanol/su partiyon katsayısının ($\log P$; $\log P = \log_{10}(\text{Partiyon katsayısı})$; Partiyon katsayısı, $P = [\text{organik}]/[\text{aqöz}]$. Eksi(-) değer=hidrofilite, pozitif(+) değer=lipofiliteyi gösterir. 0=lipid/aköz fazlarda eşit partiyon) $\log P$ değerinin büyük olması ilacın daha fazla lipofilik olduğu anlamına gelir. Buna karşı düşük $\log P$ ilacın suda çözünürlüğünü ve hidrofilik olduğunu gösterir. Örneğin salbutamol sülfatın $\log P=-2$ ($\text{antilog } -2=0.01$; yani su içinde çözünme 100 kat oktanoldakinden büyüktür -hidrofilik ilaç- çözünürlük 250 mg/mL). Öte yandan kortikosteroid olan flutikazon propionat'ın $\log P=5$ ($\text{antilog } 5=100,000$; oktanoldaki ilaç fraksiyonu su içindekinden 100,000 kat fazladır-lipofilik ilaç- çözünürlük 0.1 µg/mL).

Yüksek hidrofilik ilaçlarda, emilim derecesi çözünürlükten pek fazla etkilenmez veya az etkilenir. Buna karşı düşük çözünürlüğü olanlarda ayrışma derecesi emilimi büyük ölçüde saptar. Mikronize lipofilik ilaçlarda C_{max} değerini elde etme zamanı intrinsik çözünürlükle orantılıdır.

Akciğer ortamı su (%96), tuz, fosfolipid, protein ve musinden (musin pH=6,6) oluşur. Alveol iç yüzeyini kaplayan ince tabaka daha fazla sürfaktan, fosfolipid ve proteinden oluşur. Fosfolipid ve proteinler çözülebilirliği düşük olan ilaçları sulandırıp parçalanmalarını, çözünürlüklerini ve emilimlerini artırır. Akciğer dokusunun %85'ni gaz değiş tokuşu yapan parankim (alveoli, kapiller), %6-10'u hava yolları ve kalanı sinir ve vasküler dokulardan oluşur. Öte yandan hücrelerin %40'nı kapiller endoteller oluşturur. Alveol kapilleri gittikçe incelik (200 nm den 30-35 nm ye kadar). Endoteller sıkı bir şekilde birbirlerine bağlıdır. Ayrıca birbirlerine koşut değen dizilişler şeklinde de olurlar. Bu nedenle yüksek hidrostatik basınç durumunda sızdırma söz konusudur.

Akciğerde 10-30 mL sıvı bulunmaktadır. Nem oranı %100'dür. Yukarıda verilen flutikonazon propionat'ın tamamen çözülmesi için bir litre sıvı gerekmektedir. Bu nedenle bu ilaçlar hemen çözünüp emilmezler ve emilimleri daha uzun süre içinde gerçekleşir. Ayrıca havayollarını ve alveolleri örten başka bir sıvı örtüsü de söz konusudur. Bu örtünün kalınlığı bronşlarda 5-10 µm iken, alveollerde 0.01-0.08 µm gibi ince bir tabaka şeklindedir. Bu nedenle alveollerde çapı geniş olan partiküllerin bir kısmı sıvı dışında kalır.

Solunum yolunda mukoza ve submukoza tarafından günde 10-20 mL mukoza üretilir. Bu değer kronik bronşitte 10 kat artar. Mukoza iki tabakadan oluşur: birincisi sulu ve silleri yüzdürür, ikincisi ise jel gibi olup birinci tabakayı kaplar. İlaç partikülleri siliyer tarafından jel tabakasına getirilir ve dışarıya doğru atılır. Siliyer hareket hızı periferel yolda (bronşiyol vs.) 1 mm/saat iken santral (trakea) yolda daha hızlı olur (20 mm/dak.). Astım ve KOAH gibi durumlarda havayolları çapı daralır, mukoza miktarı ve yoğunluğu artar. Siliyer hareket bozulur. Uzun etki süreli beta agonist olan formoterol siliyer hareketi 6 gün içinde %46 oranında (dolaysız) arttırır. Kortikosteroidler ise antiinflamatuvar protein etkileri ile dolaylı şekilde siliyer hareketi hızlandırır. Öksürük, diğer partikül atıcı bir etkidir. Ancak, kronik obstrüktif durumda partiküllerin %60'ı trakeadan öksürük ile atılırken, bu oran sağlıklılarda %8' dir. Öte yandan alveoller yüzeyinde bulunan makrofajlar 1,5-3,0 µm çapında olan partikülleri fagositoze ederek sindirirler, trakeobronşiyal lenfatik sisteme aktarırlar veya alveoller yüzeyi boyunca taşırlar. Porotik büyük çaplı moleküller aerodinamik özelliklerinden dolayı alveollere alınsa da çaplarından dolayı makrofajlar tarafından fagositoze edilmezler.

İnsan solunum sistemi iletilici (nazal boşluk-yutak/gırtlak-trakea-bronş-bronşiyol) ve solunum (alveoller dukt-alveol keseleri) bölgeleri olarak iki işlevsel bölgeye ayrılır. İleticiler çatal şeklinde ikiye bölünerek (dikotom) giderek daralır ve kısalırlar ve yüzey alanları üssel olarak artar. Dolayısıyla trakeadan (0) terminal bronşiyollere kadar sayı 16 kat artar.

Solunum bölgesinde ise bronşiyal gövde gaz/ilaç değiş-tokuş bölgesine varana dek 6 ile 28-30 defa bölünür. Değiş-tokuş bölgesindeki hava-kan alanı alveol epitel (yüzey alan=140 m²) ince (0.1-0.5 µm) bazal zarın bir tarafında ve kapiller yatak (yüzey alanı=130 m²) zarın diğer tarafında olmak üzere geniş bir alan oluşturur. Bu nedenle akciğerler daha önce kaydedilen (60 m²) değerden daha geniş bir total yüzey alanına sahiptir. Bu geniş yüzey alanındaki kapillerlerden yalnız 60 mL kan süzülür. Buna göre, ilaç partiküllerin çözünürlüğü üst solunum yollarında alveollere göre daha yüksektir. Ayrıca gerek trakeobronşiyal gerekse alveol yüzeyde bulunan ince sürfaktan tabakası ile ilaçların kinetiğini farklı şekilde değiştirirler: glukokortikoidlerin çözünebilirliğini ve emilimini artırırken, içindeki fosfolipidle lipofilik ilaçları (siklosporin A) ve peptid yapılı olanları içine alarak emilimini azaltır ve akciğerde tutar. Bu tabakanın altında 0,01-10,0 µm kalınlığında sıvı tabakası ve bunu takiben epitelyal hücre tabakası gelir (bronşlarda 60 µm; alveollerde 0,2 µm). Alveollerde bilindiği gibi dört çeşit hücre bulunmaktadır: Tip I çok yassı; sayısal olarak tip II hücrelerin yarısı kadar olmasına karşın alveol yüzeyinin >%96'sını kaplar, gaz ve ilaç emilimini sağlar. Çapı >100 nm nanopartiküllerin alveoler tip I hücrelere geçebildikleri kaydedilmiştir. Tip II hücreler; sayısal olarak tip I'in 2 katıdır fakat alveol yüzey alanının <%4'nü kaplar, sürfaktan salıverirler, ACE2 reseptörü kaynağıdır. Diğer hücreler tip III (fırçalı hücreler) ve tip IV globlet hücreleridir. İlaçların kan tarafına emilimleri için tüm bu tabakaları daha önce verilen emilim süreçleri ile geçmeleri gerekir. Ayrıca, çapı >200 nm az olan moleküller alveol ve klatri-aracılığı pinositoz ile hücre içine alınırlar. Alveoler endotelial hücreler 0,03-0,20 µm kalınlığında olup emilimi pek fazla etkilemezler. Bazal zar ve akciğer interstisyumunda plazma proteinleri ve diğer çözünen

moleküller emilimi pek fazla etkilemezler. İnterstisyuma geçen ilaçlar lenfatik sisteme geçer. Bu sistem bronş ve kan damarları etrafında bulunur ve lenf düğümlerinde filtre edildikten sonra sağ jüğüler ve subklavyan ven içine döner.

Akciğerde çeşitli ilaç taşıyıcıları da bulunmaktadır. SLC'ler, transepitelyal geçişte önemli olduklarından, pasif taşıma ile az taşınan ilaçların emiliminde ve hücre içi hareketlerinde önemlidirler. OCT1, OCTN1 ve OCTN2 apikal tarafta yer alır ve organik katyon ve antimuskarinik olan ipratropium'un emiliminde rol oynar. Bazı beta2 agonistleri ve antikolinergikler fizyolojik pH'da polar olduklarından emilimlerinde OCT'ler önemli rol oynar. Öte yandan OATP'lerin akciğer ilaç taşınmasındaki rolü hala az bilinmektedir. Peptid taşıyıcılar (PPT) apikal bölgede bulunur. Bronş ve alveollerde bulunan PPT2 di- ve tripeptidleri, peptidomimetikleri, beta-laktam ve sefadroksil gibi antibiyotikleri taşır. ABC taşıyıcılarından MRP1 akciğer dokusu, bronş ve alveollerde pulmoner epitelyumun bazolateral tarafında glukoronid, glutatyon ve sülfat ile konjüğe olan ilaçları taşır. MRP1 KOAH gibi hastalıklarda azalır. Sigara ile indüklenir ve fakat sigara MRP1 aktivitesini inhibe eder ve böylece sigara toksisitesi artar. Bu durum MRP1'in koruyucu olduğunu göstermektedir. MDR1 ve BCRP hem pulmoner epitelyum hem de vasküler endotelyumda bulunur (Tablo 39).

Tablo 39. Akciğerde bulunan majör ilaç taşıyıcıları

Taşıyıcı*	Gen	Yeri
OCT1	SLC22A1	Bronşlarda, Apikal silyer epitel hücrelerde
OCT2	SLC22A2	
OCT3	SLC22A3	Düz kas hücreleri
OCTN1	SLC22A4	Trakea-Apikal silyer epitel hücrelerde, OCTN2 alveolar epitellerde- yüksek ekspresyon
OCTN2	SLC22A5	
OATP2B1	SLCO2B1	Yalnız mRNA verileri vardır
OATP3A1	SLCO3A1	
OATP4A1	SLCO4A1	
OATP4C1	SLCO4C1	
PEPT2	SLC15A2	Apikal- bronşial epitelyum ve alveolar tip II pnömositler
MDR1/Pgp	ABCB1	Apikal- bronşial epitelyum ve alveolar tip I endotel
MRP1	ABCC1	Bazolateral/ lateral, bronşial epitel, goblet hücreleri periferik epitel- yüksek ekspresyon
Diğer MRP	ABCC	Çeşitli MRP tipleri akciğerde bulunur
BCRP	ABCG2	Bazolateral/ lateral, bronşial epitel, endotel

*mRNA, protein ve immunohistokimya ile varlıkları saptanmış taşıyıcılardır.

Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlar akciğerden olan ilaç emilimini değiştirir. Yüksekliğe bağlı pulmoner ödem, egzersiz ve ventilasyon transsellüler porasiteyi ve alveol tip I hücre yüzey alanını artırır. Buna karşı sigara, alkol ve yaşlılıkta alveol yüzey alanı ve hacmi azalır.

Kronik pulmoner hastalıklarda (bronşit, kistik fibröz) oluşan akut inflamasyona bağlı, akut akciğer zedelenmesi sonucu olan permabilite-ödem, pnömoni ve akut distres respiratuvar sendromu gibi

durumlarda epitel ve endotel bariyer bozukluğuna bağlı hidrofilik ilaçların paraselüler geçişi artar. Öte yandan amfizemde alveoller arası septum yok olduğundan alveol yüzey alanı ve ilaç emilimi azalır. İlaçlardan kortikosteroidler vazokonstriktif etki ile solunum yollarında kan dolaşımını azaltırlar. Böylece diğer ilaçların dolaşıma olan geçişleri azalır ve lokal etkileri artar.

Alveolar zardaki difüzyon oranı arter/ven farklılığı ile orantılı olduğundan, zaman içinde taşınan gaz hacmi azalır. Az çözülen gazların (N₂O, siklopropan) alımı ve dolayısıyla denklik durumu perfüzyon ile sınırlıdır; yani kalp debisi artarsa, indüksiyon/denklik süresi kısalır, fakat bu alveoller ventilasyon artışı ile değişmez çünkü kan maksimum gaz miktarını taşır. Buna karşı çözünlüğü yüksek olan ajanların (kloroform, eter) denklik durumu solunuma bağlıdır: Bir sonraki solunumdan önce alveoller konsantrasyon hızlı düşüş gösterir ve denklik, solunum dakika hacmi artışı ile hızlanır. Orta çözünlüklük gösteren ajanların alınımı kalp debisi ve solunumdan etkilenir (örneğin halotan). Ketamin'in ilk geçişi alfentanil ile azalır. Ketamin, lidokain ve bupivakain'in akciğerde tutulmaları propranolol verilirse azalır. Az sayıda ilaç akciğerde metabolize olur: Norepinefrin (COMT ve MAO ile) ve ketamin (nor-ketamine dönüşür). İlaçlar farklı pulmoner ilk-geçiş oranı değerlerine sahiptirler (Tablo 40).

Tablo 40. İlaçların pulmoner ilk-geçiş oranı.

İlaç grupları	İlk geçiş oranı (%)
Lokal anestezikler	
Lidokain	55-68
Bupivakain	6-7
Mepivakain	20
Prilokain	40
Genel anestezikler	
Propofol	60
Ketamin	28 (7-104)
Tiopental	14
Benzpdiazepinler	
Diazepam	30
Opioidlar	
Fentanil	90
Sülfentanil	61
Alfentanil	36-80(59)
Petidin	
Mepiridin	>90
Metadon	25-60
Morfin	
Kodein	
Aminler	
Epinefrin	Çok az
Norepinefrin	35-50
Dopamin	6-12
Serotonin	90
Sempatolitikler	
Propranolol	70

Anestezikler, uçucu maddeler ve aerosollerin alveollere giren miktarı solunan havadaki parsiyel basınç ve alveol ventilasyonuna bağlıdır (gazların çözünlüklük, difüzyon ve etkileşimleri parsiyel basınçlarına

bağlıdır). Başlangıçta, verilen gaz anatomik alanda seyreltilir. Fakat alveol içindeki parsiyel basınç hızlı şekilde yükseli, ve daha sonra hızla kana difüze olur.

Solunan hava ve alveol parsiyel basıncı arasındaki denklik tam olmaz çünkü alınan gaz akciğerden kan aracılığıyla dokulara taşınır. Denklik durumu oranının elde edilmesi anesteziğin kanda çözünürlüklerine bağlıdır. Buna “Ostwald çözünürlük, kan-gaz katsayısı” adı verilir. Bu katsayı vücut sıcaklığında alveol ve kan tarafında parsiyel basınç eşit olduğunda, inhale gazların kan içinde olan çözünürlüğünü ve kan:alveol içindeki oranı olarak ifade edilir (bu nedenle birimi yoktur) ve induksiyon ile ters orantılıdır.

Kanda çözünürlüğü yüksek olan gazlar yüksek Ostwald katsayısına ve yüksek kan konsantrasyonuna (çözünmeyen + çözünen proteine bağlı fraksiyon) sahip olurlar. Bu gazlar daha yavaş denklik sağlarlar çünkü kan proteinlerine bağlanırlar ve daha yüksek anesteziğin miktarı kan için çözülmüş olur ve böylece beyin/yağ dokularına geçmeden önce yüksek kan anesteziğin yoğunluğu gerekir. Böylece kan bir depoyu temsil eder.

Denklik için bu deponun dolması ve belli bir sürenin geçmesi gerekir. Bu nedenle çözünürlüğü yüksek olan gazlarda anesteziğin etki için uzun bir sürenin geçmesi gerekir. Dolayısıyla, anestezi elde etmek için, anesteziğin ajan yüksek dozda verilmelidir: Örneğin eter yükleme dozu olarak başta %20-25 oranında verilir ve daha sonra sürdürme dozu olan %3-5 v/v ile devam edilir. Öte yandan, kan içinde çözünürlüğü düşük olan gaz daha hızlı denklik sağlayabilir: Dilteler> kloroform> halotan> etilklorid> N₂O> siklopropan> etilen> nitrojen.

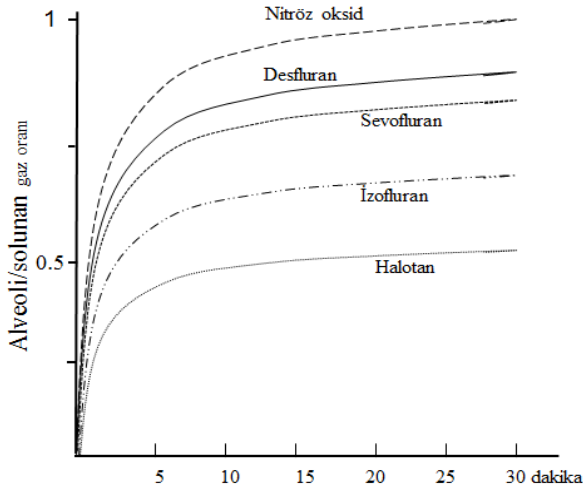
Desfluran düşük kan/gaz partiyon katsayısına bağlı olarak hem verilşte hızlı induksiyon (kısa süre) hem de kesilişinde hızlı anesteziğden çıkma özelliğine sahiptir.

Genel olarak anesteziğin Vd'si yüksektir (kan hacminden daha yüksektir). Bu durum denklik sürecini uzatır. Bunun yanı sıra, pulmoner arter ve venler arasındaki anesteziğin konsantrasyon farkının azalması denkliği geciktirir çünkü akciğere dönen kan artan anesteziğin miktarını içerir.

Anesteziğin beyine geçişleri ve potensleri yağ/kan partiyon katsayısına bağlıdır. Dikkat edilirse anesteziğin yağda çözünürlükleri yüksek olmasına rağmen, büyük miktarı vücuttaki yağ dokusunda tutulmaz. Bu sonuç iki etkene bağlıdır: Arteriyel kan ve solunan gaz arasındaki denklik, gazın kan içinde çözünebilirliği ile saptanır. Anesteziğin madde verilşi kesildikten sonra, anesteziğin etki kaybolur çünkü anesteziğin büyük ölçüde metabolize olmazlar ve solunum ile atılırlar. Ayrıca dikkate alınması gereken iki nokta vardır:

1. Klinikte gerçek denklik her zaman tam olarak sağlanamaz.
2. Yağ dokusu vücudun %15'ini oluşturmasına rağmen, kalp debisinin yalnız %3'ünü alır. Beyin ise vücut ağırlığının %2.2'sini oluşturur fakat kalp debisinin %14-15'ini alır.

Denklik durumunda arteriyel kan ve alveol içindeki anesteziğin yoğunluğu arasında bir bağlantı vardır. Bu bağlantı gaz çözünürlüğünden etkilenir (Şekil 61). Bu nedenle anestezi oluşturmak için her anesteziğin maddenin sabit bir yoğunluğu vardır. Bu konsantrasyon oral veya parenteral verilen ilaç dozuna eşdeğerdir.



Şekil 61. İn hale anestezi çözünlüğü ile kan ve alveol içindeki anestezi yoğunluğu ilişkisi.

Aerosoller: Atmosferde belli bir süre askıda kalan küçük, sert veya sıvı partiküllerdir. Solunum sistemine geçişleri yapıları veya sert veya sıvı olmalarına bağlı değil, büyüklük, dansite ve şekillerine bağlıdır. Genelde çapları 20 µm'den büyük olan partiküllerin çok azı, fakat 4-6 µm (5 µm) çapında olanların %50'si derin solunumda burundan geçer. Yalnız 2 µm'den küçük olan partiküller küçük bronşiyollerden geçebilir. Çapı 0.5 µm olan partiküller solunum yollarından kolayca geçer ve emilir. Solunum sisteminin yaygın dallanması hava akımı ve partiküllerin birikimini iki yönde etkiler:

1. Hava yollarının çapının ilerlemiş şekilde azalması partiküllerin birikmesini artırır çünkü geçtikleri hava yolunun duvarından olan uzaklıkları azalır.
2. Küçük hava yollarının artışı enine kesitsel alanı artırır ve böylece verilen hava kitlesi gittikçe daha yavaş hareket eder.

Aerosol verilişte uygulanan doz aşağıdaki gibi hesaplanır:

İnhale doz (İD) = Kutu içindeki ilaç yoğunluğu x solunum dakika hacmi x uygulama süresi.

Solunum sistemindeki sillerden partiküllerin geçişini etkilerler: Siller normalde partikülleri yukarı, yutağa doğru 30 dakika içinde süpürürler. Bu süre içinde çözülüp emilmeyen partiküllerin dışarı klirensi beklenir. Fakat solunum yolu ile verilen ilaçlar genelde 30 dakikadan daha az süre içinde emilirler.

Aerosoller ve sıvı içeren nebulizatörlerin yanı sıra, sert pudra inhalasyon preparatları da kullanılmaktadır. Morfin, nikotin ve haşhaş çok eskiden beri inhalatör olarak kullanılmaktadır. Eskiden amil nitrat da anjina tedavisinde inhale şekilde kullanılmaktaydı. Temelde her ilacın akciğerden emilimi beklenirken, aerosoller genelde solunum sistemini etkileyen ilaçlar için kullanılır (beclometazon, izoproterenol, albuterol). Kromoglikat sindirim sisteminden emilmez ve aerosol şeklinde kullanılır. Kromoglikat 250 mg içeren kapsüllerden 2-6 µm çapında toz partikülleri salıverilir. Kullanım yöntemine dikkat edilmelidir: Partiküller birleşerek solunum sisteminde birikebilir ve salıverilen

partiküllerin yalnız %10'u inhale edilir ve bunun %8'i pinositoz ile emilir. Kromoglikat'ın maksimum düzeyi 10 dakika sonra elde edilir ve bir saat içinde çok düşük düzeye iner.

Akciğerde biriken doz fraksiyonu inhale dozun %8.5 civarındadır. Aerosol için biyoyararlanım:

$$F = \frac{(AUC \text{ resp}/Doz \text{ resp})}{(AUC \text{ i. v.}/Dozi. v.)}$$

Pulmoner ilk geçiş: İlk geçiş yalnız karaciğerle sınırlı değildir. İnhalasyon yolu ile alınan bazı ilaçlar akciğer ve bronşlarda ilk geçişe uğrarlar. İzoprenalin inhale edildiğinde bronş mukozasına geçer ve burada yüksek miktarda katekol-O-metil transferaz (COMT) enzimi vardır. İzoprenalin'in büyük bir bölümü pulmoner dolaşıma varmadan önce bronşiyal mukozada metabolize olur ve metile edilen metabolit idrarda atılır. Nikotin de ilk geçişe uğrar ve bir bölümü emilmeden önce metabolize olur.

Akciğerde bulunan enzimler (hidrolaz, karboksiesteraz) burada tutulan veya geçen ilaçları metabolize eder. Bazı ilaçlar, özellikle bazik (pKa>8) ve hidrofobik olanlar farklı oranlarda akciğer tarafından tutulur ve burada birikirler. Bu ilaçlar farklı gruplara ait olup pKa değerleri genelde yüksek olur. Hücre içinde, bazik ilaçlar lipofilik olan (lipid, fosfolipidlere) ve olmayan (mitokondri) moleküllere bağlanırlar. Ancak non-iyonize bazik ilaçların büyük bir oranı pH-dayalı mekanizma ile lizozomlara difüze olurlar. Buradaki asidik ortamda protonlanır ve agrege olurlar veya lipozomlara bağlanıp geri çıkamazlar ve orada tutulur (lizozomal tuzak). Lizozomal bağlanma konusunda bazik aminler arasında kompetitif yarışma vardır. Ayrıca, i.v. verilen progenitör ve kök hücreleri akciğerlerde tutulur ve az bölümü sistemik dolaşıma ulaşır. Pulmoner ilk geçiş doyurulabilirdir (saturabl), pulmoner hipertansiyonda azalır, pasif difüzyon ile gerçekleşir. pH'den başka akciğerde ilaç alınımını etkileyen diğer etkenler de vardır: moleküler ağırlık, Lipofilite, kan pH'sı, plazma proteinlere bağlanma, ventilasyon, perfüzyon, oksijenizasyon, akciğer hastalıkları, atelektazi, kardiyopulmoner baypas, yaşlanma, diğer ilaçlar ve anestezipler.

Gözden emilim ve kan-oküler engeli

Retinaya emilim: Retinanın yapısal ve işlevsel özellikleri gerek kinetik gerekse işlevsel açıdan retinayı duyarlı bir yapı durumuna getirmektedir. İç kısımda aksonlar miyeline değildir. Böylece hem ışığa fazla duyarlı hem de membran potansiyelini korumak için daha fazla ATP tüketilir. Ayrıca mitokondri de azdır. Bu da daha az demir (ışığı emer) ve daha az ATP üretimi anlamına gelir. PO₂ gradyanı dıştan iç retinaya giderek düşer. Retinal PO₂ 25 mmHg dir ve bu da retinal ortamı hipoksik hale getirir. Bu nedenle dış retinada oksidatif fosforilasyon, fakat iç retinada glikolitik yollar daha etkindir.

Konjonktiva ve korneadan ilaç taşınması: İyice damarlanmış bir doku olan konjonktivadan, yağda çözünen ilaçlar iyi oranda emilirler. Gözyaşının pH'sı hastalığa göre değişebilir ve bireysel değişiklik gösterir: pH 5.2 - 8.35 arasında değişebilir. Uyku sırasında göz uzun süre kapalı kaldığından ve anaerobik kondisyona bağlı, ilk uyanmada gözyaşı pH'sı düşük olur, daha sonra gündüz saatlerinde tampon kapasitesine göre ve gözün açık kalması ve CO₂'nin tükenmesi sonucu pH yükselir ve 7.3 - 7.7

arasında bir değişiklik gösterir. pH'sı 6.6'nın altında veya 7.8'in üzerinde olan solüsyonlar gözde ağrı ve rahatsızlığa neden olur. Korneal permabilite pH değişikliğinden etkilenmez. Öte yandan korneal zedelenme alkaline pH'lara neden olur. Konjonktivaya uygulanan veya gözün iç bölümlerini etkilemek için kullanılan ilacın korneadan geçmesi gerekir. Bu geçirgenlik kornea ve ilaç faktörüne bağlıdır:

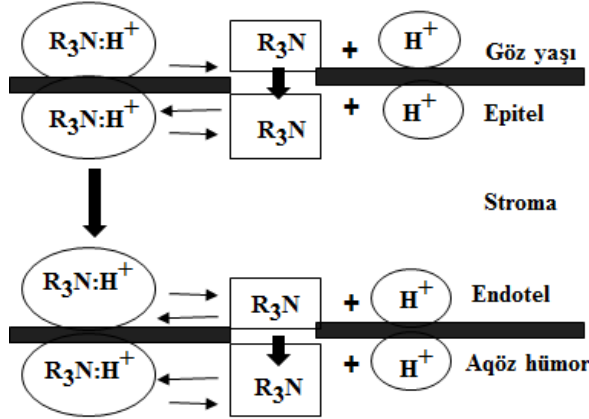
Kornea 3 bölümden oluşur: Epitel, stroma ve endotel tabakası. Epitel ve endotel Na-K-ATPaz'dan zengin ve lipid bir bariyer olarak polar olmayan ilaçlara geçirgendir. Stroma ise daha fazla polar ilaçlara geçirgendir ancak epitelin ortadan kalkması durumunda veya inflamasyon olduğunda kornea geçirgenliği artar. Örneğin %0,1'lik deksametazon sağlam epitelde ve inflamasyon olmadığında korneadan geçemez, fakat epitelin ortadan kalkması ya da inflamasyon varlığında korneadan geçebilir ve ön göze ulaşır. Asit ve alkali solüsyonların kornea üzerindeki etki ve tehlikeleri de farklıdır. Yüzey gerginliğini azaltan ajanlar (nemlendirici olarak da adlandırılır) geçirgenliği artırır. Benzalkonyum klorür (zefiran) yüzey gerginliği azaltıcı bir ajan olarak karbakol'un (polar, yağda çözünürlüğü düşüktür) emilimini artırır. Fakat yüzey gerginliği azaltıcılar yüksek konsantrasyonda korneal ödeme neden olurlar. Asitler, epitel proteinini çökeltirerek, denatüre protein engeline neden olur. Bu engel de asitlerin daha fazla geçişini engeller. Alkaliler ise korneal şişme ve daha sonra epitelin dökülmesine neden olur. İntakt epitel yalnız yumuşak jöle benzeri bir tabaka oluşturur. Bu nedenle alkalinin engellenmesi için yeterli değildir.

İlaç solüsyonu: Bir ilacın korneayı aşabilmesi için yüksek yağda çözünürlük veya hem yağda hem de suda çözünürlük (polar ve polar olmayan terminal içermesi) niteliğine birlikte sahip olması gerekir. Örneğin tetrakain prokain'e göre hem polar hem de daha az polar terminal içerdiğinden korneadan daha fazla geçebilir (Prokainin korneadan geçmesi tetrakainin %15'idir). Bu korneayı geçebilirlik farkı, klinik kullanıma da yansır. Tetrakain %0.5 konsantrasyonda etkili bir anestezi etkisi oluşturur, prokain ise %2'lik solüsyonda bile etkisizdir. Yapısal değişiklik de ilaçların korneadan geçebilirliğini değiştirir. Deksametazon ve prednizolon yapısına bir asetat grubunun eklenmesi, korneadan geçebilirliklerini artırır.

Moleküler ağırlık ve konsantrasyon : Diğer biyolojik zarlarda olduğu gibi, ilaçların korneadan geçmeleri için yüksek moleküler ağırlığa sahip olmamaları gerekir. Öte yandan her ilacın maksimum geçebilirliğini elde etmek için maksimum yoğunluğu aşmaması gerekir. Prokainin maksimum geçişi %1'lik solüsyonda elde edilir. Pilocarpin, atropin, homatropin, epinefrin, ekotiofat iodid ve steroidlerin geçişi de yoğunluğa bağlıdır. Epitelin geçirgenliği hipotonik solüsyonda (>0.9%) artar. Epiteli en az zedeleyen %1.35 NaCl solüsyonudur (bu da göz yaşı tonisitesine benzerdir).

pH ve Ozmolarite: Etkileri diğer biyolojik sistemlerde olduğu gibidir. Oftalmik preparatların çoğu zayıf asit ile tuzlarının kombinasyonu ile tampon edilmiş solüsyonlardır. Bu tamponlar sitrik, asetik, borik ya da fosforik asit-tuz kombinasyonu şeklindedir. Zayıf bazların geçebilirliklerini göstermek için homatropin bromid solüsyonu örnek alınır. Homatropin bromid iki fraksiyon içerir: Homatropin, pozitif şarj taşır; $R_3N:H^+$, ve bromid iyonu negatif şarj taşır. Bunların yanı sıra küçük miktarda homatropin serbest baz (R_3N) ve hidrojen iyonu da (H^+) yer almaktadır. Preparat pH'sında homatropin/baz oranı

1000:1'dir. Fakat ilaç, göze damlatıldıktan sonra, ortamın pH'sında (7.4) şarj olur ve serbest baz şeklinde olur. Serbest homatropin epiteli geçer. Homatropin iyonu ise epiteli çok az geçebilir çünkü yağda çözünmez. Stromada ilaç su fazına girer ve denklikte şarjlı homatropin ortaya çıkar. $R_3N : H^+$ stromada endotele varana dek difüze olur. Burada epitel yüzeyinde yer alan dönüşümler oluşur. Sonuçta şarjlı homatropin endoteli terk eder ve aköz hüner'a girer. Burada işlemler homatropinin bir formunun tükenmesi ile sınırlanmaz, çünkü homatropin partikülü (şarjlı şekil veya serbest baz), ilgili her tabakayı terk eder etmez denklik tekrar sağlanır (Şekil 62).



Şekil 62: Korneadan homatropin'in taşınması.

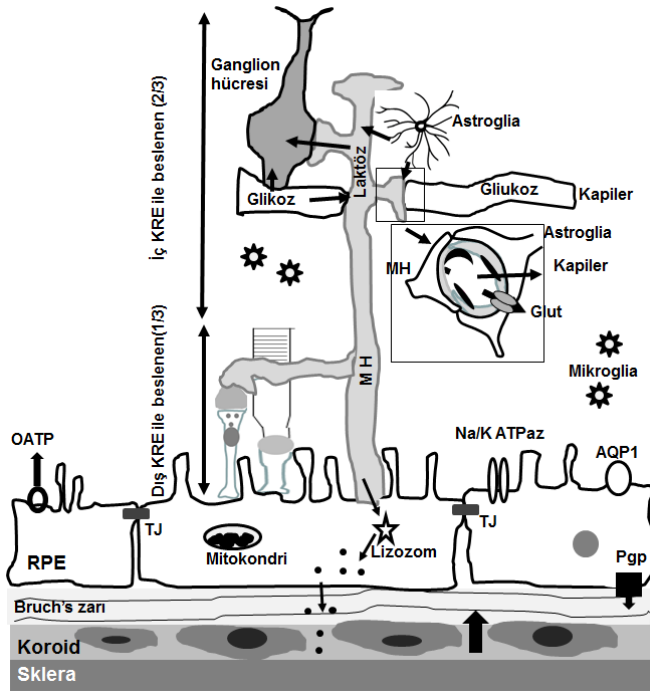
Transsellüler sıvılar: BOS, lenf, sinovyal sıvı, aköz hüner, perikardiyal sıvı, bronşiyal salgılar ve endolenf gibi sıvıları içermektedir. Bu sıvılarda protein miktarı sağlıklı durumlarda düşüktür. Bu sıvılarda ilaçlar genelde önemli ölçüde birikemez. İnflamatuvar durumlarda protein miktarı ve permabilite artar, dolayısıyla bu dokularda ilaç yoğunluğu artabilir. Fakat gastrointestinal mukoza önemli bir transsellüler sıvı deposu oluşturur. Özellikle zayıf bazlar kan/mide partisonunda epitelde tutulur. Oral alınan ve gastrointestinal sistemden emilimi zayıf olan ilaçlar için de gastrointestinal sistem önemli bir depolanma bölgesi oluşturur.

Kan-Okular Engeli: İki parçası vardır:

1-*Kan-aköz engeli:* siliyer cisimde endotel ve epitellerden oluşur. Epitel hünerler aköz bölümden sıvı drenajı ve göz içi tansiyon düzenlenmesini sağlar.

2-*Kan-Retina Engeli (KRE)*

Topikal uygulama ile retinaya ilaç ulaştırılmasında olan yapı ve mesafeye ek olarak KRE de eklenir. KRE sistemik veriliş ile retinaya ilaç erişimini de engeller. Ayrıca intravitröz verilişin kendine özgün sıkıntıları vardır: doku zedelenmesi, enfeksiyon, ağrı vs. KRE retina homeostazını ve korumasını sağlayan yapıdır. İki bölümden oluşur (Şekil 63):



Şekil 63. Kan-retina engelinin (KRE) iki bölümü: iç-sinirsel ve dış epitelyal. Glukoz kandan nörona (ganglia) direkt olarak geçer, Müller hücresi (MH) ve astroglia hücrelerinde laktata dönüşür ve laktat nörona geçer. Koroid endotel fenestre olup KRE yapısına katkıda bulunmaz.

1. İç bölüm: Vasküler endotel, perisit, müller hücreleri ve astrosit ayaklarından oluşur. Endotellerde sıkı birleşme yerlerinde okludin ve klaudin bulunur, daha az sıkı olan yerlerde ise kadherin bulunur. KRE, KBE gibi yüksek transendoteliyal elektriksel dirence sahiptir ($1000-2000 \Omega / \text{cm}^2$, diğer endotel yapılarında bu direnç $5-10 \Omega / \text{m}^2$ değerindedir). Bütünlüğü enfeksiyon (HIV), hastalık (diabet, kızamık-kabakulak-kızamıkçık) ile bozulur.

Perisitler kontraktıl özelliklidir ve aktin, miyosin ve tropomiyosin içerir. Müller hücreleri retina boyunca uzar, perisit ile birlikte KRE bütünlüğünü ve vasküler, nöronal hücreler arasındaki bağlantıyı sağlar. Normoksik koşullarda vasküler VEGF ekspresyonu ve permabilitesini azaltan epitelyum-türemiş faktör salıverir. İnterstisyel sıvıyı damar içine aktarır. Öte yandan astrositler de KRE bütünlüğü ve endotel morfolojisinin korumasının yanı sıra TJ proteini olan ZO-1'i de içerir.

Amino asit (arginin vs.), vitamin, glukoz ve nükleik asitler influks taşıyıcılar ile retinaya geçebilir. Ksenobiyotikler genelde dışarı akma-eflüks (P-gp, MDRP1) taşıyıcılar ile atılır. Ancak OCAT'lar ile ilaçlar kandan retinaya taşınabilir. Klonidin de bu mekanizma ile taşınır. Verapamil düşük konsantrasyonda (3mM) taşıyıcıyı bloke eder ve iç KRE'den retinaya olan taşıyıcı aracılığı ile klonidin'in geçmesini inhibe eder. Öte yandan, pirilamin ve propranolol yüksek konsantrasyonda (40 mM) taşıyıcıyı bloke eder. Retinada bulunan LAT1, L-DOPA'yı retinaya taşır ve böylece dopamin azalışına bağlı görme bulanıklığı (Parkinson hastalığında olduğu gibi) tedavi edilebilir. Ayrıca aynı LAT1 melfalan ve gabapentini de taşır. Plazmada bulunan amino asitler LAT1 substratları ile yarışır. Bu nedenle ilaçların fenilalanin ile değil fenilglisin ile konjügasyonu bu ilaçları LAT1 substratı olarak retinaya olan geçişlerini kolaylaştırabilir. KRE'de bulunan diğer bir taşıyıcı nükleozid taşıyıcılarıdır.

Bunlardan sodyumdan bağımsız olan ETN2 retinada nörotransmisyon, kan akımı, hücrel gelişim ve iskemiye olan yanıtta önemli olan adenosini taşır. GLUT1'in Michaelis-Menten sabitesi 5-8 mM değerindedir ki bu biraz plazma glukoz düzeyi olan 5 mM değerinden yüksektir. Bu nedenle GLUT1 satüre olmaz. GLUT1 dehidroaskorbik asiti, askorbik asitten 40 kat fazla taşır. İç KRE'nin endotelyumunda bulunan "scavenger receptor 1" HDL'ye bağlı tokoferolu retinaya taşır. xCT taşıyıcı (sistin-glutamat antiporterin hafif zincir bileşeni) retinada sodyumdan bağımsız çalışır ve glutatyon homeostazını korumada rol oynar. Glutatyon azaldığında sistini retinaya taşır. Karşılıklı olarak glutamatı kana aktarır. Na⁺-Cl⁻-dayalı kreatinin taşıyıcısı, kreatinini retinaya taşır. Luminal ve abluminal tarafta bulunur. Luminal olan kreatinini retinaya taşır. Kreatinin retinada fosfat-bağlı enerji depolanması ve iletiminde önemlidir. Eksikliği koroid ve retina atrofisine neden olur. Ancak taşıyıcının Michaelis-Menten sabitesi (15 µM) plazma kreatinin sabitesinden (140-600 µM) düşük olmasından dolayı yüksek oranda (%80) satüre durumunda bulunur. Karnitin ve asetil karnitin retinada vital aktiviteler için önemlidir. Na⁺-dayalı karnitin taşıyıcı ile taşınır. Bu taşıyıcının Michaelis-Menten sabitesi (30 µM) plazma düzeyi olan 5 µM değerinde yüksektir. Bu da taşıyıcının doymamış olduğu, ve karnitinin ekzojen olarak verilebilmesi anlamına gelmektedir. Taurin retinada hem ozmolarite düzenlemesinde hem de antioksidan özelliğinden dolayı önemlidir. Monokarboksilat taşıyıcısı MCT1, proton ile eşleşmiş laktik asiti taşır. Valproat ve salisilat MCT1 ile taşındığından laktat taşınmasını inhibe edebilirler. Folat, retinada pürin ve pirimidinin yanı sıra kükürtlü amino asit olan metionin-homosistein dengesinde önemlidir. Eksikliği retinal homosistein düzeyini artırır. RFC1 ile taşınır. Metotreksat RFC1'i inhibe ederek retina'da folat eksikliği ve görme bozukluğuna neden olur. Glisin retinada glutatyon sentezinde ve glutamat reseptör aktivasyonunda rol oynar. GLYT1 ile retinaya alınır. Analogu olan sarkosin GLYT1 substratıdır. Retinal glutamat aktivitesini artırır.

İnfluks taşıyıcıların yanı sıra dışarı atma taşıyıcılar ilaçları önce retinadan endotelyuma, sonra da dolaşıma atarlar. P-gp ve BCRP retinada bulunur. Ayrıca OAT de yaygın şekilde retinada bulunur. Bunlardan MRP4 taşıyıcısı beta-laktam antibiyotikler, merkaptopurin ve paraminohipurik asidi retinadan atan taşıyıcılardır. MRP3&6 taşıyıcılar MRP4'ten daha az bulunur.

2. Dış kısım retinal pigmentli epitelyum (RPE) hücrelerden oluşur. RPE polarizedir, tek tabakalıdır, melanin eksprese eder. Apikal taraf fotehücreler ile temasta olup bunlara besin temin eder, bazal taraf ise Bruch's zarı ile koroid kapillerden ayrılır. Bu kapillerde endoteller arası fenestredir ve KRE yapısına katkıda bulunmaz. RPE'nin apikal tarafında sıkı bağlantılar ve Na⁺-K⁺-ATPaz bulunur (bağırsak ve böbrekteki durumun tersi). RPE' de ayrıca LAT1 ve LAT2 vardır. Bunlar "obligatör" olarak çalışır: yani bir amino asidi retinaya alırlarsa bir diğeri kana aktarırlar. Ayrıca LAT1 ve 2 arasında bazı farklılıklar söz konusudur: LAT1 yüksek afinitelidir, büyük yapılı, nötr ve seçici olarak D-amino asitleri taşır. Bu durum S-serin taşınmasında önemlidir çünkü serin NMDA reseptörünü aktive eder. Öte yandan LAT2 düşük afinitelidir, seçici değildir, nötr amino asitleri taşırken D-amino asitleri taşımaz. Ayrıca lösini aynı hücre içinde apikal taraftan bazal tarafa taşır. İç KRE'de bulunan bazı taşıyıcılar yine dış KRE'de de bulunur (askorbik asit, sistein, laktat, folat, karnitin, taurin gibi).

Vitamin C'nin okside şekli (DHA) kandan epitel içine GLUT1 ile taşınır. Retina tarafından epitel içine ise SCVT2 (bir askorbata karşı iki Na⁺) ile taşınır. RPE içinde antioksidatif etki sergiler. Oluşan DHA apikal tarafta bulunan GLUT1 ile REP'den retina içine taşınır.

Diğer taşıyıcılardan MCT1 apikal tarafta, MCT3 ise bazolateral tarafta bulunur. MCT'lerin bir kısmı H⁺ diğeri ise Na⁺ dayalıdır (SMCT). SMCT1 yalnız bazal tarafta yerleşir. Endojen maddelerin (laktat, piruvat, keton, kısa zincir amino asid, gamma-hidroksibutirat, vitamin B) yanı sıra salisilat, benzoat ve gabapentin gibi ilaçları da hücre içine ve/veya dışına taşırlar. Sistein'nin ön ilacı olan L-2-oksotiazolidin karboksilatta SCMCT1 ile taşınır. Monokarboksilik türevi olmalarına rağmen ibuprofen ve ketoprofen gibi ilaçları taşımazlar fakat bunlarla bloke olurlar.

RPE'de 3 tane folat taşıyıcısı bulunur: apikal tarafta bulunan redükte folat taşıyıcısı (RFT), folat alfa-reseptör ve proton ile eşleşmiş folat taşıyıcısı (PCFT). Bunlardan alfa reseptör bazolateral tarafta bulunur, aldığı folatı endozomlara gönderir. PCFT ise endozomlarda bulunur. Folatı endozomdan sitoplazmaya çıkarır. Daha fazla bazolateral tarafta yoğunlaşır. Alfa-reseptör ile PCFT Müller hücrelerinde de vardır. Bu hücrelerin folat alınımını sağlarlar. RPE'de bulunan sodyum dayalı multivitamin taşıyıcısı olan SMVT, RPE için önemli olan biotin ve pantotenatı taşır. Ayrıca antioksidan etkili lipoik asidi de RPE'ye taşır. RPE'de iki adet opiyat taşıyıcısı vardır: sodyum dayalı oligopeptid taşıyıcısı (SOPT1/2) ve proton-eşleşmiş peptid taşıyıcısı (PEPT1/2). SOPT'lar genelde 25 amino asitli peptidleri taşır. Di- ve tri-peptidler SOPT1'i aktive ederken SOPT2'yi inhibe ederler. Retina'da PEPT2 yaygın PEPT taşıyıcısıdır. Bu taşıyıcılar RPE'de OCT substratlarını elektrojenik olarak taşırlar. Bunlardan OCT3 (apikal/bazolateral) çeşitli ilaçları hücreye taşır: prazosin, klonidin, simetid, verapamil, imipramin, desipramin, kinin, nikotin, metilen dioksimetamfetamin gibi. OATP ise apikal tarafta lokalizedir. Ayrıca RPE'de P-gp, MRP ve BCRP gibi dışarı akış pompaları da yer almaktadır. P-gp daha fazla bazolateral tarafta bulunur ve ilaç direncinde önemlidir. Az da olsa apikal tarafta bulunan P-gp'nin önemi belli değildir.

Nazal yoldan ilaç emilimi: Nazal yol toplam 7,5 cm uzunluk ve 20 cm³ hacime sahiptir. Nazal boşluk sahip olduğu anatomik ve histolojik yapıdan ve yüksek kan akımından dolayı koku ve solunum işlevlerinden başka ilaç emiliminde, özellikle de büyük peptid yapılı ilaçlar için, önemli bir bölgedir. Farklı yapıda çok sayıda ilaç için ideal bir uygulama yoluna gelmiştir. Nazal boşluk non-olfaktör ve olfaktör epitelyum ile kaplıdır. Dört bölüme ayrılır: 1. Vestibül (burun eksternal girişini sarar), 2. Atriyum birinci bölüm ile üçüncü bölüm arasındaki arayüz arkası, 3. Olfaktör (nazal boşluğun apeksinde ve olfaktör bulbusun altında) ve kalan diğer alan 4. bölüm solunum bölümüdür. Bunlardan en fazla ilaç emilimi yüzey alanı ve kanlanması en fazla olan solunum bölümünden para/transsellüler olarak gerçekleşir (Tablo 41). Burada siliyerli ve siliyersiz kolumnar, goblet, ve bazal hücreler olmak üzere 4 çeşit epitelyum vardır. Nazal boşluk ayrıca 3 adet türbin ile bölünür. En alt türbin bölgesindeki epitellerin %15-20 siliyerli, %60-70 siliyersiz ve kalan %5-15 goblet hücrelerdir. Bu nedenle siliyersiz hücreler ilaç emiliminde önemlidir. Nazofarenks yönüne doğru giderek siliyerli hücre sayısı artar. Gerek

siliyerli gerekse siliyersiz kolumnar hücrelerin her birinde bulunan 300-400 villus respiratuar nazal mukozanın yüzey alanını büyük ölçüde artırır.

Tablo 41. Kinetik açıdan önemli nazal boşluk özellikleri.

Nazal bölüm	Yüzey alan (cm ²)	Damarlanma	Geçirgenlik
Vestibül	0.6	Düşük	Zayıf
Solunum	130	Çok yüksek	İyi
Olfaktör	10-15	Yüksek	Direkt beyin'e

İlaç emiliminde nazal yolun avantajları: 1. ilacın gastrointestinal sistemde enzimatik yıkım ve ilk geçişe uğramamasından dolayı biyoyararlanımı artırır; 2. küçük moleküller ve sindirim sisteminden emilimi düşük olan ilaçlar kronik kullanımda parenteral verilise göre daha uygundur. Buna karşın nazal verilmiş tahriş edici ilaçlar için uygun değildir. Toplam emilim miktarı gastrointestinal sisteme göre düşüktür (yüzey alanı farkına bağlı).

Nazal ilaç emilimi nazal (pH'sı (5,5-6,5; mukosilyer klirens, hücreler arası sıkı birleşme 3,9-8,4 Å) ve ilaç özelliklerinden etkilenir. İlaçlar sprey, damla ve toz şeklinde kullanılır. Nazal veriliste genelde 100 µL (25-200 µL) bir hacim uygulanabilir. Büyük moleküllerin (>100Da) biyoyararlanımı düşük olur. Lipofilik, polar olmayan ve çözünen ilaçların emilimi yüksektir. Su içinde çözünürlüğü düşük olan ilaçları (L-DOPA gibi) çözünür hale getirmek için ester şeklindeki (benzil-, metil-ester) preparatları kullanılır. Ayrıca gliserol, etanol, propilenglikol ve polietilen glikol gibi hem az toksik hem de az tahriş edici olan yardımcı çözücüler de emilimi arttırmak amacıyla kullanılır.

Emilimi artıran işlemlerden birisi epitel arası geçirgenliği artırmaktır (kitosan, karbopol). Mukosilyer işlev nazal taşımada ve nazal klirenste çok önemli işlev üstlenir. Muköz membran en fazla nazal türbinlerde bulunur. Septum goblet hücrelerde muköz üretirler. Nazal mukoza glikoproteinden zengin, IgA, lizozim ve defensin gibi moleküller de içerir. Siliyer hareketi yutak yönüne olup nazal geçiş süresi bireysel farklılık ile birlikte 10-15 dakika (6 dakika) içinde tamamlanır. Viskoziteyi arttırmak ilacın mukosilyer klirensini azaltır ve nazal boşlukta kalma süresini uzatır. Bu koşul metilsellulöz, hidroksipropil metil sellüloz, poliakrilik asit ile elde edilebilir. Ancak kalma süresinin klirensi her zaman emilimi artırmayabilir: karbopol+insülin emilimi metilsellulöz+insülin emiliminden fazladır. Nazal direnç ve kalma süresinin klirensi mikrosfer ilaç taşıyıcılarla da elde edilir. Mikrosferler su emerek şişer, viskoziteyi artırır ve böylece kalma süresini uzatırlar. Vazokonstrüksiyon emilimi azaltır. Fenilefrin asetil salisilik asit emilimini ve dopamin kendi emilimini azaltır. Nazal emilimini değiştiren diğer etkenlerden ilaç uygulama yeridir. Vestibülden genelde emilim azdır. Nazal arka kısımda siliyer hareket ön kısma göre daha hızlı olduğundan ilaçların arka nazal bölgelerinden emilim az olur. Ayrıca ilaç şekli de emilimi belirler: sprey farmasötik şekil, damla şeklinden daha fazla ön nazal kısma yerleştiği için klirensi az emilimi daha fazla olur. Mukosilyer sıcaklık, çevre kirliliği (kükürt disülfid, sigara dumanı)

emilimi azaltır. Primer silyer akinazı, astım, kistik fibrozis ve diyabet gibi hastalıklarda mukosilyer işlev azalır. Mukosilyer klirens ayrıca menstürasyonda ovülasyon öncesi ve geceleri de azalır. Polar ilaçlar kolayca hücre zarını aşamadıklarından ve muköz içinde çözündüklerinden emilimleri mukosilyerden en fazla etkilenen ilaçlardır. Biyoyararlanımları % 10 ve büyük moleküller için %1 düzeyeine kadar düşebilir.

Nazal uygulama lokal etki elde etmek için rinit-konjesyon ve enfeksiyon tedavisi amacıyla kullanılır. Lokal etkinin yanı sıra sistemik etki elde etmek için de kullanılır ve çok sayıda hastalık tedavisi için uygulanır. Olfaktör bölgeye uygulanan bazı ilaçların beyine geçişini kolaylaştırır ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda iyi biyoyararlanım sağlar. Nazal uygulama diğer hastalıkların tedavisinde de yararlıdır: hormon replasman (Estradiol), sigara bırakma (nikotin), vitamin B12 eksikliği (siyanokobolamin), diabetes insipidus dehidratasyonu (dezmopressin), laktasyonun uyarılması (oksitosin), postmenopoz osteomalazi (salmon kalsitonin), prostat kanseri (Buserelin), endometriozis (nafarelin), migren ve küme baş ağrısı (zolmitriptan, sumatriptan), ağrı (fentanil, butorfenol). İlaçların yanı sıra, nazal uygulama immünizasyonda önemlidir. Nazal bölgenin lenfden zengin submukozal dokusu IgG ve IgA'yı pekiştirir (influenza A&B gibi solunum sistem hastalıkları aşılarında).

Nazal ilaç emilimi çeşitli girişimlerle arttırılabilir: İlacın nazal boşluğa doğru şekilde uygulanması ve bunun için gereken pozisyonu sağlamak önemli etkenlerden birisidir. Ayrıca ilaç şekli ile ilgili emilim aşığıdaki uygulamalar ile arttırılır:

1. Metabolik enzim inhibisyonu: enzim inhibitörleri kullanılır: bestatin ve komostat- amilaz aminopeptidaz inhibisyonu için, leupeptin ve aprotinin- tripsin inhibisyonu ve kalsitonin yıkımının azaltılması için. Öte yandan basitrasin, amastatin, borolösün ve puromisin gibi inhibitörler lösin enkefalin ve büyüme hormon yıkımını azaltır. Safra tuzu ve fusidik asit emilimi hızlandırarak ilaçların yıkımdan kurtulmasını sağlar. Disodyum etilendiamin tetraasetat bir emilim hızlandırıcısı olarak β -sheet breaker peptid (β SBP) yıkımını azaltarak, Alzheimer hastalığına yol açan amiloid-beta(A β)-sheet'in yumaklanmasını ve dejeneratif etkisini azaltır.

2. Hücre zarının sivilığının arttırılması ve sıkı birleşmelerin gevşetilmesi: Bu şekilde etkili olan sürfaktanlar (Laureth-9), safra tuzları, yağ asidleri (taurodihidrofusidat) sayılabilir. Ancak bunlar mukozal zedelenmeye neden olurlar. Öte yandan polimerik hızlandırıcılar (kitosan, siklodekstrin, poli-L-arginin ve aminli jelatin) hücreler arasını açarlar ve kendileri büyük boyutlu moleküler yapılarından dolayı emilmezler ve sistemik toksisiteye yol açmazlar. Öte yandan kitosan, alginat ve selulöz'un mukoyapıştırıcı özellikleri de vardır. Böylece geçiş süresi uzatırlar ve mukosilyer klirensi azaltırlar. Karvediol ve karbamazepin kitosan veya alginat mikrosferleri şeklinde kullanıldıklarında emilimde artış görülmüştür. Nanopartikül şekli ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Nanopartiküllerin sınırlı şekilde TJ'yi geçmesi ve mukozal hücrelerde tutulması biyoyararlanımı azaltır.

3. Lipozomlar: içlerinde tutulan ilaçları (insülin, kalsitonin, nifedipin, levonorgesterol ve influenza aşısı) yıkımdan korurlar, yapışkanlığı ve penetrasyonu arttırırlar.

Vajinal yolla ilaç uygulama ve emilimi: Yapısal, inervasyon ve damarlanma özelliği ile içerdiği mikrobiyal flora (basili) ile immün hücreler vajinayı özel ilaç uygulama yolu kılmaktadır. Salgı bezleri içermese de dolaşımdan olan sıvı difüzyonu, servikal ve endometriyal sıvı akımı ile vajinada saatte bir gram salgı birikir. Bu oran yaş, menstürasyon, cinsel uyarı ve hastalıkla değişir. Sıvının miktarı, pH'sı, özelliği (viskozitesi), içerdiği enzimler (tripsin) ile ilaç uygulamasına etki eder. Vajinal mukozanın luminal tarafında çeşitli iyon pompaları bulunmaktadır. Bunlardan ikisi laktatı ve Cl⁻'yi, üçü ise protonu (H⁺) lümene pompalar. Buna karşın bazal tarafta bir tane proton pompası bulunur, H⁺'yi dolaşıma salıverir. Buna ve laktobasilere bağlı vajinal içeriğin pH'sı asidiktir (pH=3,8-4,2). Ayrıca luminal tarafa yakın olan hücreler daha sıkı tutulurlar. Vajinanın alt kısmı periferel sensör sinirlerle inervedir (ağrı hissedilir), fakat üst kısım otonomik sinirlerle inerve olduğundan burada ağrı veya mekanik manipülasyon hissedilmez.

Uzunluğu 10-14 cm olmasına karşın mukozal katmanlar sayesinde yüzey alanı 65-107 cm². Arter ve venler pleksüs oluştururlar. Venal drenaj hepatik/portal sisteme uğramadığından vajinal verilişte ilaçlar karaciğere uğramadıklarından hepatik ilk geçişten kurtulurlar.

Avantajları : İlk geçiş söz konusu değildir, gastrointestinal sistem tahrişi olmaz, kolay ve öz şekilde uygulanır. Ayrıca vajinal verilişte bazı ilaçların (progesteron, terbütalin, danazol, mizoprostol) kan ilaç düzeyi rahimdeki düzeyine göre düşük olabilir. Buna da "rahim ilk-geçiş" etkisi adı verilir.

Dezavantajları: Düşük biyoyararlanım, kültürel etken, sağlık bilgisi sorunu, tahriş ve cinsel birleşme sıkıntısı. Ayrıca eksternal ve bazal tarafta bulunan proteazlar çoğu peptid yapılı ilaçların emilimini olumsuz olarak etkileyebilir.

İlaçlar transsellüler, paraselüler (sıkı birleşmeleri aşarsa) ve reseptör (vezikül) aracılığıyla vajinadan emilir. Estradiol, esteron, progesteron, medroksiprogesteron asetat, norgestrel, noretistero, ve testosteron gibi steroidlerin emilimi genelde vajinadan iyidir. Ancak polar olmayan ve lipofilik olanlar (progesteron, esteron) polar olanlardan (testosteron, hidrokortizon) daha fazla emilir. Prostaglandinler de iyice emilir ancak PGE2'nin preparatından salınım pH değerine dayalıdır. Alifatik alkollerin emilimi lipofilite ve zincir uzunluğu artışıyla artar. Antimikrobiyal ilaçların emilimi farklıdır: sülfanilamid, metronidazolun emilimi sabit iken penisilin, sülfatiazol, azalomisin, mikonazol ve klotrimazolun emilimi azdır. İnsulin emilimi iyi olanlardandır. Daha yüksek moleküler ağırlıklı, peptid ve protein yapılı ilaçların vajinadan olan emilimi çoğu yollardan (rektal, bukkal, dermal) daha fazla ve güvenlidir, fakat pulmoner ve nazal yollardan daha azdır. .

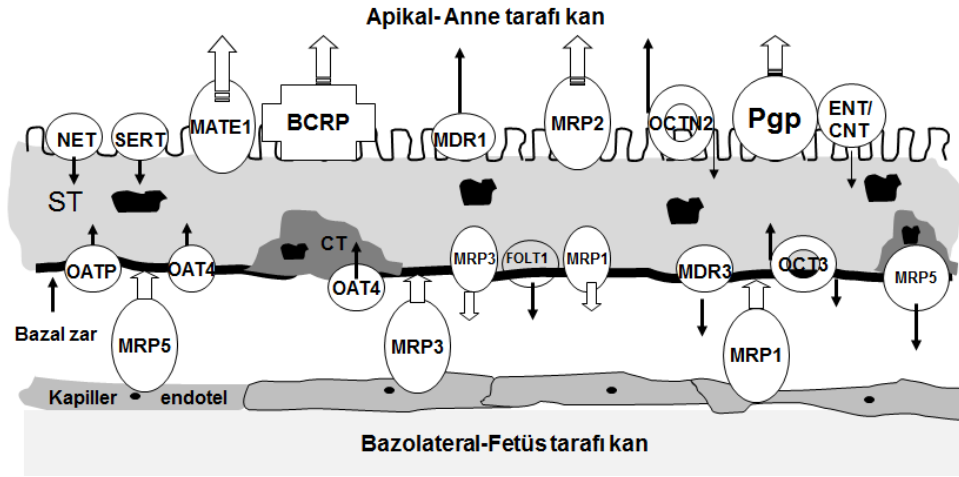
İlaçların farmasötik şekli vajinal emilimi değiştirir: sistemik etki amaç ise solüsyon, süspansiyon ve köpük şekil tableten daha fazla emilir. Az iyonizasyon derecesi ve yüksek çözünürlük emilimi artırır. Öte yandan lokal etki elde etmek için biyoyapışkanlar, jel ve krem uygun olur. Beş buçuk cm çapında ve 4-9 cm eninde halka şeklinde polimer yapılı "vajinal halka" ilaç şekli kontraseptif ve hormon replasman amaçlı kullanılır. Halkanın yüzeyindeki ilaç hızlı şekilde salıverilip hızlı etki sağlar. Rezervuar içindeki ilaç kontrollü şekilde salıverilir ve uzun süreli bir etki sağlar. Melittin toksini içeren

nanojel şekli HIV virüsün replikasyonu değil bütünlüğünü bozarak HIV'ye karşı savaşta yeni bir ilaç uygulama şeklidir.

Plasentadan ilaç Emilimi: Placenta mekanik lipid engelinin ötesinde önemli kinetik rol üstlenir. Placenta, fetal tarafta bulunan villuslar maternal taraftaki kan içine uzarlar. Villus hücre zarı, maternal ile fetal kan arasında bir lipid bariyeri oluşturur. Erken gebelikte placentadan difüzyon yolu (25 µm), gebeliğin geç evrelerinden (2 µm) çok daha uzundur. İlaç geçişi, yağda çözünürlük, konsantrasyon ve iyonizasyon derecesine bağlıdır. Genelde, bağırsaktan geçebilen bir ilaç placentayı da geçer. Geniş yüzey alanı ve yüksek kan akışına sahiptir (500 mL/dak). Yağda çözünen ve moleküler ağırlığı 600 daltondan küçük olan ilaçlar placentayı geçebilirler. Buna göre ilaçların placentayı ne oranda geçebildikleri ve gebelikte kullanılıp kullanılmayacakları tahmin edilebilir. Placenta, kinetik etkisinin yanı sıra karışık okside edici sisteme de sahiptir. Bu enzim sistemi sigara ile indüklenir. Placenta monoamin oksidaz, kolinesteraz ve mikrozomal enzimleri içerir. Dolayısıyla ilaçları metabolize ederek anne tarafından alınan ve enzim indükleyici niteliğe sahip olan ilaçlar placental enzimlerden etkilenir. Gebelik sırasında farmakoterapi anne için önemli olduğu gibi embriyo (fertilizasyondan 56. güne kadar) ve fetus (56. günden gebelik sonuna kadar) için de önemlidir. İlaçların fetus üzerindeki etkileri bilinmiş olsa bile hamilelikte ilaç kullanımı kaçınılmaz hale gelmiştir. Bunun nedeni yarar-zarar değerlendirilmesi yapılarak annenin ciddi hastalıklarının (epilepsi, kanser) tedavi edilme zorunluluğu ve giderek hamilelik oranının artması en başta gelen nedenler olarak gösterilebilir. Ayrıca fertilizasyon ile hamilelik saptanması arasında geçen süre, organ gelişiminde önemli olsa da, bazen gözden kaçabilir ve yeni gelişen fetusun ilaca maruz kalmasına yol açar. Antiaritmik, antikanser, analjezik, antidepressan, antihistamin, antiemetik, hipoglisemik, anti epileptik, antibiyotik, antiviral ve diüretik gibi ilaçlar gebelikte sıkça kullanılan ilaçların başında gelseler de, günümüzde çok sayıda ilaç ve bağımlılık yapan maddeler de kullanılmaktadır.

İlaçların placentayı geçmeleri yalnız fiziko-kimyasal özelliklerine göre değil, placentada bulunan ve ilaçları taşıyan protein pompalarına da bağlı olduğu gün ışığına çıkarılmıştır. ABC ve SLC pompalarının üyeleri apikal ve bazolateral tarafta bulunmaktadır. Bunlardan P-gp, MRP2 ve BCRP apikal tarafta ilaçları anne kanına (fetal koruma) pompalarken, placenta da en yaygın dışarı akış pompasıdır. MRP1 ise bazolateral zarda bulunur. Lökotrien, redükte glutatyon gibi endojen maddeleri ve konjüge maddeleri (steroid) anne tarafından fetal tarafa pompalar. Ayrıca MRP1 çeşitli ilaçları da (antiviraller, folat analogu, metotreksat) ve ağır metalleri fetal tarafa aktarır (Şekil 64).

SLC üyesi pompalar (OCT, OAT, OATP, OCTN, CNT/ENT) spesifik veya polispesifik olup, apikal tarafta enerjiye dayalı olmayan şekilde hidrofilik ve iyonize ilaçları trofoblast içine pompalar.



Şekil 64. Plasentada bulunan önemli taşıyıcı protein moleküllerin yerleşmesi. BCRP, breast cancer resistance protein; ENT/CNT; Concentrative and equilibrative nucleoside transporters; FOLT1: folate transporter; MATE1: multidrug and toxin extrusion protein; MDR, multidrug resistance protein; MRP, multidrug resistance-associated protein; NET, noradrenalin transporter; OAT, organic anion transporter; OATP, organic anion-transporting polypeptide; OCTN organic cation transporter; SER, serotonin transporter. ST: Sinsitiotrofoblast, CT: Sitotrofoblast.

Folat reseptörü apikal tarafta bulunurken, folat taşıyıcısı (FOLT1) bazal taraftadır ve folatı fetal kana pompalar. Prostaglandin taşıyıcısı (PGT) prostaglandin ve tromboksanın yanı sıra furosemidi de sinsityotrofoblastlara taşır. İlaçların klirensi gerek maternal taraftan fetal tarafa (Kl_{mf}), gerekse bunun tersi olacak (Kl_{fm}) şekilde pasif difüzyon (pd) veya taşıyıcı ile (tm) olan işlemlerin kombinasyonudur. Fakat klirens maternal taraftan fetal tarafa söz konusu olduğunda taşıyıcı aracılığı ile olan klirens pasif difüzyon ile olan klirensten çıkarılır:

$$Kl_{mf} = Kl_{pd} - Kl_{tm}$$

$$Kl_{fm} = Kl_{pd} + Kl_{tm}$$

Taşıyıcı ile klirens kapasite sınırlı ve rektifiye olduğundan Michaelis-Menten denklemine tabii tutulur. Buna göre total klirens::

$$Kl_{tm} = \frac{V_{max}}{K_m + [C_{ma}(fa)]}$$

$$Kl_{fm} = \frac{Kl_{pd} + V_{max}}{K_m + [C_{ma}(fa)]}$$

ve

$$Kl_{mf} = \frac{Kl_{pd} - V_{max}}{K_m + [C_{ma}]}$$

Lipofilik ilaçlarda $Cl_{pd} \gg \gg Cl_{tm}$, ve total klirens hemen hemen Cl_{pd} 'ye eşdeğer olur.

İç kulakta ilaç emilimi: İlaç emilim ve salınımı, iç kulak (Vestibül ve koklea) içinde terapötik ilaç yoğunluğunu sağlamakta olduğu gibi ototoksisitede de çok önemlidir. Koklea içi perilenf ile doluyken, koklea içinde bulunan ve kokleayı (apeks hariç) ikiye ayıran (skala timpani ve skala vestibüli) koklear partiyon endolenf ile doludur. Bu iki lenf sıvısının yapısı farklıdır: perilenf plazma benzeri ekstraselüler

sıvıya benzerken, endolenf daha fazla hücre içi sıvıya benzer, yüksek (140 mM) K⁺ içerir ve pozitif yüklüdür (+85 mV). Koklear partisyonda bulunan stria vascularis üç tip hücreden oluşur: bazolateral, ara ve partiyon iç tarafına bakan marjinal hücreler. Çeşitli iyon pompaları ve ilaç taşıyıcıları içermektedir. Kemoterapide (enfeksiyon ve onkoloji) kullanılan bazı etkin ilaçların iç kulağa olan geçişleri hem tedavi hem de ototoksistide çok önemlidir. Bunlardan aminoglikozidler ve platinli ilaçlar örnek olarak gösterilebilir.

Stria vascularis tabakasında bakır taşıyıcısı olan copper transporter (CTR1) ve OCT2 gibi ilaç taşıyıcıları bulunmaktadır. CTR1'in lokalizasyonu netleşirse de, OCT2'nin apikal ve bazolateral tarafta bulunduğu kesindir. Ayrıca, marjinal hücrelerdeki Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (NKCC1) simporteri bazolateral taraftan 1 Na⁺, 2 Cl⁻, ve 1 K⁺ iyonunu marjinal hücre içine taşırlar. Daha sonra, apikal taraftaki K⁺ kanalları potasyumu endolenfe salıverirler. OCT2 ve CTR1 ayrıca sisplatin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçları da taşır. Bu nedenle bu taşıyıcıların inhibitörleri (simetidin) sisplatin'in iç kulaklara olan alınmasını azaltır.

Aminoglikozidler, kuvaterner bileşikler olarak ökaryotlarda hücre zarını geçemezler. Bu nedenle parenteral olarak verilirler. Etkileri alkalik ortamda artar: yüksek pH aminoglikozidlerin iyonizasyonunu azaltır ve bakteriyel zarlarını zedeler.

Aminoglikozidler endositoz, mekanotransdüser ve Transient Receptor Potential (TRP) kanallarından hücre içine geçerler. İlk aşamada bu ilaçlar plazma zarında negatif elektrik yükü taşıyan moleküllere bağlanarak kalsiyumu hücre zarından atar ve hücre zarı fonksiyonu bozulur. Ayrıca proksimal tubülöz ve iç kulak dış tüy hücrelerinde (OHC) yaygın olarak bulunan glikoprotein yapıdaki megalin aminoglikozidleri hücre içine sokar. Bu nedenle bu iki doku aminoglikozid toksisitesinden fazlaca etkilenir. OHC'lerin sesi artırma işlevi olduğundan zarar görmesi işitme kaybına yol açar. Aminoglikozidler hem koklear hem de vestibüleri etkileşeler de streptomisin'de daha fazla vestibüleri, amikasin ise kokleayı daha fazla etkiler.

İlaç emilimini değiştiren etkileşimler:

a. Antiasit ve tetrasiklinler demir sülfat ile etkileşir. Bu nedenle demir sülfat, 3 saat önce veya 2 saat sonra verilmelidir. Bu durumda etkileşim oluşmaz. Genel olarak gastrik asidin azalması bazı bazik ilaçların çözünürlüğünü azaltır.

b. İndometazin ve nitrofurantoin gibi ilaçlar diflunisal, florid ve fenitoinin emilimini azaltır.

c. Adzorbantların (kaolin, bizmut subsalisilat gibi) linkomisin, promazin, tetrasiklin, antikoagülan ve tiroksinin emilimini azalttığı saptanmıştır.

d. Mide boşalmasını azaltan ilaçlar (imipramin, triheksfenidil ve diğer antikolinergikler) sindirim sisteminde ilaçların (L-DOPA) metabolizmasını artırır ve böylece emilen miktarı azaltırlar. Digoksinin sindirim sisteminde olan enterobakter-dayalı metaboliti inaktiftir. Tetrasiklin ve eritromisin, digoksinin inaktivasyonunu azaltır. Neomisin ve sülfasalazin, digoksinin biyoyararlanımını azaltır. Fenobarbital, griseofulvinin emilimini ve plazma yoğunluğunu azaltır. Heptobarbital, dikumarolun emilimini ve

plazma yoğunluğunu azaltır. Sindirim sisteminde yemek, bazı ilaçların biyoyararlanım ve etkilerini azaltır (linkomisin, kaptopril, hipnotikler). Simetidin ve benzeri ilaçlar mide asit salgısını azaltarak ilaçların midede çözünme azaltır.

e. Bazı ilaçlar diğerlerinin proteine olan bağlanmalarını değiştirerek emilimlerini de etkilerler (Tablo 42).

Tablo 42: Bazı ilaçların proteine bağlanmalarını değiştiren ilaçlar.

İlaç	Proteine bağlanmayı azaltan ilaçlar
Varfarin	Mefenamik asit, etakrinik asit, nalidiksik asit, diazoksit, TSA, fenilbutazon, tiroksin, klofibrat.
Fenilbutazon	Tolbutamid, indometazin, sülfadoksin, piridazin
Fenitoin	Yağ asitleri, salisilik asit, sülfisoksazol, fenilbutazon, valproik asit

Bir ilacın ikinci bir diğer ilacın bağlanmasını azaltması sonucu ikinci ilacın serbest fraksiyonu artar. Bunun sonucu olarak terapötik/ toksik etki artar. Öte yandan klirens ve dağılım hacmi artar ve total kan yoğunluğu azalır.

f. Yemek: Linkomisin kahvaltıdan bir saat önce verildiğinde biyoyararlanımı %60 oranında azalır. Kahvaltıdan hemen sonra verildiğinde biyoyararlanımı yalnız %20 oranında azalır. Kaptopril yemekten sonra verildiğinde biyoyararlanımı %35-40 oranında azalır. Hipnotiklerin emilimi yemekle azalır ve etkileri daha geç başlar. Bu durum, hipnotik dozun artışı ve toksik etkiye yol açabilir.

İlaç emilim oranı ve miktarı:

Emilim oranı = emilim oran sabitesi x emilen miktar;

Emilim miktarı = Biyoyararlanım x Doz

Emilimde total emilim miktarının yanı sıra emilim oranı (hızı) önemli bir kinetik parametredir ve bir ilacın tek dozunun etkililiği emilim hızının ve derecesinin fonksiyonu olarak kabul edilir. İki ayrı ilacın aynı emilim miktarı, bu iki ilacın eş biyoyararlanımları olduğu anlamına gelmez. Hızlı emilen ilaçların gastrointestinal sistem ile temas süreleri az olur ve var ise ilacın neden olabileceği gastrointestinal sistem rahatsızlığı azalır (asetil salisilat, tetrasiklin). Bunun tersi de geçerlidir. Klinikte kullanılan ilaçların farklı ürünlerinin ya da farklı koşullarda (yemek ile birlikte veya yemekten ayrı) görel emilim oranı, tek dozdan sonra elde edilen C_{pmax} değerini elde etmek için gereken süre ile karşılaştırılır.

Emilim miktarının tahmini: Emilim derecesi ya da görel emilim derecesinin tahmini, preparatların verilisinden sonra ya C_p -zaman eğrisindeki AUC, ya da ilacın idrardaki değişmeden atılan total miktarının ölçümü ile yapılabilir. İlaçtan elde edilen veriler standart ilaç ile karşılaştırılır. Standart, aynı ilacın i.v. formu veya p.o. verilen sıvı şekli veya suda çözünen şeklidir. AUC'nin C_p ünitesi vardır (örneğin μg , saat/mL).

Kana salınım ve yeniden emilim döngüsü: Bazı ilaçlar dokulardan kana (veya tersi) salıverilir ya da yeniden emilir. Böylece yarı ömürleri uzar.

a. *Salyaya salınım:* İlaçlar pasif difüzyon ile kandan salyaya geçerler (Li^+ , I). Yağda çözünürlük ve iyonizasyon derecesi salya / plazma oranını saptar.

$$\text{Asidik ilaç için } Cs/ Cp = \frac{1+ 10^{(pH_s - pK_a)}}{1+ 10^{(pH_p - pK_a)}} \times \frac{f_p}{f_s}$$

$$\text{Bazik ilaç için } Cs/ Cp = \frac{1+ 10^{(pK_a - pH_s)}}{1+ 10^{(pK_a - pH_p)}} \times \frac{f_p}{f_s}$$

Cs/Cp: salya / plazma oranı; PKa: ilgili ilacın pKa'sıdır. pH_s ve pH_p: sırasıyla salya ve plazma pH'sıdır. f_p ve f_s : sırasıyla plazmadaki ve salyadaki serbest ilaç fraksiyonudur. Salyada ilaç bağlanması söz konusu olmadığından $f_s=1$.

Bazı ilaçların salya yoğunluğu Cp değerine eşittir. Bu durum ilaç düzey monitörizasyonunda önemlidir. Eğer terapötik amaçlı kullanılırsa Cs/Cp'nin sabit olması gerekir. Fakat f_p/f_s her zaman sabit kalmaz ve zamana bağlı olarak değişir (prokainamid, teofilin). Bu da kinetiğin non-lineer olduğunu gösterir. Kafein, siklofosamid, amilobarbiton, klonidin, fenitoin, fenobarbiton, etosüksimid, karbamazepin, digoksin, sülfonamid, amitriptilin gibi ilaçlar salyaya salınımı yüksek olan örneklerdir. Tolbutamid, klorpropamid (zayıf asit), prokainamid ve mepiridin (zayıf baz) gibi ilaçların Cs/Cp oranı geniş bir pH alanında (6-8) salya pH 'sına duyarlıdır. Fenobarbital'ın Cs/Cp oranı ise pH 7'ye kadar salya pH'sından bağımsızdır.

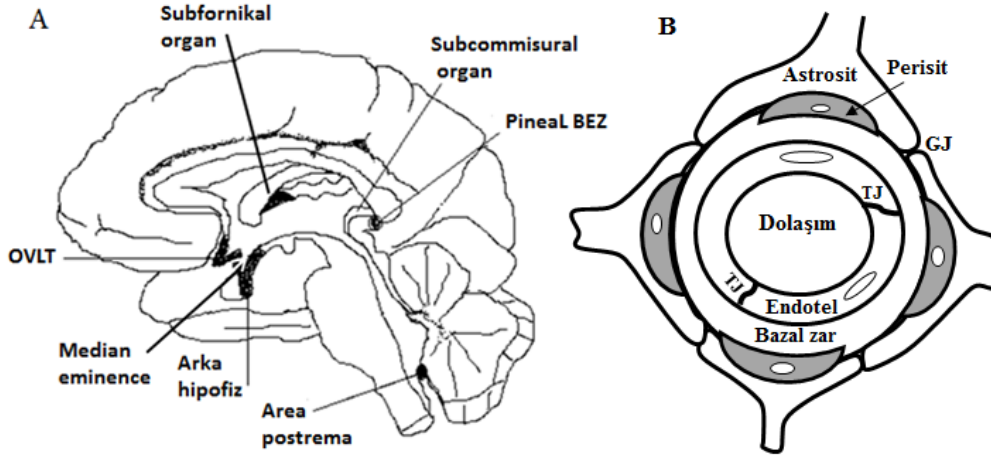
b. *Gastrik salınım:* Bazik ilaçlar kandan mideye salıverilir ve bağırsaktan tekrar emilir (kinin, petidin).

c. *Enterohepatik döngü:* Suda çözünen ilaçların glukoronil ile konjüğe şekilleri bağırsağa salıverildikten sonra orada enzim ve mikroflora etkisiyle konjüğüattan ayrılır ve ilaç bağırsaktan tekrar emilir, portal dolaşıma geçer ve karaciğere ulaşır. Döngünün her defasında ilacın bir bölümü atılır (feçes ve idrar ile). Döngü konjüğe olan ilaçların yarı ömürlerini artırır. Enterohepatik döngü normal fizyolojik koşullarda her öğünde iki kez olur. İyon değiştirici reçineler bu döngüyü engeller.

Santral Sinir Sistemine İlaç Geçişi: İki tane engel beyine ilaç giriş ve çıkışını kontrol eder: Kan beyin engeli (KBE) ve Kan BOS (KBOSE) engeli.

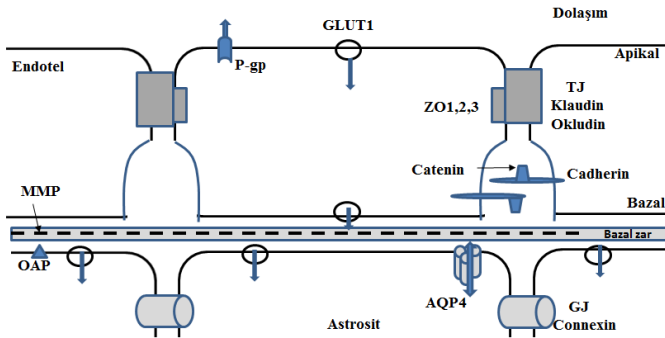
Kan beyin engeli (KBE): İnsan beyinde 900 km uzunluğunda >1100 milyar kapiller vardır. Parankimde kapiller arası mesafe 40 μm 'dir. Buraya iki nöron yerleşebilir. Buna göre kapillerden sızan moleküllerin nöron somalarına erişmeleri için en az 20 μm mesafe difüze olmaları gerekir. Bu sırada tüm beyin ekstravasküler ortamında denklik sağlanır. İlaçlar beyine kapiller ve BOS dolaşımı ile ulaşır. Koroid pleksus BOS'den kana olan organik asitlerin (penisilin) transferinde aktif taşıma bölgesini oluşturur. İlaçlar ventriküler BOS'a direkt olarak koroid pleksustan ulaşırlar ve oradan beyine sızarlara, ve sonuçta beyinde BOS'a göre daha yüksek konsantrasyon oluştururlar. Örneğin propranololun

yoğunluğu beyinde BOS'a göre 250 kat daha yüksektir. Beyin, kalp debisinin 1/6'sını almasına rağmen beyinin yalnız beyin ventriküllerini saran sirkumventrikülerin sensör ve sekretör bölümlerinde kan damarları vücudun diğer bölgelerine benzer, KBE bulunmaz ve ilaçlar kolayca bu bölgelere geçebilir (Şekil 65).



Şekil 65. KBE'nin bulunmadığı circumventriküler yedi beyin bölgesi (A): **I-Sensör** olanlar üçüncü Ventrikül etrafındaki (circumventriküler) yapılar: 1. Subfornikal organ (kardiyovasküler/sıvı regülasyonu anjiyotensin etki yeri, üçüncü ventrikül'ün tavanındadır); 2. Organum vasculosum of lamina terminalis (OVL) ozmoreseptör-peptid ve sıvı regülasyonu; 3-Area postrema, dördüncü ventrikül zemininde. **II-Sekretör** olanlar: a. Median eminence (Tanisit adlı hücreleri içerir, hipotalamusu hipofize bağlayan hipofizeal portal sistem ile entegredir; CRF, GnRH, TRH, GHRH ve dopamin gibi hipofizyotrofik hipotalamus hormonları portal-genel dolaşıma girmeden önce depolar; b. Posterior-nörohipofiz (oksitosin ve ADH depolar ve salıverir); c. Subcommisural organ (spondin-fiber oluşturarak sylvian kanalı açık tutar) belli peptidleri BOS'a salıverir, d. Pineal bez melatonin salıverir. (B): KBE'nin mikroskopik yapısı. GJ:gap-junction-ara bağlantı, TJ:tight junction.

Beynin diğer bölgelerindeki kan damarları vücudun diğer bölgelerindekilerden yapısal olarak farklıdır. Burada endoteller arasındaki sıkı bağ (okludin, klaudin, junctional adhezyon molekülleri gibi transmembran dimerler oluşturur) paraselüler geçişe izin vermez (Şekil 66). Bu nedenle ilaçların transselüler yolla kandan beyine geçmeleri gerekir. Bununla gerçekleşmesi için ilacın lipofilik, moleküler kitlesi <400 kDa ve serbest olması gerekmektedir.



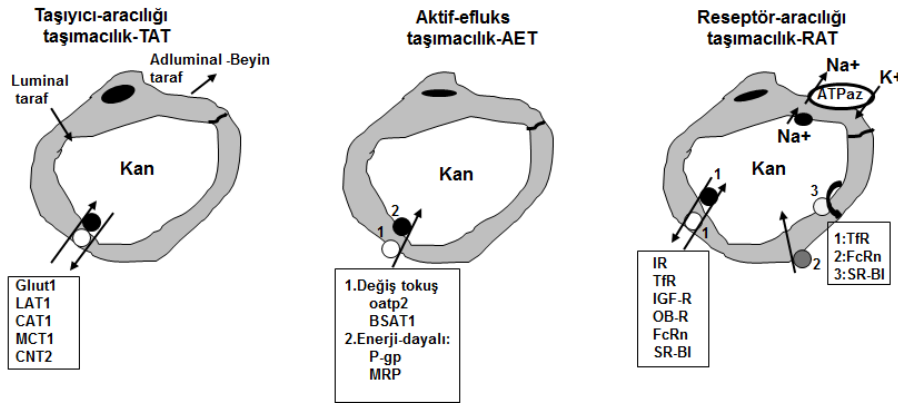
Şekil 66. KBE de bulunan moleküler yapılar. MMP: Matrix metalloprotein, TJ: tight-junction; GJ: Gap junction, AQP+: aquaporin 4. ZO: Zona okludin

Botulinum nörotoksini gibi büyük moleküler yapıları olanlar KBE'yi geçmez. Bu nedenden botulizm'de yalnız periferik nöral semptomlar görünür. Bunun yanı sıra kapillerler bazal zar ve astrositlerin son ayakları ile kaplanır (kapillerin beyin tarafının %90'nını kaplar). Kapillerler endotel, perisit ve astrosit

son ayak örtüsü birlikte KBE'yi oluşturur. Bu engelde yalnız endoteller ilaç geçişini engeller (astrozit ve bazal zar ilaç geçişini engellemez). KBE, dolaşım ile beyin'in ekstraselüler ortamını birbirinden ayırır. Böylece kandan beyin-interstisyel sıvıya ilaç geçişini düzenler.

KBE doğumdan sonra gelişmemiş olur ve daha sonra ilk yıl içinde gelişir. Bu nedenle sarıkkı bebeklerde safra pigmentleri santral sinir sisteme geçer ve asfiksi varlığında, bazal gangliyayı zedeler (kernikterus). Sağlıkta beyin için gereken moleküllerin dışında (O_2 , CO_2 , hormon vs.) KBE diğer molekülleri beyine geçirmez. İlaçların endotelleri (200 nm) ve bunu saran luminal ve abluminal zarları geçmesi gerekir. KBE suda çözünen ilaçların geçişine bir engel oluşturur ve yalnız yağda çözünürlüğü yüksek olanlar (tiopental > barbitol) veya iyonize olmayan fraksiyon beyine geçebilir.

KBE'de bulunan taşıyıcı-aracılığı taşıma (TAT), aktif eflüks taşıma (AET) ve reseptör-aracılı taşıma (RAT) gibi taşıyıcılar KBE'de moleküler taşımada rol oynarlar (Şekil 67). TAT örneklerinden glukoz taşıyıcısı GLUT1, büyük amino asit taşıyıcısı LAT1, katyonik amino asit taşıyıcısı CAT1, monokarboksilik asit veya laktat taşıyıcısı MCT1 ve adenosin taşıyıcısı luminal ve abluminal tarafta bulunarak substratları çift yönlü taşırlar. LAT1 bazı ilaçların KBE'den taşınmalarını sağlar. Bunlardan L-DOPA, melfalan, α -metildopa, gabapentin örnek olarak verilebilir. GLUT1 eksikliği (kalıtsal De Vivo hastalığı) beyine yetersiz glukoz taşınması sonucu gelişimsel gecikme ve nörolojik bozukluklara neden olur. AET üyeleri beyinden kan tarafına taşıma yaparlar. Örnek olarak; luminal tarafta bulunan enerji-dayalı P-gp ve multi ilaç rezistans protein MRP verilebilir.



Şekil 67. KBE'den taşıyıcı moleküller tarafından ilaç taşıma işlemleri:

Öte yandan abluminal tarafta organik anyon polipeptid taşıyıcı 2 (OAT2) ve KBE-spesifik anyon taşıyıcı tip 1 (BSAT1 sodyum-bağımsız) taşıyıcılar bulunur. Sodyum-dayalı amino asit taşıyıcılar nötr küçük/büyük amino asit (alanin, serin, metionin, valin vs), azottan zengin amino asitler (glutamin, histidin, asparagin) ve asidik amino asitleri (glutamat, aspartat) voltaja dayalı şekilde taşırlar. Öte yandan, insülin reseptörü IR, transferin reseptörü TfR, insülin-benzeri büyüme faktör reseptörü IGF-R, leptin reseptörü OB-R, neonatal Fc reseptörü, FcRn, tip1 scavenger reseptör SR-B çift yönlü çalışan RAT örneklerindedir. Bunlardan TfR hem luminal hem de abluminal tarafta bulunur; FcRn ise seçici olarak abluminal tarafta yerleşir ve IgG'nin beyinden kana olan çıkışını sağlar. SR-B1 seçici şekilde

luminal taraftadır lipoproteinlerin kandan beyin kapiller endotelial kompartmana geçişini endositoz ile (transsitoz değil) gerçekleştirir. Na^+ luminal taraftan Na^+ pompası ile, abluminal taraftan ise Na^+/K^+ -ATPaz pompası ile kandan beyin tarafına alınır. Bu hareketlilik endotel tarafından interstisyel sıvı salınımı için gereken ozmotik gücü sağlar.

Virüsler KBE'yi geçerken bakteriler genelde geçemezler; istisnalar hariçtir (Lyme hastalığı nedeni olan spiroketler ve sifiliz nedeni *T.pallidum*). İnflamasyon ve hastalıklarda (menenjit, epilepsi, MS, tripanozomiyazis, Alzheimer hastalığı, HIV) KBE geçirgenliği bozulur ve ilaçların beyine geçişleri artar. Örneğin penisilin G suda çözünen bir ilaç olarak ($\text{pKa}=2.6$) beyine geçişi azdır fakat menenjitte geçişi artar. Ampisilin'in BOS'taki yoğunluğu normal insanda serumun %2'si iken, menenjitte bu oran %13 olur. Parkinson hastalığında dopamin polar olduğundan KBE'yi geçemez. Bu nedenle L-DOPA kullanılır, KBE'yi geçer ve beyinde dopamin'e dönüşür.

KBE geçirgenlik artışı terapötik öneme de sahiptir. KBE, beyine antibiyotik geçişini ve kanser kemoterapisini engeller. Bu durumda KBE'nin geçici olarak hiperozmolar mannitol ve diğer ilaçlar ile kırılması (ozmotik KBE kırılması) tedaviyi kolaylaştırır (antibiyotik ve kanser kemoterapisi). Ayrıca, lipofilite artışı, peptidleri saklama, yapısal değişiklik (kolesterol yerine kolesteril), ozmotik manipülasyon, polisorbitat ile kaplı nanopartikül kullanılan yöntemlerde doksorübisin gibi ilaçların beyine geçmesi artırılır. Mono-lipid mikro-kabarcıkların ultrason güdümü ile KBE'yi geçmeleri ve bunlara bağlı ilaçların beyine geçişleri artırılır. KBE'yi geçmekte lipofilite önemli olsa da diğer etkenlerde önemlidir: Fenobarbital ve fenitoin'in lipofilisiteyi yüksek olmasına karşın beyine taşınmaları beklenenden azdır. Bunun nedeni de plazma proteine bağlanmalarıdır. L-DOPA ile dopamin benzer lipofilisiteyi vardır fakat L-DOPA dopaminden daha fazla beyine geçer. Ayrıca L-DOPA eroiden daha az lipofilik olmasına karşın beyine geçişleri aynıdır. Bunun nedeni L-DOPA için seçici taşıyıcı mekanizmaların bulunmasıdır. Kimyasal yapı özellik de KBE'yi geçmek için önemlidir. L-glukoz ile D-glukozun aynı lipofilik özelliklerine karşın D-glukoz daha fazla beyine geçer. Sistemik injekte edilen (ID) ilacın beyin dokusunun her gram (g) başına olacak yüzdesi (%) KBE permabilite(P)-yüzey alanı (S) ve AUC ile orantılıdır: $\%ID=P \times S \times AUC$

İlaç lipidite edildiğinde $P \times S$ artar. Ancak ilaç klirensi değişir ve yarı ömrü kısalır. Buna bağlı AUC değeri düşer. KBE-gözeneklik geçirgenlik eşik değeri 400-500 Da'dır. KBE için moleküler por alanı 80 Å (>300-400 Da)'dır. Buna göre bir ilacın moleküler boyutu 50 Å dan (250 Da) 100 Å (400 Da)'a değerine yükseldiyse KBE permabilitesi 100 kat azalır. Bu nedenle eğer lipofilite ile moleküler boyut birlikte artarsa geçirgenlik lipofilite ile orantılı artmaz.

Kan-BOS engeli (KBOSE): Kan ile BOS arasında iki tane engel sistemi vardır. 1. Koroid pleksus (KP) ile epiteller arasında apikal tarafta klauzinden oluşan engel ilacın kandan BOS'a geçişini kontrol eder; 2. Araknoid zarı ve altındaki subaraknoid alanı beyin çevresinde ayrı bir engel oluşturur. KP fenobarbital, deksametazon, sefalotini metabolize eder. BOS 20-30 mL/saat oranında üretilir. Üretimi diurnal değişiklik gösterir: saat 18:00'de 12 ml üretilirken saat 02:00' de ise 42 mL üretilir.

Ventriküllerde 140 mL BOS bulunur. Bu hacim günde 4-5 kez yenilenir (100 mmHg sistolik basınçta 10 mmHg BOS basıncı). KP %25 kan ve % 15-18 interstisyumdan oluşur. Kapillerleri 10-15 µm çapında, bazal tarafta astrosit son ayakları yoktur. Bazal zarı çok katmanlıdır. Mikrovillus yüzey alanı 75 cm² (beyin kapiller yüzey alanı 155 cm²)'dir. İçindeki protein, plazma protein düzeyinden 2-3 kat daha azdır. Katyonlar pleksusu anyonlardan daha fazla geçerler. Azidotimidin gibi ilaçlar KP epitelini kolayca geçer fakat KBE'yi minimum derecede geçerler. Beyin ekstraselüler sıvısı BOS aracılığıyla araknoid granülasyon ve kraniyal/spinal sinir köklerinden venöz kana aktarılır. Araknoid granülasyonu tek yönlü olarak BOS'u ve büyük molekülleri venöz kana taşır. İ.V. verilşte lumbar ilaç düzeyi ventriküllerdeki düzeyden daha yüksektir. Lumbar verilen ilaçların yarı ömrü ventrikül BOS'a verilişten daha uzundur. BOS içi veriliş yavaşça i.v. veriliş gibidir. BOS içine injekte edilen ilaçlar kan tarafına hızlı şekilde geçer, endipimal tarafta kalarak beyin tarafına daha az ve yavaşça difüzyon ile geçerler. İ.C.V. verilen fibroblast büyüme faktörü peri-ventriküler astroglizozise neden olur. Parkinson hastalarında i.c.v. glial-derive nörotrofik faktör substantia nigra veya caudat putamen'e geçmez.

İlacın özellikleri de BOS'a geçişini etkilemektedir. düşük molekül kitlesi, lipofilik, az protein bağlanması olan ilaçlar BOS'tan beyine geçerler. β-laktam antibiyotikler yüksek dozda epilepsiye neden olurlar. Florokinolonlar beyine çok iyi penetre olur. P-gp inhibitörleri (ivermektin) P-gp ile atılan ilaçların beyin düzeyini artırır. Antiepileptiklerin BOS'a geçişi klinik önem taşımaktadır. Diazepam (ve metaboliti olan desmetildiazepam ve oksazepam), klonazepam ve etosüksimid hızla BOS'a geçerler ve 3-7 dakika içinde denge sağlanır. Valproik asit, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin daha yavaş geçerler ve 12-18 dakika içinde denge durumu sağlanır. Daha iyonik olan primidon ve metaboliti (feniletimalondiamid) ve karbamazepin metaboliti (karbamazepin-10,11-epokside) daha yavaşça geçebilirler (40-50 dakika). Bu değişikliğin nedeni incelendiğinde proteine bağlanma ve iyonizasyon derecesinden daha çok, yağda çözünürlük en önemli etken olarak bulunmuştur.

BOS'tan beyine geçişten fazla beyinden BOS'a geçiş de söz konusudur. Genelde beyindeki ilaç yoğunluğu BOS'tan yüksektir: Temporal lobdaki fenitoin düzeyi BOS'takinden 6 kat fazladır; propranolol yoğunluğu beyinde 250 kat BOS'tan yüksektir. Kandan BOS'a ilaç geçişini etkileyen diğer bir faktörse pH'dır: BOS (pH = 7.3) plazmaya göre (pH=7.4) biraz daha asidiktir. Bu durum zayıf bazların geçişini zayıf asitlere göre daha kolay kılmaktadır. Valproik asit ve metabolitlerinin BOS yoğunluğu, total ve serbest fraksiyon yoğunluğu ile orantılıdır. BOS'teki konsantrasyon her zaman serbest plazma yoğunluğundan küçüktür ve serumdeki serbest/total oranına yakındır. Örneğin Fenitoin, Fenobarbital ve Klordiazepoksid için BOS/ serbest Cp oranı ile plazmadaki serbest/total oranı sırasıyla 0,12 ve 0,15; 0,46 ve 0,50; 0,043 ve 0,04 'dür.

Yağ / kan partisyon katsayısı: Yağ/su katsayısına paraleldir. Polar olmayan bileşikler sudan daha fazla organik çözeltilerde (yağda) çözünürler. Polar bileşikler ise suda daha fazla çözünürler. Yağ/kan katsayısı santral sinir sistemine geçiş potensinin göstergesidir. Yüksek yağda çözünürlüklerine rağmen vücuttaki yağ dokusu anesteziğin tümünü emmez, çünkü klinik koşullarda denklik durumuna her

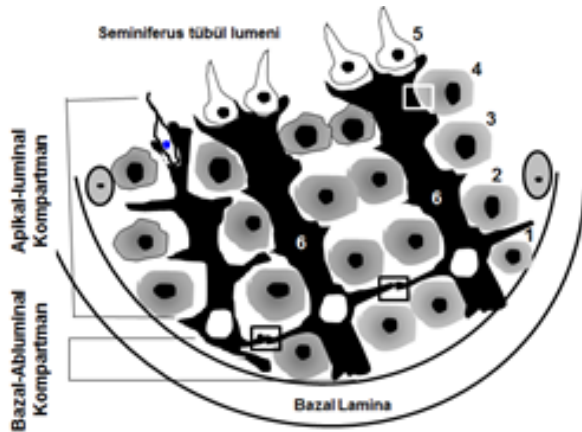
zaman varılmaz ve yağ dokusu vücudun %15'ini oluştururken, kalp debisinin yalnız %3'ünü alır. Alveolar anestezi yoğunluğu ile kan yoğunluğu arasında bir ilişki söz konusudur. Verilen anestezi düzeyindeki alveoler konsantrasyon, dozun eşdeğeridir. Anesteziklerin verilmesi kesildikten sonra anesteziden çıkma (iyileşme) hızlı bir şekilde başlar. Bu özellikle düşük kan çözünürlüğü olan ajanlar için geçerlidir. Yağda çözünürlüğün emilim üzerindeki etkisi Tablo 43'te verilmiştir.

Tablo 43. Barbitüratların yağda çözünürlük derecesinin emilim oranı üzerindeki etkisi.

Barbitürat	pKa	Partisyon katsayısı CHCL3:su	Mideden bir saat içinde emilim oranı
Barbital	7.8	1	4
Sekobarbital	7.8	52	30
Tiyopental	7.6	580	46

İlaçların yağda çözünürlük parametresi olan partisyon katsayısı ilaç emiliminin göstergesidir (örneğin CHCL3:su partisyon katsayısı). Bazı barbitüratlar benzer PKa'ya sahip olmalarına rağmen yağda çözünürlükleri farklı olduğu için mideden emilimleri farklıdır.

Testis'e ilaç geçişi ve kan-testis engeli (KTE): Testiste seminiferöz iki kompartmana ayrılır: dış kompartman kana taraf (bazal-ablumsal),ve içe tarafta olan adluminal (apikal /luminal) kompartman. Diğer kan-doku engellerinden farklı olarak endotellerin sıkı birleşmesinden değil seminiferöz tubülüslerin bazal tarafta sertoli hücreleri arasında sertoli-sertoli (Sertoli hücresi engeli olarak ta bilinir) arasındaki sıkı birleşme KTE'yi oluşturur (Şekil 68).



Şekil 68. Testis jerminal epitel hücreleri. 1. spermatojoniya, 2. ve 3. spermatoziti (1 ve 2. Düzey), 4. spermatozidi, 5- Matüre spermatozidi, 6. Sertoli hücresi. Kutu içine alınan alan bir sertoli hücresinin diğer sertoli veya spermatozidi ile olan sıkı birleşme noktası. Özellikle sertoli-sertoli birleşmesi KTE'yi oluşturur. Burada integrin zar proteini (okludin, klaudin, adhirin) ve aktin filaman demeti iki taraftan endoplazmik retikulum arasında sıkışmış şekilde KTE'nin özünü sağlar.

İç kompartman spermatoziti, spermatozidi ve sperm hücreleri barındırır ve böylece bu hücreler kan ve içindkilerden (antikor gibi) korunmuş olurlar, spermatogenez (postmiyotik spermatozidi) gelişmesi özel

bir mikro çevrede gerçekleşir. TJ, bazal ES ve GJ yapışmak için F-aktin kullandıklarından, aktin filamanları sürekli demet/dağılmış arasında biçim değiştirerek şekillenir. KTE remodelingi ayrıca iki kompartman arasında biyomoleküllerin değiş tokuşunu düzenler. Apikal tarafta gerçekleşen sertoli ile spermatid arasında sıkı birleşme (apikal birleşme) ve tubulüsler arası interstisyel mikro damarlar KTE'ye katkıda bulunmazlar.

KTE'de bulunan taşıyıcılar: MDR yüksek derecede sertoli, leydig, peritübüler miyoid hücrelerde ve geç spermatid hücrelerde de vardır. P-gp sertoli hücrelerinde ve özellikle bazal tarafta okludin, klauudin-11, JAM-A ve N-kadherin ile birlikte KTE'yi oluşturan proteinlerin integral bir parçasıdır. P-gp'nin KTE'deki lokalizasyonu spermiogenezin evrelerine özgün değildir zira yüksek düzeyi tüm seminiferöz epitelyal döngüsünde saptanır. Ayrıca toksinler KTE integral protein ve P-gp düzeyini birlikte artırır. BCRP fitoöstrojen (daidzein, genistin, koumestrol) gibi bazik ve nötr bileşiklerin testise olan geçişini engeller. P-gp ile koordineli ve bütünleyici şekilde çalışarak asidik ilaçların dışarı atılmalarına da katılır. OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 ve OCTN2 sertoli hücrelerinde bulunur. OCT1 ve OCTN2 bazolateral zarda, OCT3 ise sertoli hücrelerinin apikal tarafında bulunur.

Proteine bağlı ilaçlar ve endojen maddeler KTE'yi geçemez. Glukoz özel taşıyıcılar ile kolayca KTE'yi geçebilir. Steroidler farklı şekilde KTE'yi geçer. Testosteron kolayca özel taşıyıcı ile geçer, fakat 5 α -dihidrotestosteron ve 5 α -androstandiol daha az emilir. Bu fark yağda çözünürlük veya sertoli tarafında salınan androjen bağlayıcı protein ile ilgili değildir, zira testosteron diğer iki androjenden daha az lipofiliktir. KTE'de bulunan influks ve dışarı akma mekanizmaları ilaç (adjudin-erkek kontraseptifidir, özellikle spermatidlerin yapışmasını engeller), kimyasal (kadmiyum, bisfenol) ve çevresel zehirlerin (Hg, Pb) testise girişini engeller ve atılmalarını sağlar.

İlaç emildikten sonra vasküler bölüme geçerek çeşitli kan bileşenlerine bağlanır. Daha sonra farklı taşıma mekanizmalarıyla organlar ve dokulara dağılımı başlayarak vücudun farklı hacimdeki sıvı ve dokularına dağılır. Vücut sıvı hacmi Tablo 44'te verilmiştir.

Tablo 44: Bazı vücut sıvılarının hacimleri.

Sıvı	Hacim (L)	Vücut ağırlığı yüzdesi
Kan	5	7
Plazma	3	4
Lenf	10	14
Hücre içi su	27	39
Hücre dışı su	15	21
Toplam vücut suyu	42	60

Bu hacimler yaş, hastalık ve beslenme durumuna göre değişir. Dağılım hacmi Vd olarak ifade edilir. Vd plazma yoğunluğunu vücuttaki total ilaç miktarına eşleştiren bir orantı durumudur. Vd bir hacim veya bir hacimde dağılma değildir. Ancak ünitesi L olarak ifade edilir.

Vss atılma ile bağımlı değildir: İlaç ile işgal edilen anatomik hacim, kan ve ekstra-vasküler alanda ilacın protein veya dokulara bağlanmasını gösterir. Dokular yüksek oranda bağlanma düşük Cp (1 mg/L) ve yüksek Vd ye sahiptir (100 L).

İlaç kinetiği çoğu etkenler ile değiştiğinden Vd büyük bir değişiklik gösterir. Bu etkenler:

1. Proteine bağlanma: Eğer ilaç düşük oranda plazma proteinlerine bağlanıyorsa dokulara dağılır ve Vd yüksek olur. Fakat eğer ilaç büyük oranda plazma proteinlerine bağlanıyorsa (>%90) ilaç büyük oranda kandan dokulara ve diğer hücre dışı sıvılara dağılmaz. Sonuç olarak kandaki yoğunluğu artar ve Vd düşük olur. Öte yandan dokulara bağlanma oranı yüksek olan ilaçlarda plazma yoğunluğu düşer ve Vd yükselir.

$C_p \cdot V_d = C_p \cdot V_p + C_t$ difüze ilaç serbest fraksiyondur (fu):

$$C_{pu} = C_p \cdot f_u$$

$$C_{tu} = C_t \cdot f_{ut}$$

C_{pu} ve C_{tu} plazma ve dokudaki serbest konsantrasyon: f_u ve f_{ut} plazma ve dokudaki serbest fraksiyondur. Denklik durumunda:

$$C_{pu} = C_{tu}$$

$$C_p \cdot f_u = C_t \cdot f_{ut}$$

$$C_t = C_p \cdot f_u / f_{ut}$$

ve

$$C_p \cdot V_d = C_p \cdot V_p + V_t \cdot (C_p \cdot f_u / f_{ut})$$

$$V_d = V_p + V_t (f_u / f_{ut})$$

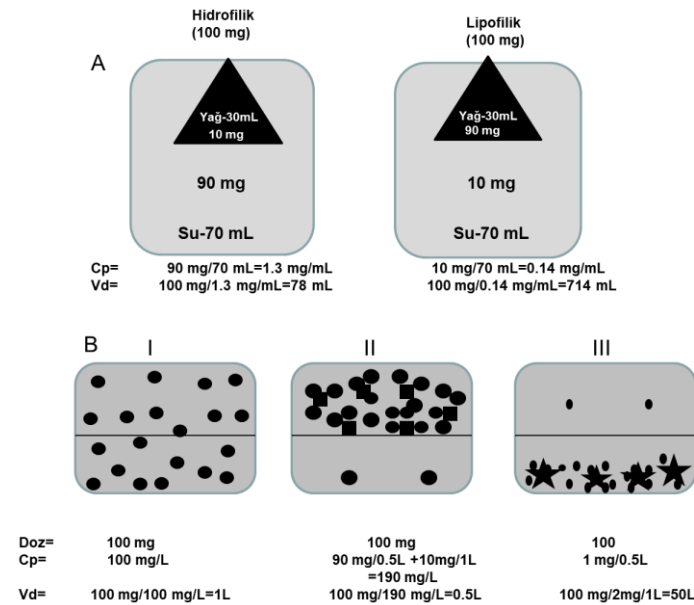
Buna göre V_d ; plazma ve doku hacminin yanı sıra plazma ve dokuda proteine bağlanmaya da dayalıdır. Ayrıca dokuya bağlanma artışı (f_{ut} azalması) ve plazmada proteine bağlanma azalması (f_u artışı) V_d artışına neden olur. Eğer ilaç ne plazmada ne de dokuda proteine bağlanıyorsa V_d dağıldığı hacime (V_p ve V_t) eşittir.

Total vücut ilaç miktarı (A_b) plazma ve dokulardaki (A_t) miktarın toplamıdır:

$$A_b = A_p + A_t$$

Miktar, konsantrasyon ile hacim çarpımıdır:

2. Yağda çözünürlük ve dokuya bağlanma: Çözünürlük ve dokuya bağlanma oranı artarsa V_d yükselir (Şekil 69). V_d , vücuttaki ilaç miktarını (verilen doz) plazmadaki yoğunluğu ile ilişkilendirir.



Şekil 69. Dağılım hacmini etkileyen farmakokinetik özellikler:

a. Lipofilisitenin etkisi

b. Dokuya bağlanma

I. Kan, ekstraselüler sıvı ve dokulara dağılan bir ilaç;

II. Kanda yüksek oranda proteine bağlanma, yüksek C_p ve düşük V_d ;

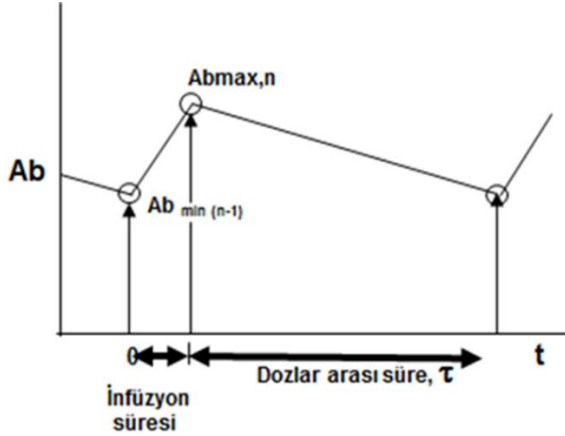
III. Dokularda yüksek oranda bağlanma, düşük C_p ve yüksek V_d .

Bir ilacın V_d 'si vücut hacminin çok üzerinde olabilir. Obezite, ödem, asidik orta, ve plevral efüzyon gibi durumlar V_d 'yi artırır. Görüldüğü gibi V_d , vücut hacminde dağılımı göstermez. İlacın bir özelliği

olarak ilacın dağılabildiği hacmi yansıtır. Görülen Vd'nin yanı sıra 'doğru veya reel Vd' kavramı vardır: Bu dağılım vücut total sıvı hacmini aşamaz, çünkü bu hacim içindeki dağılım anlamına gelir.

İlaç dağılımını saptayan diğer etkenler; kanda alyuvar ve proteinlere bağlanma, doku ve reseptörlere bağlanma, zarlardan geçebilme ve lipidlerde çözünürlük gibi faktörlerdir. İlacın moleküler ağırlığı, pKa'sı ve diğer kimyasal ve fiziksel faktörler de dağılımı etkiler.

İlaç süreli infüzyon şeklinde verilirken dağılmaya başlar. Eğer ilaç verilmiş oranı dağılımdan büyük ise ilaç kan düzeyi artar. İnfüzyon kesildikten sonra kan düzeyi düşmeye başlar. Bunun ile birlikte atılma devreye girdiğinde bu düşüş artar (Şekil 70).



Şekil 70. Süreli infüzyonda maksimum ve minimum vücuttaki ilaç miktar değişikliği.

Plazma ve dokularda ilaç fraksiyonu ve yoğunluğu

Dağılım hacmi vücuttaki ilacın plazma ve dokudaki fraksiyonunun hesaplanmasında yararlıdır. Total ilaç miktarı (Ab) plazma (Ap) ve dokuda olan (At) miktarın toplamıdır:

$$Ab = Ap + At; Ap = Cp \times \text{plazma hacmi (Vp)}, Ab = Cp \times Vd$$

$$\text{Plazma ilaç fraksiyonu} = Ap/Ab; = [Cp \times Vp] / [Cp \times Vd]; = Vp/Vd$$

Genelde 70 kg ağırlığındaki insanın vücudunda plazma hacmi 3 L olarak kabul edilir. Buna göre:

$$\text{Plazmadaki ilaç fraksiyonu} = 3 L/Vd (L)$$

$$\text{Doku ilaç fraksiyonu} = 1 - \text{plazma fraksiyonu}$$

$$\text{Doku ilaç fraksiyonu} = 1 - \frac{Vp}{Vd} = 1 - \frac{3}{Vd}$$

Buna göre ilaçların plazma ve dokudaki fraksiyonu (dolayısıyla da vücutta bulunan toplam ilaç miktarı) ve plazmadan diğer dokulara olan dağılım süresi hesaplanabilir. Örneğin digoksin ($Vd=7.3L/kg$) ve gentamisin ($Vd= 0.25 L/kg$) gibi ilaçların plazmadaki fraksiyonu (60 Kg bazında) sırasıyla 0.006 ve 0.2 olur. Ayrıca dağılım sabitinden de ilacın dağılımı için gereken süre de hesaplanabilir. Bir kinetik işlemin tamamlanması için en az dört yarı ömrün geçmesi dikkate alınarak, dağılım sabiteleri 0.14 dak^{-1} ve 0.52 saat^{-1} olan gentamisin ve digoksinin dağılımlarının %95'inin tamamlanması $4 \times (0.693/0.14) - 20 \text{ dk}$ ve $4 \times (0.693/0.52) - 5.3 \text{ saat}$ sonra olacaktır.

Dağılım hacminin belirlenme yöntemi

Uzun süre infüzyon veya tekrar verilmiş sonrası vücuttaki kararlı durum ilaç miktarı ile ilaç yoğunluğu veya verilen zamandaki ortalama yoğunluğu ilişkilendiren bir orantı sabitesidir.

Tek dozdan sonra oluşan $V_{ss} = i.v. \text{ Doz} \times \text{AUMC} / \text{AUC}^2$

Burada AUMC ilk-an eğri altındaki total alanı gösterir. Bu denklem diğer verilmiş yolları ve şekilleri için de düzenlenebilir. Örneğin kısa süre sabit oranda verilen i.v. infüzyon durumunda olduğu gibi:

$$V_{ss} = \frac{\text{İnfüze edilen doz} \times [\text{AUMC}]}{\text{AUC}^2} - \frac{\text{İnfüze edilen doz} \times [T]}{2 \text{AUC}}$$

T; infüzyon süresidir.

İnfüze edilen doz = $K_0 \times T$ için bu denklem aşağıdaki gibi olabilir:

$$V_{ss} = \frac{K_0 \times [\text{AUMC}]}{\text{AUC}^2} - \frac{K_0 \times [T^2]}{2 \text{AUC}}$$

Çoğul dozlamada V_d maksimum plazma yoğunluğu (C_{pmax}) ve bundan önceki zaman dilimi içindeki minimum konsantrasyondan (C_{pmin}) hesaplanabilir. Son doz verildikten hemen sonraki total ilaç miktarı Ab ; dozdan hemen sonraki C_p artı bir önceki dozdan kalan C_p .

Tek dozdan (infüze edildiyse infüzyon sonrası) elde edilen konsantrasyon:

$$C_p = \frac{S \times F \times D}{Kl_{irens}} \times (1 - e^{-kti}) \times e^{-ktinf}$$

tin; infüzyon süresi, t; dozdan sonraki zaman (infüzyonun başlatıldığı zaman t-infüzyon süresi).

Yukarıdaki denklemden elde edilen C_p ile V_d çarpıtıldığında Ab elde edilir:

$$Ab_{max, n} = \frac{V_d \times S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{Kl_{irens}}$$

Zaman her dozdan sonra olduğundan $t_2=0$ olur ve $t=0$ 'dır.

$Kl=k \times V_d$

$$Ab_{max, n} = \frac{V_d \times S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{K_e \times V_d}$$

Maksimum konsantrasyon zamanından önceki $C_{pmin, n}$ =bir önceki dozdan kalan C_{pmin} -infüzyon sırasındaki atılma: $Ab \text{ önceki} = V_d \times C_{pmin, n-1} \times e^{-ktinf}$

$$\text{Buradan } Ab_{max, n} = \frac{V_d \times S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{K_e \times V_d} + V_d \times C_{pmin, n-1} \times e^{-ktinf}$$

$$V_d \times C_{pmax, n} = \frac{V_d \times S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{K_e \times V_d} + V_d \times C_{pmin, n-1} \times e^{-ktinf}$$

$$C_{pmax, n} = \frac{S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{K_e \times V_d} + C_{pmin, n-1} \times e^{-ktinf}$$

$$V_d = \frac{S \times F \times Doz \times (1 - e^{-ktinf})}{K_e \times (C_{pmax, n} - C_{pmin, n-1}) \times e^{-ktinf}}$$

Çoğul tedavide; i.v. bolus tüm dozla aynı olduğu, dozlar arası sürelerin sabit kaldığı ve tedavi sırasında diğer farmakokinetik parametrelerin sabit olarak devam ettiği varsayıldığında vücuttaki ilaç miktarı (Ab) verilen doz ile bir önceki doz/dozların miktarının toplamına eşittir. Örneğin; klirensi=4L/saat, Vd=5.77L olan ilaçtan 64 mg 1xt1/2 aralıklarla verildiğinde vücuttaki maksimum (Abmax), minimum miktar (Ab) ve çeşitli Cp maksimum değerler arası birikim (kümülyasyon) hesaplanabilir (Tablo 45).

Tablo 45. Çoğul i.v. verilişte ilaç birikimi.

Doz No.	Abmax (mg)	Abmin (mg)	Maksimum Cp birikimi
1	64	32	
2	96	48	32
3	112	56	16
4	120	60	8
5	124	62	4
6	126	63	2
7	127	63.5	1
SS			
N	128	64	0
N+1	128	64	0

$$Abmin,1 = Abmax,1 \cdot e^{-k\tau} = D \cdot e^{-k\tau}$$

İlk zaman dilimindeki maksimum Cp aslında verilen doza (D) eşittir.

İkinci doz verildiğinde; ilaç miktarına birinci dozdan kalan fraksiyon eklendiğinde;

$$Abmax,2 = D + D \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (1 + e^{-k\tau})$$

$$Abmin,2 = Abmax,2 \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (1 + e^{-k\tau}) \cdot e^{-k\tau} = D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$$
 ve

$$Abmax,5 = D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau})$$
 ve genel olarak:

$Abmax,n = D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + e^{-(n-1)k\tau})$. Doz, Abmax ve Abmin ilişkisi Tablo 46'da verilmiştir.

R, geometrik seri olarak ifade edildiğinde:

$$R = 1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + e^{-(n-1)k\tau}$$

$Abmax,n = D \cdot R$. R ile $e^{-k\tau}$ çarpıtıldığında:

$$R \cdot e^{-k\tau} = e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau} + e^{-4k\tau} + e^{-nk\tau}$$
 ve $R - e^{-k\tau} = 1 - e^{-nk\tau}$

$$R = \frac{(1 - e^{-doz \text{ sayısı} \times k\tau})}{(1 - e^{-k\tau})}$$

Tablo 46. Çoğul dozlar verildiğinde Abmax ve Abmin.

Doz No.	Abmax	Abmin
1	D	$D \cdot e^{-k\tau}$
2	$D + D \cdot e^{-k\tau}$	$D \cdot (1 + e^{-k\tau}) \cdot e^{-k\tau}$
	$D \cdot (1 + e^{-k\tau})$	$D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$
3	$D + D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$	$D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau}) \cdot e^{-k\tau}$
	$D \cdot (1 + e^{-k\tau} + e^{-2k\tau})$	$D \cdot (e^{-k\tau} + e^{-2k\tau} + e^{-3k\tau})$

Abmax,n= D x R olduğu için:

$$Abmax, n = Dx \frac{(1 - e^{-doz sayisi \times kx\tau})}{(1 - e^{-kx\tau})}$$

Bilindiği gibi Cp=Ab/Vd:

$$Cpmax, n = \frac{Dx (1 - e^{-doz sayisi \times kx\tau})}{Vd x (1 - e^{-kx\tau})}$$

Cpmin= Cpmax,n. $e^{-k\tau}$:

$$Cpmin, n = \frac{Dx (1 - e^{-doz sayisi \times kx\tau})}{Vd x (1 - e^{-kx\tau})} \times e^{-kx\tau}$$

İlaç verilışinden sonra herhangi bir zaman dilinden sonraki Cp (Cpn);

$Cpn = Cpmax, n \cdot e^{-kt}$.

$$Cpn = \frac{Dx (1 - e^{-doz sayisi \times kx\tau})}{Vd x (1 - e^{-kx\tau})} \times e^{-kx\tau}$$

İlacın tuz şekli ve biyoyararlanımı denkleme eklendiğinde:

$$Cpn = \frac{Sx Fx Dx (1 - e^{-doz sayisi \times kx\tau})}{Vd x (1 - e^{-kx\tau})} \times e^{-kx\tau}$$

İki kompartman modelinde dağılım hacmi: Santral kompartman hacmi: İki kompartmanda i.v. verilışte (t=0) ilaç hemen santral kompartmana (V1) dağılır. Bu süre içinde total doz hala santral kompartman içinde bulunur (A1=doz). Periferal hacimde (V2) dağılım gerçekleşmediğinden A2=0'dır.

$$Vd = \frac{Ab}{Cp} = \frac{A1}{Cp} = V1$$

Plazma yoğunluğu $Cp0 = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t} = A+B$,

$$V1 = \frac{Doz}{Cp0} = \frac{Doz}{A+B}$$

İlaç dağılım evresinde dağılım hacmi: İlaç daha sonra V1'den V2'ye dağılmaya başlar ve dağılım hacmi artar 'distribüsyon evresi'. Bu evrede Cp ve Ab görelî olarak alınır: Cp büyük oranda ve Ab'den daha fazla dağılıma bağılı (az olsa da atılma) daha belirgin derecede azalır. Böylece Vd artar. Ancak

distribüsyon tamamlandığında V1 ile V2 arasında kısa süreli bir denklik sağlanır (Vd= V1+V2). Daha sonra atılma evresi başlar ve bu denklik bozulur. Atılma evresinde Cp ve Ab paralel olarak azalır ve bu nedenle Vd sabit kalır. Distribüsyon sonrasındaki evrede (atılma) dağılım Vβ (veya Varea) olarak adlandırılır. Aslında Vβ gerçek bir dağılım değildir çünkü distribüsyona değil atılmaya dayalıdır. Genel olarak Vβ>Vss>V1'den büyüktür. Atılma arttıkça bu fark gitgide artar. Atılma devam edip azalmaya başladığında ve sifıra yaklaştığında Vβ, V1+V2 yakın olmaya başlar.

Atılma evresinde atılma oranı= β x Ab

Atılma oran Kl x Cp olarak ifade edildiğinden:

β. Ab= Kl x Cp

$$Cp = \frac{Ab}{V\beta}, \text{ ve Klirens} = \frac{Sx Fx Doz}{AUC} :$$

β. Cp. Vβ= Cp xS xF xD/AUC

Bu denklemden;

$$Cp \times Vx \beta = \frac{Sx Fx Doz}{\beta \times AUC} = \frac{V1 \times Ke}{\beta} = \frac{Klirens}{\beta}$$

Kararlı durumda dağılım hacmi: Kararlı durumda ilaç santral kompartmandan (V1) periferel kompartmana geçmiş olup bu iki kompartman arasında denklik durumu söz konusu olur. Bu durumda dağılım atılmadan etkilenmez çünkü verilen sürdürme dozu atılan ilaç fraksiyonunun yerini alacaktır. Bu nedenle Vd= V1+V2 ve kararlı durumda dağılım hacmi Vdss olarak bilinir.

Kararlı durumda ilaç girdisi ile ilaç çıktısı birbirine eşittir. Ayrıca dağılım oranı ile redistribüsyon oranı da eşittir.

A1. K12= A2. K21

$$A2 = \frac{A1 \times K12}{A21}$$

$$Vdss = \frac{Ab}{Cp} = \frac{A1 + A2}{Cp} = \frac{A1 + A2}{A1 \div V1}$$

A2 yerine A1.K12/A21 yerleştirerek:

$$Vdss = \frac{A1 + (A1 \times K12 \div K21)}{A1 \div V1}$$

$$Vdss = \frac{A1(K21) + (A1 \times K12)}{K21} \times \frac{V1}{A1}$$

$$Vdss = \frac{(A1 \times K21 + K12)}{K21} \times \frac{V1}{A1}$$

$$Vdss = V1 \times \frac{(K21 + K12)}{K21}$$

Dağılım hacmini değiştiren etkenler:

1. *İlaç kana girdikten sonra hızlı şekilde dağılır ve kanda dengeye girer:* Serbest ve proteine bağlanan fraksiyonlar arasında bir denge söz konusudur. İlaçlar proteinlere zayıf veya kuvvetli şekilde bağlanırlar. Zayıf bağlı olanlar bağlantı bölgelerinden kolayca uzaklaştırılır. Valproik asit fenitoini bağlantı bölgelerinden salıverir ve serbest fraksiyon oranını artırır.

2. *Proteinlerin niteliği ve yağ asitlerinin etkisi:* Yağ asitleri zayıfça bağlanan ilaçları yerlerinden kaydırır ve bunların serbest fraksiyonlarının artışına neden olur. Total ilaç miktarı artmasa bile serbest fraksiyon artışı toksisiteye yol açabilir.

3. *Hastalık:* Üremide protein olmayan bileşikler artar, albümin genelde azalır ve proteinler yapısal değişikliğe uğrar ve genelde ilaçların serbest fraksiyonu artar. Sağlıklı kişilerde proteine bağlı fenitoin oranı %90, serbest fraksiyonu %10'dur ve total TDİ'yi 15 µg/mL; serbest fraksiyonu 1.5 µg/mL'dir. Üremi hastalarında ise serbest fraksiyon oranı %20-30 arasındadır. Bunun anlamı; eğer bu hastalarda total fenitoinin 15 µg/mL olacağı düşünülürse serbest fraksiyon 4.5 µg/ml olur. Bu düzeyde letarji ve nöbet artışı gibi fenitoine bağlı şiddetli yan etkiler görülür. Bu nedenle üremi hastalarında 2 µg/ml düzey elde etmek için doz ayarlaması kaçınılmazdır.

4. *Akut stresler protein oranını değiştirir:* Miyokard enfarktüsünden 48-72 saat sonra, AAG yoğunluğu artar. Mİ tedavisinde kullanılmakta olan lidokain bazik bir ilaç olarak AAG'ye bağlanır. Bu nedenle total miktarı değişmese de 48-72 saat sonra serbest fraksiyonu başlangıçtakine göre azalır ve aritminin yeniden ortaya çıkmasına neden olur.

5. *Bazı ilaçların dizopiramid gibi proteine bağlanma kinetiği doyabilir ve hastalar arası değişiklik gösterir:* Öte yandan valproik asit 100 µg/mL üzerinde satüre kinetik gösterir. Bu nedenle valproat yoğunluğunu 100 µg/mL den 125 µg/ml düzeyine çıkarmak, serbest fraksiyonun belirgin oranda artışına neden olur.

6. *Fizyolojik değişiklik:* Yaşlılardaki hipoalbüminemi gibi durumlar ilaç bağlı ve serbest fraksiyon oranını değiştirir.

$$V_{dss} = \frac{VB + fB}{fT \times VT}$$

Kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{dss}), kan hacmi (V_B), ekstravasküler hacim (V_T), ilacın kandaki (fB) ve ekstravasküler alandaki serbest fraksiyonu (fT) ilişkileri yukarıdaki denklemdedir.

Bir ilacın dağılım hacmi: Hesaplanan bir hacimdir ve ilacın kandan ekstra-vasküler sıvı (hücre dışı ve hücre içi) ve dokulara geçmesidir. Dağılım hızlı ve tersinir bir olaydır. Hücreler arası alan, hücre içi ve reseptöre bağlı olan ilacın işgal ettiği sıvı hacmini yansıtır. $V_d < 1$ ilacın daha fazla kanda yoğunlaşmasını ifade ederken; $V_d > 1$ ilacın ekstra-vasküler dokularda konsantrasyon olmasını ifade eder.

İlaç emildikten sonra, önce kana geçer. Eğer alyuvarlara emilirse ilaç plazmaya dağılır. Plazmadaki ilaç eritrosit ve diğer dokularla denklemlik durumunda olduğundan plazmadaki ilaç konsantrasyon değişikliği bu dokulardaki (farmakolojik etki yeri dahil) konsantrasyon değişikliğini yansıtır. Daha sonra ilaçlar

(özellikle moleküler ağırlığı <500-600 Da olanlar) dokular arası sıvı veya hücre içi sıvıya dağılır. Bu ilacın fiziko-kimyasal karakteri ve vücudun bazı fizyopatolojik parametrelerine bağlıdır.

1. *Faz dağılımı*: Baştaki birkaç dakika içinde yer alan dağılımı içerir. Bu faz kalp debisi ve dağılan bölgedeki kan akımını yansıtır. Bu faz aynı anda iyice perfüze olan organlara (kalp, karaciğer, böbrek, beyin) olan dağılımı gösterir. Bu gibi organlarda denklik hızlı bir şekilde elde edilir.

2. *Faz dağılımı*: Daha az perfüze olan organlara dağılımı gösterir (çizgili kas, deri). Bu organlarda denge daha uzun süre içinde elde edilir (dakikalar-saat).

3. *Faz dağılımı*: Yağ dokularında yer alan yavaş ve kan akımı ile sınırlı olan uptake bağlıdır, özellikle yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçlarda görülür (tiyopental gibi). Genel olarak bu ilaçların etkisi metabolizma ve atılma ile sona erer. Fakat bu ilaçlar hızlı şekilde i.v. olarak verildiğinde etki bölgesinden hızla kana yeniden dağılır (redistribüsyon) ve ilacın etkisi böylece kısa süre devam eder. Burada beyin kan akımı o kadar yüksektir ki ilaç yüksek konsantrasyonda beyne ulaşır ve dakikalar sonra plazmadaki ilaç yağ dokusuna dağılır ve böylece plazma yoğunluğu düşmeye başlar. Beyindeki ilaç yoğunluğu plazmadakini takip eder, çünkü ilacın beyindeki hücrelere bağlılığı küçüktür. Bu nedenle anestezi etkisi oluşumu hızlı olduğu gibi etkinin sona ermesi de hızlı olur (etki beyin ilaç yoğunluğuna bağlıdır).

İlacın yağda çözünürlüğü yüksek olduğunda yağ dokuları büyük bir depo oluşturur. Etki yeri olmayan dokulardaki depo bölgesinin dolması ve buradan ilacın tekrar kana salınması (redistribüsyon) ilacın etki süresini uzatır.

İlacın plazma ya da dokularda, enzimatik veya biyokimyasal dönüşümüdür (biyotransformasyon).

Metabolik işlemlerin oluşum hızı Michaelis-Menten kinetiğine göre açıklanabilir:

$$\frac{d[C]}{dt} = \frac{V_{max} \times [C]}{K_m + [C]}$$

V_{max}; tepkimenin maksimum hızıdır. K_m; metabolizma oranı maksimumun oranının yarısı olduğundaki konsantrasyondur. C; kandaki ilaç yoğunluğudur. Genel olarak ilaçlar K_m'den çok düşük bir yoğunluğu elde etmek için verilir. Dolayısıyla:

$$\frac{d[C]}{dt} = \frac{V_{max} \times [C]}{K_m} \text{ ve } \frac{d[C]}{dt} = K \times [C]$$

1. derece kinetikte metabolizma oranı ilaç yoğunluğu ile orantılıdır. Sıfır-derece kinetikte ise metabolizma oranı V_{max}'a yaklaştığında maksimum hız oranı konsantrasyondan bağımsız olur. Konsantrasyon C_{ss} düşük dozlarda lineer olmasına rağmen; doz artışında bu ilişki enzim veya taşıma mekanizmalarının satüre olmasına bağlı olarak non-lineer olur.

Fenitoin, salisilat, etanol ve teofilin gibi ilaçların metabolizma kapasitesi sınırlıdır ve lineer değildir.

Bunun anlamı klirens veya t_{1/2}'nin yoğunluğa bağlı olarak değişmesidir. Bu ilişkinin klinik önemi vardır:

1. Doz artışı orantısız C_{ss} değişikliğine neden olur.

2. Kl ve t_{1/2} ilaç konsantrasyon artışı ile değiştiğinden, yeni C_{ss} elde etmek için gereken süre uzar.

İlaç metabolizması önemli ölçüde karaciğerde yer alır. Fakat metabolizma küçük ölçüde olsa bile diğer organlarda da yer alır; böbrek, beyin, sinir uçları, bağırsak mukozası, plasenta, adrenal korteks gibi hücre içi düzeyde endoplazmik retikulum, sitozol ve mitokondride metabolik işlemlerde katkıda bulunurlar.

Metabolizmada dikkate alınması gereken konular:

- İlaçlar yalnız inaktive edilmezler. Aktif veya daha aktif, uzun etki süreli forma da dönüşebilirler.
- Toksik ara ürün ortaya çıkabilir.
- Birden fazla metabolik yolak tek ilacın metabolizmasında katkıda bulunabilir.
- Metabolizma yalnız hepatik değildir. Çoğu organ ve dokular da ilaçları metabolize ederler.

Metabolizma genel olarak hepatik/non-hepatik, endoplazmik retikulum (mikrozomal)/ mikrozomal olmayan (mitokondriyal) olarak sınıflandırılabilir. Mikrozomal ve mitokondriyal CYP450'ler iki NADPH kaynaklı elektron kullanır. Fosfatidil kolin, elektron taşınmasında rol oynar. Ancak mikrozomal elektron CYP450 redüktaz ile taşınırken, mitokondriyal CYP450 durumunda taşıyıcı aracılık yapan adrenodoksin redüktaz ve adrenodoksin'dir. CYP5R/cyb5/P450 sisteminde ise CYP450'ye aktarılan iki elektron sitokrom CYPb5'ten gelir. Öte yandan tromboksan sentaz (CYP5) ve prostasiklin sentaz (CYP8) sisteminde eksternal elektron gerekmez. Alkol dehidrojenaz ve ksantin oksidaz (teofilin, kafein) gibi enzimler sitoplazmada bulunurlar.

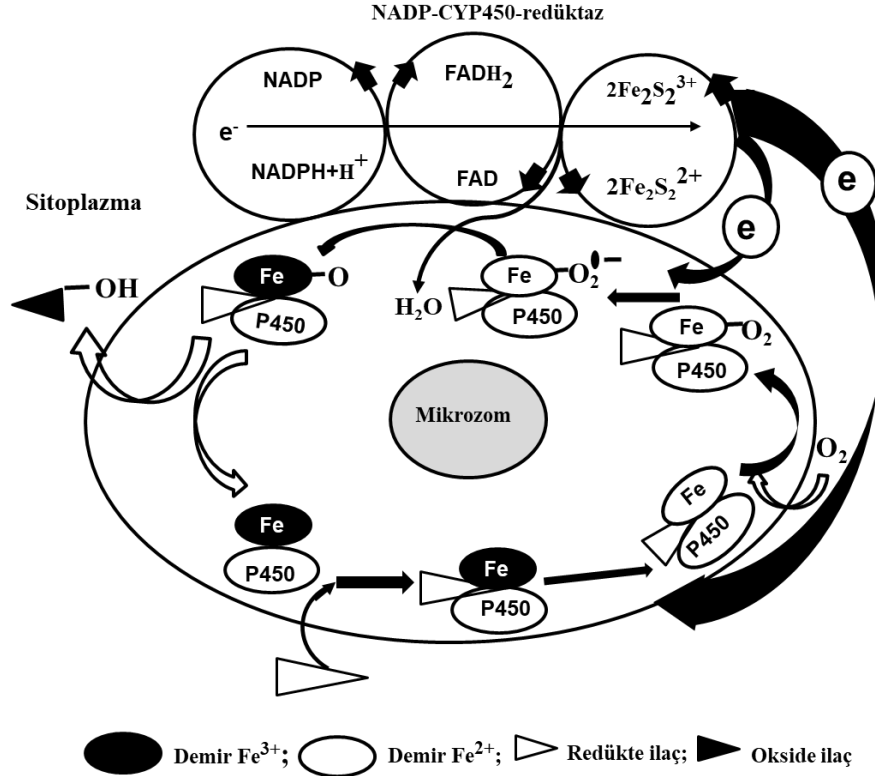
Sitokrom sistemi: Faz I'de rol oynayan en önemli etkenlerden biri sitokromal sistemdir. Endoplazmik metabolizmaya mikrozomal metabolizma adı da verilir. Mikrozom (küçük cisim) düz endoplazmik retiküler metabolize edici enzimleri içeren zarsı bir sistemdir. Hücre sel homojenatlarının 100000g ve 0.5-1.0 saat süreyle santrifügasyonu sonucu membran uçlarının birleşmesi sonucu oluşan veziküllerdir. Konjüge edici enzimler sitoplazmikdir.

CYP450'ler belli bir sisteme göre adlandırılır: süper aile CYP-familiya sayısı-subfamiliya büyük harf-izo-enzim sayısı- *ilgili gen sayısı (örneğin CYP3A4*1). İnsanda 12 CYP450 geni bilinmektedir. Bu genler ailesel dağılım göstermektedir: Amino asit dizilişi aynı ailede (aynı grup) %40 ve akrabalarda (ayrı grup) %55'ten fazla benzerlik gösterir. İlaç metabolizmasında üç sitokrom P450 (sP-450)'nin (CYP1, CYP2 ve CYP3) daha çok rolü olduğu kaydedilmiştir. Diğer CYP450 çeşitleri ise steroid ve yağ asitleri gibi endojen bileşiklerin metabolizmasında daha belirgin önem taşımaktadır. İlaç metabolizmasına katkıda bulunan enzimlerden CYP3A4 total CYP450 proteininin %40'ını oluştururken, %4'ünü CYP2D6, %4'ünü CYP2A6 ve %2-10'unu CYP2B6 oluşturur. İlaç metabolizmasındaki katkıya gelince; CYP3A4 ilaçların %50'sini, CYP2D6 %30'unu ve CYP2B6 %3-12'sini metabolize eder. Varlık yoğunluğu oranı ile metabolizmaya katkı oranı dikkate alınırsa CYP2D6 kendi oranından yedi kat fazla ilaç metabolize edebilmektedir. Bu sistemde özellikle CYP2C19 ve CYP2D6 izozomları kalıtsal kontrolünde olup polimorfizm gösterirler.

Sitokromal P450 (CYP450) ve NADP-CYP450 redüktaz: İlaç oksidasyonunda CYP450 O₂'den bir O'yi ilaca aktarır ve diğerini ise suya dönüştürür. Bu tepkimenin genel şeması aşağıdaki gibidir: Oksidatif tepkime olan hidroksilasyonda multi-enzim sistemi hidroksilasyonu katalize eder. Bu multisistem protein (CYP450), demir-kükürt bileşiği, flavin koenzimi ve nikotinamidlerden oluşur. Hidroksilasyonda O₂'nin bir O molekülü OH'a aktarılır, diğeri ise suya dönüşür. O₂ taşıma mekanizması: Bir ilaç molekülünün okside edilmesi 6 ayrı basamakta tamamlanır;

1. İlaç- CYP450 birleşmesi: İlacın oksidasyonu için CYP450'nin ilaca bağlanması için CYP450'de yer alan demir iyonunun okside durumda (Fe⁺³) bulunması gerekmektedir.
2. Bundan sonraki işlemlerde CYP450'ye bağlanan ilacın oksidasyonu (bir O aktarımı) için CYP450'nin indirgenmiş durumda olması gerekir (Fe⁺³ → Fe⁺²). Nikotinamid dinükleotid (NADPH, indirgenmiş ve fosfatlı), flavoprotein (FAD; flavoadenin dinükleotid, FMN; flavin mononükleotid,) ve demir-kükürt bileşiğinden (FeS) bir elektronu (e⁻) sP-450'ye aktarılır ve bunu indirger.
3. İndirgenmiş CYP450 direkt olarak O₂ ve e⁻ ile etkileşir. Bu etkileşim sonucu Fe (III)-epoksid oluşur. Bu bileşik dehidrasyona uğrar ve CYP450'yi oksijene eden tür (Fe IV) elde edilir. Daha sonra Fe (IV) Fe (III)'e dönüşür.
4. O₂'nin bir atomu su olarak salıverilir.
5. O₂'nin ikinci atomu ilaca aktarılır ve ilaç hidroksile olarak 'ilaç-OH' olarak salıverilir.
6. Okside edilmiş CYP450'nin yenilenmesi ve yeni bir ilaç molekül metabolizmasına klirensi gerçekleşir.

CYP450'deki Fe (IV) çok reaktif olup iki basamakta Fe (III)'e dönüşür. İlk basamakta Fe molekülü hidrokarbondaki bir hidrojeni (H) alır. İkinci basamakta ise, hidrokarbon hidroksili alır ve Fe (III)-N salıverilir. Bu işlem çok önemlidir çünkü CYP450'nin yenilenmesi ve yeniden oksidasyona girmesi için Fe (III) içermelidir. Fe (III)'ün yeniden yenilenmiş olmasına "rebound oksijenasyon" adı verilir. Mikrozomda yer alan bir ilaç molekülünün oksidasyonu (hidroksilasyonu) Şekil 71'de gösterilmiştir.



Şekil 71. Mikrozom zarında yer alan elektron transferi ve CYP450 ile redükte ilaç oksidasyonu. İlaç oksidasyon 4 basamakta gerçekleşir: 1. Redükte ilaç (RH) Fe^{+3} içeren CYP450'ye bağlanır, 2. Fe indirgenir, 3. CYP birinci elektron ile indirgenir ve iki oksijen indirgenmiş CYP450'ye bağlanır. İkinci elektron bağlandıktan sonra tekrar oksijen aktive olur, 4. CYP'deki Fe^{+3} dönüşür ve CYP450 oksijenlerden birisini ilaca aktarır, su ve okside ilaç (metabolit) salıverilir. Su kaybı, O_2 aktivasyonu ve substrata aktarılmasını kolaylaştırır. Fe^{+3} ve CYP450 tekrar başka redükte ilaç ile birleşir. Epoksid oluşumu gösterilmemiştir.

Hem olan P-450 bileşiği mikrozomun iki tabakalı lipid yapısına gömülmüş bulunmaktadır. Hem olmayan Fe-S, FAD ve NADPH (NADP-CYP450-redüktaz) hücrenin diğer bölgelerinde (mitokondri, sitoplazma) sentez olup sitoplazmadan difüze olur ve mikrozom zarına dışarıdan yapışır (CYP450: NADPH, FAD, Fe-S oranı 10:1). Şekil 71'de görüldüğü gibi sP-450 iki e^- kullanır: Birinci e^- CYP450'yi indirger ve böylece CYP-450'nin O_2 ile etkileşimi sağlar. İkinci e^- ise CYP-450- Fe^{+2} - O_2 ile etkileşir ve reaktif oksijene edici tür oluşur. NADP-sP-450-redüktaza da iki H^+ eklenir. Bunlardan birisi hidroksil iyon oluşumu ve diğeri de bir molekül su sentezinde kullanılır.

Elektron transferini yapan proteinlerin özelliğine göre CYP proteinleri aşağıdaki gruplara da ayrılır:

a-Mikrozomal P450: Redüktazda elektron kaynağı NADPH'dir. Ancak CYPb5 kendi redüktazı olan CYPb5 redüktaz ile indirgenğinde elektron verebilir.

b-Mitokondriyal P450: Elektron, NADPH'den adrenodoksin redüktaz ve adrenodoksin ile CYP550'ye aktarılır.

c-Bakteriyel P450 sistemi: Elektron ferrodoksin redüktaz ve ferrodoksin ile CYP450'ye aktarılır. Ayrıca bazı bakterilerde (Rhodokokus türü) FMN/Fd/P450 sistemlerinde FMN domain içeren redüktaz CYP ile birleşmiş halde bulunur.

d-Sitokrom CYPB5R/CYPb5 CYP450 sistemleri: Burada sitokrom için gereken elektron CYPb5 tarafından sağlanır.

e-Redüktaza gereksinim olmayan yalnız P450 sistemi: Tromboksan sentaz (CYP5), prostasiklin sentaz (CYP8) ve allene oksid sentaz gibi (allene: iki komşusu karbon atom ile çift bağı olan karbon içeren bileşik; allene oksid ise allene'nin epoksiddir).

Metabolizma konjügasyon ile olup olmadığına göre de en az üç faza ayrılır

Faz 1: Mikrozomal metabolizma çeşitleri

- Endoplazmik retiküler mikrozomal metabolizma: Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz.
- Endoplazmik retiküler mikrozomal olmayan metabolizma: Oksidasyon, redüksiyon, hidroliz.
- Bağırsakta glukoronid bileşiklerin parçalanması:

Faz 2: Konjügasyon çeşitleri.

Faz 3: Daha fazla modifikasyon ve atılma.

Glutasyon konjügatın asetil sistein (merkaptürik asid) konjügatına dönüştürülmesi örnek olarak verilebilir. Burada, glutasyon yapısındaki γ -glutamat ve glisin γ -glutamil transpeptidaz ve dipeptidaz ile alınır ve sonuçta konjügattaki sistein asetile edilir.

Çeşitli organlarda epitel/endotel hücrelerde bulunan ve ilaç emilim, dağılım, atılma dengesini ve dolayısıyla ilacın terapötik/toksik düzeylerde bulunmasını kontrol eden MRP gibi zar taşıyıcılar bulunmaktadır. MRP çeşitli faz II ürünü hidrofobik anyonlar hücre dışına atarlar.

Faz I mikrozomal metabolizma çeşitleri: Oksidasyonda rolü olan enzimler amino oksidaz, peroksidaz, prostaglandin sentaz, ksantin oksidaz, alkol ve aldehit dehidrojenaz (sitozol/mitokondri) ve CYP450 enzimleridir (Tablo 47). CYP-450 moleküler düzeyde hücrenin farklı fraksiyonunda yer almasına rağmen, ilaç biyotransformasyonundan sorumlu olan tür düz endoplazmik retikulumda olandır.

Mikrozomal enzimlerden ve ilaç metabolizmasında rolü olan en önemli enzimlerden birisi sitokrom P450 (sP-450) enzimidir. CYP450 hem protein enzim grubunu oluşturur, indirgenmiş formun karbonmonoksit ile bileşiminin maksimum absorbanı 450 nm dalga boyunda olduğundan CYP450 adını alır.

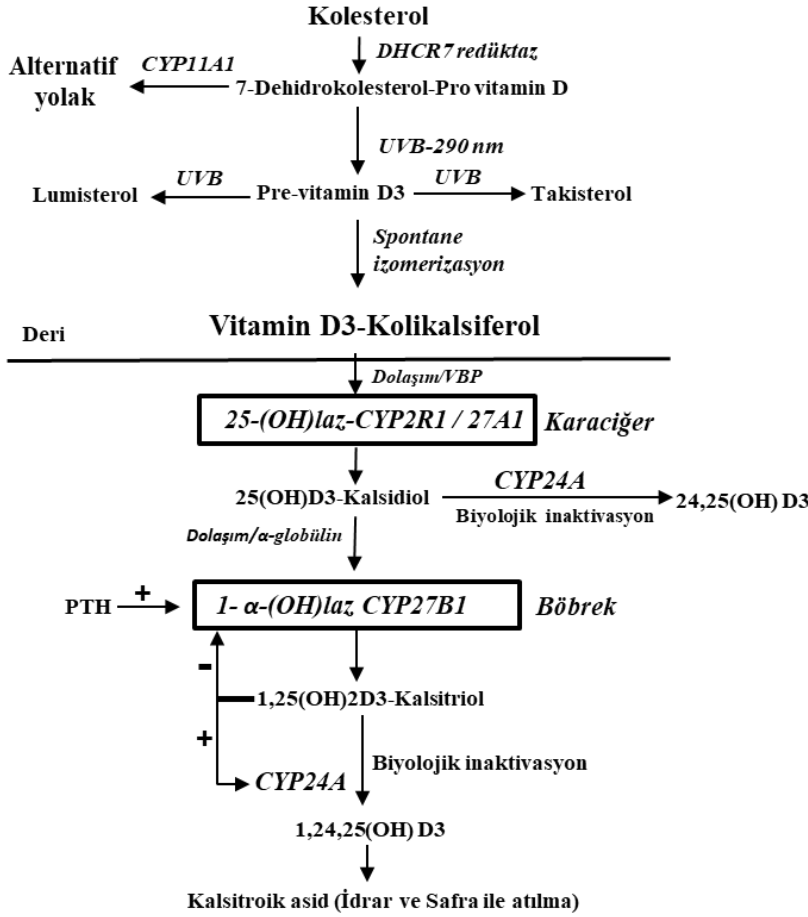
Tablo 47: İlaçların major Faz I metabolizma yolları (oksidasyon, hidroliz ve indirgenme).

	Etkileşim tipi	Örnek
<i>Oksidatif etkileşim</i>		
N- Dealkilasyon	$RNHCH_3$ $OH-RNH_2 + CH_2O$	İmipramin, Diazepam, Kodein, Meperidin, Eritromisin, Morfin, Tamoksifen, Teofilin,
O- Dealkilasyon	$ROCH_3$ $ROH + CH_2O$	Kodein, İndometazin, Dekstrometorfan, Fenasetin
Alifatik hidroksilasyon	$OH-RCH_2CH_3$ $RCHCH_3$	Tolbutamid, İbuprofen, Pentobarbital, Meproamat, Siklosporin, Midazolam
Aromatik hidroksilasyon		Fenitoin, Fenobarbital, Propranolol, Fenilbutazon, Etil Estradiol
N- Oksidasyon	RNH_2 $RNHOH$	Klorfeniramin, Dapson, Guanetidin, Kinidin, Asetaminofen
S- Oksidasyon	S $S = O$	Simetidin, Klorpromazin, Tioridazin
Deaminasyon		Diazepam, Amfetamin
<i>İndirgenme</i>	$RN=N$ RNH_2	Sülfasalazin
<i>Hidroliz</i>	$RCORNH_2$ $COOH-RNH_2$	Prokain, Asetil Salisilat, Klofibrat Lidokain, Prokainamid, İndometazin

Oksidatif metabolizma:

A. Oksidatif metabolizma çeşitleri

a. Hidroksilasyon: Hidroksilasyon fizyolojik öneme sahiptir. Besinden alınan vitamin D₂, D₃ ve deride 7-dehidrokolesterolden (pro-vitamin D) sentez olan vitamin D çeşitli hidroksilasyon basamaklarına uğradıktan sonra metabolize olur ve atılır (Şekil 72). UVB (280-320 nm) ışını etkisi ile pro-vitamin D pre-vitamin D'ye dönüşerek spontan izomerizasyon ile kolekalsiferol vitamin D₃'ye dönüşür. D₃ kan içinde vitamin D bağlayıcı protein ile karaciğere taşınır ve burada CYP2R1 ve CYP27A1 gerçekleşen 25-hidroksilasyon ile 25-(OH)-D₃ (Kalsidiol) sentezlenir. Sentezlenen vitamin D₃ inaktiftir. Bunlar karaciğerde inaktif olan 25-hidroksikolekalsiferole dönüşürler. Bu da böbrekte hidroksile olarak 1,25-dihidroksi-kolekalsiferole (1,25DHKK) dönüşür (çok aktif ve farmakolojik olarak önemlidir). 1,25-DHKK böbrekte sentez olup bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır. Antiepileptik ve hipnotikler enzim induksiyonu ile kolekalsiferol yıkımını artırır ve dolayısıyla osteomalazi ve raşitizme neden olurlar. Hidroksilazlar, vitamin D sentez ve metabolizmasında rol oynarlar. Deride bulunan pro-vitamin D₃'ün (7-dehidrokolesterol, 7-DHC) UVB 280-320 nm (290 nm) etkisiyle B-halkası kırılır, iki basamaklı olarak önce pre-vitamin D₃'e ve daha sonra pre-vitamin D₃ termo-duyarlı non-katalitik işleme tabi tutularak vitamin D₃'e (kolekalsiferol) izomerize olur. Kolekalsiferol dolaşımında vitamin bağlayıcı protein (VBP) ile karaciğere taşınır.



Şekil 72. Vitamin D sentez ve metabolizmasında sitokromal hidroksilazların etkisi. CYP24A:24-hidroksilaz; PTH: Paratiroid hormon; VBP: vitamin D bağlayıcı protein; DHCR: dehidrokolikalsiferol. (-): inhibisyon/azalış; (+): aktivasyon/artış.

Burada 25-hidroksilaz görevi gören CYP2R1 ve CYP27A1 ile inaktif olan kalsidiol'a (25-OH-D3) dönüşür. Hepatik 25-hidroksilazdan farklı olarak renal 1 α -hidroksilaz üç ayrı hormon tarafından regüle edilir: Paratiroid hormonunu, PTH (siklik AMP artışı ile) stimüle eder. Öte yandan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve kalsidiol CYP27A1'i inhibe eder. Yüksek Ca²⁺ (PTH'yi bastırarak) ve fosfat (FGF23'ü stimüle ederek) ile azalır. CYP27A1 renal sistemde proksimal tübüllerin düz kısmında bulunur. Ayrıca ekstra renal olarak beyin, paratiroid ve makrofajlarda da bulunur. Renal CYP27A1 (25(OH)-D3-1- α -hidroksilaz) inaktif olan 25(OH)-D3'ü aktif olan 1,25-(OH)₂-D3-kalsitriol şekline dönüştürür. Kalsitriol negatif feed back ile CYP27A1'i inhibe eder ve böylece kendi düzeyini düzenlemiş olur. Öte yandan Kalsitriol CYP24-hidroksilaz ile inaktive edilir. Önce 1,24,25(OH)-D3 sonra da kalsitroik asit'e dönüşür ve safradan atılır. Ayrıca, kalsidiol böbrekte 24-hidroksilaz etkisi ile inaktif olan 24,25(OH)D3'e dönüşür ve idrardan atılır. Kalsitriol, sarkoidozis ve Crohn hastalığında görülen hiperkalsemi makrofaj hiperaktivitesine bağlıdır. Renal CYP27B1'den farklı olarak, makrofaj CYP27B1'i artan 1,25(OH)₂-D3 ile bastırılmaz ve immün uyarılar ile (lipopolisakarid ve interferon- γ) upregüle olur.

Aromatik hidroksilasyon ile fenasetin 2-hidroksi fenasetin'e dönüşür. Sağlıklı insanda fenasetin parasetamol'e dönüşür fakat genetik bozukluğu olanlarda birikir ve hemoglobini okside eder ve böylece methemoglobinemiye neden olur.

b. Dealkilasyon:

O-: Fenasetinin parasetamola dönüşü

N-: Sekonder veya tersiyer aminlerin daha az alkil substitüt içeren; amin olan imipraminin desipramine ve amitriptilinin nortriptiline dönüşü gibi.

c. Oksidasyon:

N-oksidasyon: Tersiyer amin, amin okside dönüşür ($R_3N-R_3N^+-O$). Primer ve sekonder amin ise hidroksil amine dönüşür ($RNH_2-RNHOH$).

S-oksidasyon: Sülfid ve sülfoksit oluşumu: Klorpromazinin klorpromazin sülfoksit'e dönüşümü.

d. Desülfürasyon: Tiyobarbital

e. Deaminasyon: Amfetamin

Deaminaz fruktoz toksisitesinde önemlidir. Bitkisel kaynaklı fruktozun yanı sıra, günümüzde tatlandırma amacıyla fruktoz çoğu içeceklerde bulunmaktadır ve günlük tüketilmesi gereken miktarın çok üzerinde fruktoz alınmasına yol açmaktadır. Günlük tüketim sınırı çok net olmamakla birlikte ve kadın/erkek farkı dikkate alınarak günde 25-50 g olarak önerilmektedir. Fazla tüketildiğinde ATP tüketilir, adenosin difosfat (ADP) ve AMP (adenosin monofosfat) artar. Ayrıca, ATP tüketimi sonucu olan düşük fosfat (Pi) ile AMP deaminaz aktive olur. Bu deaminaz artan AMP'yi inosin monofosfat (amonyak salıverilir) ve sonuçta ürik asit ortaya çıkar. Fruktoz tüketiminden sonra ürik asit serumda yükselir. Bir saat içinde 2 mg/dl gibi yüksek bir düzeye gelir. Yüksek ürik asit ketoheksokinazı (KHK) aktive ederek fruktozu fruktoz-1-fosfat dönüştürür. Daha sonra aldolaz-b ile fruktoz-1-fosfat açıl- ve diaçilgliserol oluşur. Bunlardan da glikojen ve trigliseridler sentezlenir. Aşırı fruktoz tüketimi ve metabolizması hipertrigliseridemi ve viseral yağ birikimine neden olur. Karaciğere daha fazla serbest yağ asidi sunulması ve hepatik trigliserit yığılı, PKC aktivasyonu ve insülin direncine neden olur.

f. Ksantin oksidaz: Favipiravir, pirazin karboksamid türevi, guanidin nükleozid analogu geniş spektrumlu COVID-19 tedavisinde de kullanılan bir antiviraldir. Hem oral hem de intravenöz formülasyonlarda bulunan insan gribinin tedavisi için onaylanmıştır. Favipiravir ribosil trifosfat, seçici bir RdRp inhibitörüdür. Ayrıca, Favipiravir zarf proteinini ve ORF7a proteininin porfirine bağlanmasını inhibe eder ve böylece porfirin serbest olur. Favipiravirin, cansız bir viral fenotip üreten ölümcül RNA transversiyon mutasyonlarını indüklediği de öne sürülmektedir.

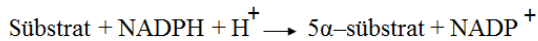
Favipiravir'in ana metabolik yolağı ksantin oksidaz ve aldehit oksidaz ile olan hidroksilasyon ile inaktivasyonudur. Ancak fosforilaz, hidroksilaz ve glukoronil transferaz gibi enzimler ile de çeşitli metabolitlere dönüşür. Metabolizması kalsiyum kanal blokerleri, simetidin, ondansteron, tamoksifen ve trisiklik antidepresanlar ile inhibe olur.

B. Hidroliz: Karaciğer, GİS gibi organlardaki endoplazmik retikulumda meydana gelir. Mikrozomal epoksid hidroksilaz, endoplazmik retikulumda CYP450'nin yakınında bulunur ve okside edilmiş ilaçların hidrolizini sağlar. Hidrolitik enzimlerden epoksid hidrolaz (tersinmez etki) mikrozom ve sitoplazmada, esteraz sitoplazma ve lizozomlarda, peptidaz (tersinmez etki) ise lizozomlarda bulunur. Hidroliz de önemli olan esterazlardan kolinesteraz plazmada ve arilesteraz plazma ve alyuvarlarlarda, karboksil esteraz ise karaciğer, sindirim sistemi, ve diğer dokularda bulunur. Ester (prokain), amid (lidokain) ve polipeptid içeren ilaçlar hidrolize olur. Amidler amidaz enzimi ile primer olarak karaciğerde; proteaz ve peptidaz ile metabolizma ise plazma, eritrosit ve diğer dokularda yer alır ve detoksifikasyon işlemi olarak sayılır. Petidin zara bağlı esteraz ile mepiridinik aside dönüşür. Kolin ve esmolol hidrolize edilerek yıkılır. Esterler epoksid enzimi ile karaciğer, plazma ve GİS'te metabolize olurlar.

C. Redüksiyon: Oksidasyon ve hidrolizden daha az yaygındır. Karaciğer ve diğer organlarda endoplazmik retikulumda ve sitozolde nitro grubu indirgenmesi sonucu (kloramfenikol) azot bağı kırılır ve daha sonra indirgenir (prontosil). Nitrogliserin de organik nitrat redüktaz ile indirgenir. Redüksiyon işlemleri indirgenmiş NADP-sitokrom C redüktaz ya da indirgenmiş NAD-sitokromb5 redüktaz gerektirir. Kloramfenikolun karaciğerdeki metabolizması NADH ve nitro-redüktaz ile indirgenir.

İki veya fazla CYP450'nin bir biyotransformasyon tepkime katalize etme olasılığı da vardır. İlaç metabolizmasında önemli rol oynayan CYP450 karaciğer dışında da yer alır. Örneğin; CYP3A4 çoğu ilaçları metabolize eder, karaciğerin yanı sıra GİS'te de bulunur ve burada bazı ilaçların belirgin şekilde metabolize edilmesinden sorumlu tutulur. CYPA3'ün yanı sıra diğer enzimler de karaciğer dışında farklı şekilde metabolizmaya katılırlar: CYPA3> CYP2D6> CYP2C> CYPA2, CYP2E1.

Diğer önemli redüktaz enzimlerinden biri 5 α -Redüktaz grubudur (5 α -R). I. grup 5 α -R1, 5 α -R2, II grup 5 α -R3, III grup GPSN2 ve GPSN2L proteinleri olmak üzere 3 sübfamilya ve 5 izo-enzimden oluşur. I. Grup çok sayıda dokuda bulunurken, II. grup daha fazla testis ve kafa derisinde bulunur. Benign prostat hipertrofisi ve alopeside önemlidir. Ayrıca akciğer adenokarsinom, testiküler seminom ve tiroid papiller kanserinde de önemlidir. 5 α -R3'ün substratı 3-oxo (3-keto), $\Delta^{4,5}$ C steroid için reaksiyon;

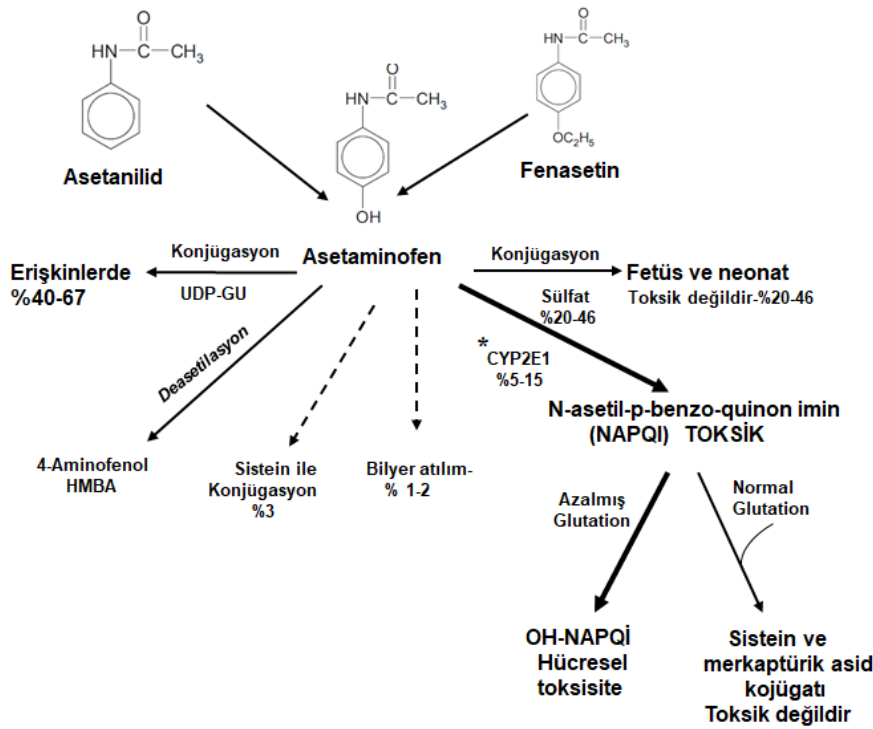


5 α -R1 androjenleri (androstendion, testosteron), progestinleri (progesteron) ve kortikosteroidleri (kortizol, kortikosteron, deoksikortikosteron) 5 α -dihidro-türevlerine dönüştürür. Bunlar da 3 α -hidroksi-steroid dehidrojenaz tarafından 3 α , 5 α -tetrahidro-türevleri nöroaktif steroidlere dönüştürürler (nöroprotektif ve nöbet, anksiyete, stres ve depresyona karşı koruyucu etkilidirler).

Testosteronu aktif dihidrotestosterona dönüştürürken C4-C5 arasındaki çift bağı indirgenir, C5'te alfa hidrid (H-), C4'te ise beta proton eklenir. GPSN yağ asitlerinin uzamasını sağlar. Diğer üç grupta yer alan izozimlerle ortak yönü çift bağların indirgenmesidir. 5 α -R3 inhibitörleri finasterid ve dutasterid benign prostat hipertrofisi ve alopesi tedavisinde kullanılırlar.

Bazı yaygın kullanılan ilaç ve ksenobiyotiklerin karma metabolizması:

Parasetamol metabolizması: Parasetamol metabolizmasının bilinmesi hem tedavide hem de zehirlenme durumundaki yaklaşımda önemlidir. Asetanilid ve fenasetin, parasetamol (Asetaminofen) kaynağı olmalarına rağmen toksik etkilerinden (analjezik nefropati, fenasetin nefropatisi) dolayı kullanılmazlar. Günümüzde kullanılmakta olan parasetamol da yüksek dozda kullanıldığında (>1 g) hepatotoksisiteye yol açabilir. Erişkinlerde hepatik çıkarma oranı 0.11 ile 0.37 arasında değişir. Çocuklarda 10 mg/L Css değerinde ateşi %50 oranında düşürür. Parasetamolun bazı metabolitleri hem analjezik hem de az toksik etkileri olduğundan gelecekte parasetamolun yerini alabilirler. Parasetamol erişkinlerde büyük oranda glukoronid ile konjüge olurken, fetüs ve yenidoğanlarda daha fazla sülfat ile konjüge olur. Küçük bir kısmı da sistein ile konjüge olur ve biliyer yol ile atılır (Şekil 73).

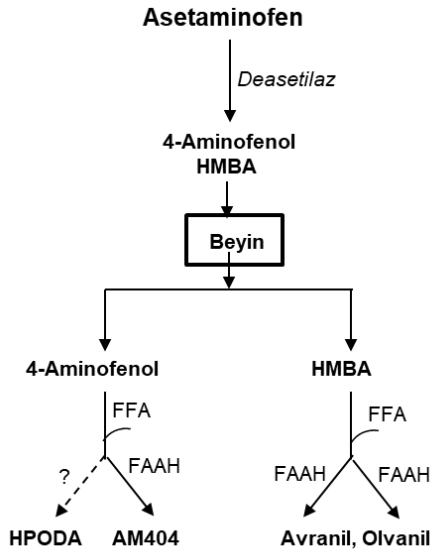


Şekil 73. Asetaminofen metabolizması. Birden fazla metabolik yolak, analjezik etkili metabolit sentezlenir. Ayrıca doz aşımında da hepatotoksik olan NAPQİ sentezlenir. *CYP2E1 yanı sıra CYP1A2, CYP1A1, CYP2A8, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi diğer CYP450 izozimleri de metabolizmaya katkıda bulunurlar.

Öte yandan sitokrom sisteminden CYP2E1'de parasetamol metabolizmasına katılır bu yolak özellikle yüksek dozda önemlidir. Çünkü burada sentezlenen N-asetil-p-benzo-quinonimin (NAPQİ) glutasyonu tüketir. Günlük 10g'dan fazla parasetamol ile ortaya çıkan oksidanlar, karaciğer antioksidan kapasitesinin tüketilmesi ve hepatotoksisiteye neden olur. Parasetamol ayrıca 4-aminofenol (4-AP) ve 4-hydroxy-3-methoxybenzyl- amine (HMBA) dönüşür (Şekil 73). Bu iki metabolit KBE'yi aşarak beyine geçerler. Disülfiram CYP2E1'i inhibe ederek NAPQİ'nin meydana çıkmasını ve toksik etkisini azaltır. Bu durumdan klinikte parasetamol zehirlenme tedavisinde yararlanabilir.

Beyine geçtikten sonra 4-AP ve HMBA yağ asid amid hidrolaz (FAAH) aracılığıyla araşidonik asit ile konjüge olurlar. 4-AP N-(4-hidroksifenil)-5Z,8Z,11Z,14Z eikozotetraenamid (AM404) ve N-(4-

hidroksifenil)-9Z-oktadekenamid (HPODA)'ya dönüşür. HMBA tekrar FAAH ile arvanil, olvanil ve HPODA'ya dönüşür (Şekil 74).



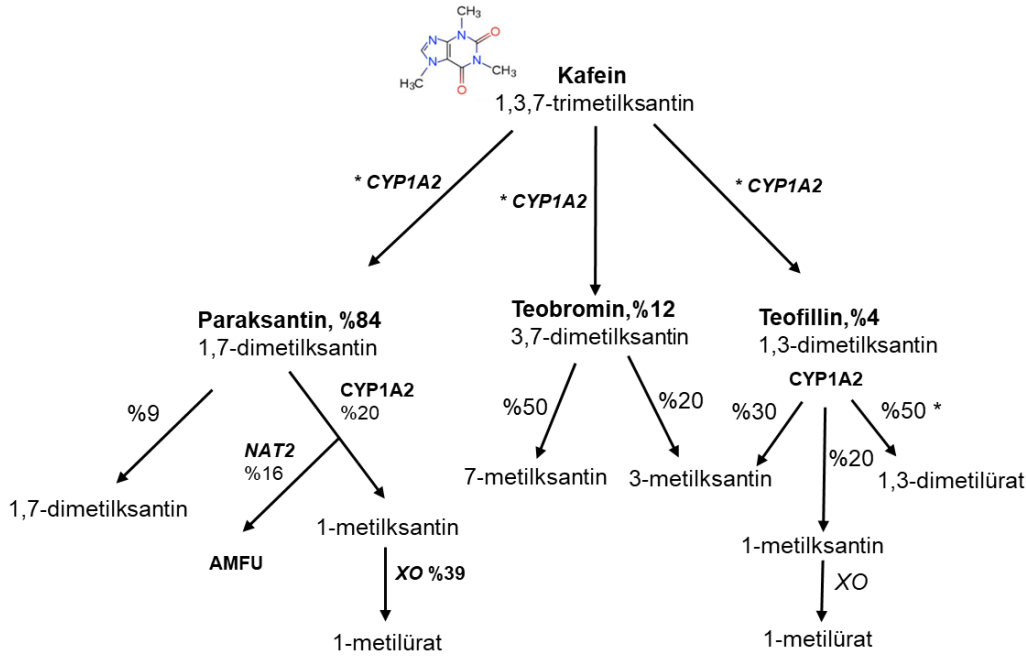
Şekil 74. Asetaminofenin primer metaboliti olan 4-aminofenolün beyine geçişi ve dönüşümü. FAAH: yağ asit amid hidrolaz; AM404: 4-AP N-(4-hidroksifenil)-5Z,8Z,11Z,14Z eikozatetraenamid; HMBA: 4-hydroxy-3-methoxybenzyl- amine, HPODA: N-(4-hydroxyphenyl)-9Z-octadecenamide.

HPODA dışında bu metabolitler desendan yolakta TRPV1 reseptör agonistik ve serotonerjik etkileri ile analjezik etkiye sahiptirler (Arvanil = olvanil > AM404 > HPODA). Ayrıca AM404 endojenik kannabinoidlerin (anandamid) reuptake ve yıkımını da inhibe ederek endojenik kannabinoiderjik sistemi aktive eder.

Parasetamol'un dozu zehirlenmede olduğu gibi tedavide de önemlidir. Analjezik etki elde etmek için parasetamol oral, rektal ve i.v. olarak verilebilir. Bebeklerde dozu 7,5-30 mg/kg arasında değişir. 10 kg ağırlığından fazla çocuklarda ve 10-50 kg ağırlığında erişkinlerde 15-60 mg/kg (750mg-4 g), >50kg 1-4 g verilebilir. 15-20 mg/kg verilşte asetaminofenin plazma düzeyi 15,8 µg/g, beyinde ise 150 pg/g'dır. (AM404'e dönüşüm oranı 0,0013).

Kafein metabolizması: Kafeinin en fazla CYP1A2 ile metabolize olur, fakat CYP2E1'de kafein metabolizmasına katılır. Yüksek oranda paraksantine dönüşür (Şekil 75). Paraksantin önemli farmakolojik etkilerinden sorumludur.

Kafein, fosfodiesterazı inhibe eder, adenosin reseptörünü inhibe eder ve lipolitik etkisi vardır. Ayrıca Na/K ATPaz efektörü olarak K⁺ 'u hücre dışına atar. Endoplazmik retikulumda bulunan Ryanodin reseptörü aracılığı ile Ca⁺² 'u sitoplazmaya salıverir. Dopaminerjik hücrelere koruyucu etkisi vardır. Bu etki ve glomerul afferent arterde adenosin reseptörünü bloke ederek vazodilatasyon sağlar, GFR'yı arttırarak idrar miktarını arttırır. Teobromin ise vazodilatatör etkisi vardır. Teofilin teobromin gibi antinflamatuar etkisi vardır ve bronkodilatasyon da sağlar.



Şekil 75. Kafein metabolizma yolları. Metabolizma %95 oranında CYP1A2 ile gerçekleşse de CYP2E1 ve CYP3A4 izozimleri de bu yollara katılır. Ayrıca ksantin oksidaz (XO) ile 1-metilksantinden ortaya çıkan 1-metilürat idrardan atılır. AMFU: 5-asetilamino-6-formilamino-3-metilurasil.

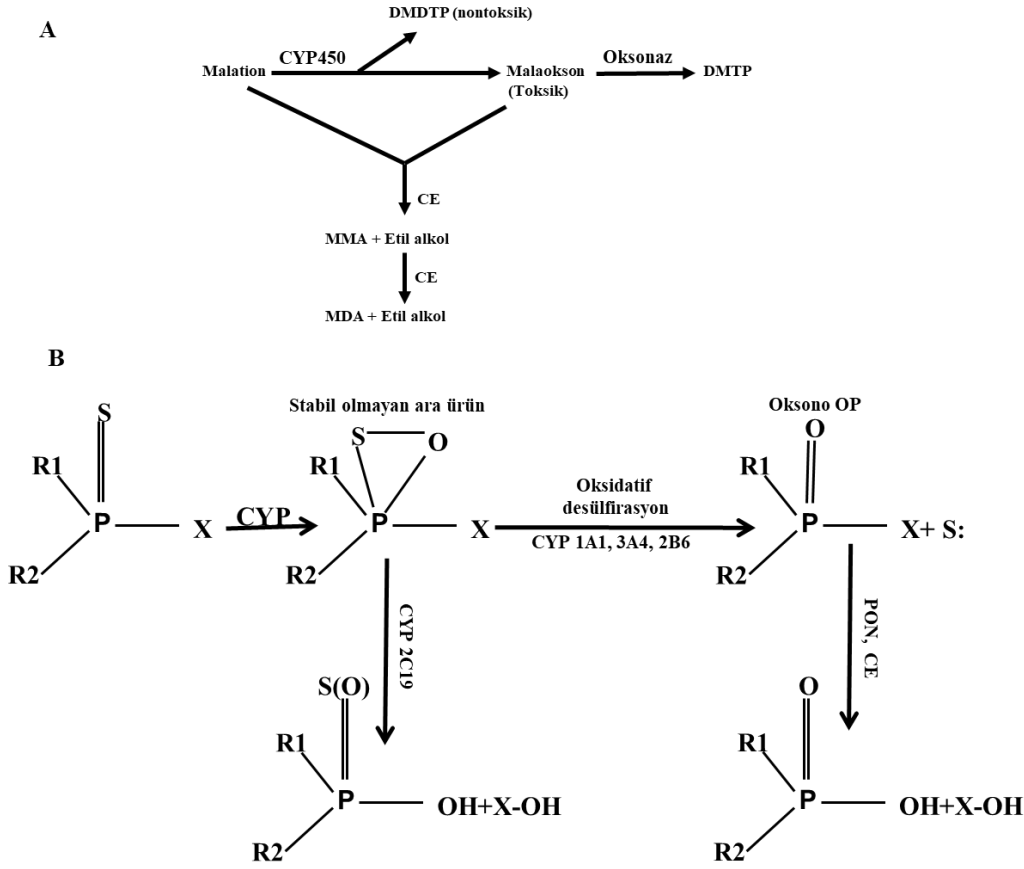
Bazı önemli hidrolize edici enzimler:

1. Karboksil esteraz (CE): Beklometazon dipropionat gibi ön ilaç inhale edildikten sonra esteraz ile aktif olan beklometazon 17-monopropionat (M1) ve çok az aktif olan 21-monopropionat (M2) şekline dönüştürülür. Aynı esteraz M1 ve M2'yi beklometazona (M3) dönüştürür. M1, M3'ten 30 kat aktiftir, M2 ise M3'ten 50 kat daha az aktiftir. Beklometazon dipropionat ayrıca akciğerde bulunan CYP3A4 ve CYP3A5 ile sırasıyla oksijene ve dehidro türevlere dönüşerek inaktive edilir.

Karboksil esteraz ayrıca malation gibi karboksil içeren organo fosfatları (OP) da metabolize eder. OP'lar tarafından da inhibe olurlar ve bu nedenledir ki iki OP bileşiği toksisitesinde bir sinerjizma söz konusudur. İnsan ve kuşlardaki karboksilesteraz malationu böceklerden daha hızlı hidrolize ederler ve bu nedenle malation böceklerde daha etkilidir. Malation metabolizmasında CYP3A4 ve CYP2B6 (yüksek malation) ve CYP1A2 (düşük malation) toksik olmayan ve toksik olan (malaokson) ürünleri ortaya çıkarırlar. Malaokson minör derecede oksonaz ile DMTP'ye ve daha önemli oranda karboksil esteraz ile toksik olmayan malation monokarboksilik (MMA) ve malation dikarboksilik (MDA) ürünlere metabolize olur (Şekil 76A). OP'leri hidrolize eden plazma/karaciğerde bulunan karboksil esteraz, OP'lerdeki fosfoester, anhidrid, fosfat-florür veya fosfat-CN bağları kırar.

2. Paraoksonaz, (PON): Kalsiyum dayalı metallo enzimlerdir. Başta OP'leri hidrolize eden enzim olarak tanımlanmıştır ve adı da paraoksonu hidrolize edebilen anlamını taşır. Buna ek olarak; arilesteraz (fenilasetat), laktonaz (lipofilik lakton) ve sinir gazlarını da metabolize etme aktivitesine sahiptir.

OP'ler ile stabil ara bileşik yapmazlar. Kolinesteri hidrolize eder fakat asetilkolin esteraz (AChE) ile ilgisi yoktur (Şekil 76B).



Şekil 76. Paraoksonazlar ve CYP450'ler ile birlikte malation (A) ve diğer organofosfatların (B) faz1 metabolizmadaki katkısı. PON: paraoksonaz, CE, karboksilesteraz; DMTP: dimetiltiofosfat; DMDTP: dimetilditiofosfat; MDA: malation dikarboksilik asid; MMA: malation monokarboksilik asid.

Toksikoloji dışında paraoksonazlar HDL aktivitesi için gereklidir. Endojen lipidlerin oksidasyonunu önlerler, anti-inflamatuar etkilidir. Genetik polimorfizm söz konusudur. Çocuklardaki OP'ların aşırı etkinliği hem karboksilesteraz hem de paraoksonaz eksikliğine dayalı olabilir. Eksikliği veya mutasyonu çocuklarda gelişimsel (nöronal), davranışsal (dikkat eksikliği ile hiperaktivite bozukluğu) bozukluklara neden olur. PON'ların PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere 3 ayrı izozimleri bilinmektedir: PON1: Karaciğer, böbrek ve kısmen kolonda bulunur. Ekzojen OP (paraokson, diazokson) sinir gazları (soman, sarin) ve aromatik ester (fenil asetat) gibi fizyolojik olmayan substratları metabolize eder. Öte yandan, fizyolojik olarak karaciğerde sentez edildikten sonra, PON 1 HDL'de bulunan fosfolipid ve ApoA ünitelerine bağlanarak dolaşıma taşınır. PON 1 az da olsa VLDL ve şilomikronlara da bağlanır. Karaciğerin yanı sıra, PON 1 akciğer endotelinde, böbrek, beyin, adipoz doku, kondrosit, GİS ve diğer organlarda bulunmuştur. Yüksek glukoz, statinler ve polifenoller PKC'ye özgül protein aracılığıyla PON1 transkripsiyonunu artırır. LDL oksidasyonunu inhibe ettiğinden ateroskleroz ve diğer

kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde rolü vardır. Düzeyi inflamasyon ve serum okside LDL den etkilenir. Aktiviteleri değil genotipleri inme ile ilişkilidir. OP'ler dialkilfosfat türevlerine dönüşür. Hidrolizlerinde insan dışında diğer türlerde albümin katkıda bulunur. Metabolizmasında fosfodiesterazlar ile (di-isopropilfosforofluoridat esteraz; *O*-heksil *O*-2,5-diklorofenil fosforamidat esteraz ve paraoksonaz) ayrılan grupları (F, NO₂, hidroksi-diklorbenzin) ana bileşikten ayırırlar, bu bileşikler daha iyonik, az lipofilik ve az yağda birikir hale gelirler. Toksik etkileri daha az ve vücuttan daha kolay atılırlar. Paraoksonazlardan PON1 ana bileşik OP üzerine değil ancak CYP450 tarafından ortaya çıkarılan oksonları bazik ortamda ve suda çözülen dialkil fosfata dönüştürerek atılmalarını sağlar. PON2, Hücre içi antioksidandır fakat bazı OP'leri hidrolize etmezler. PON3, PON1'e benzer fakat aktivitesi PO1 den 100 kat daha düşüktür ve substratları farklıdır. Antioksidan etkisi vardır, fakat inflamasyon ve okside olmuş lipidler ile düzeltilmez. PO1 gibi HDL'ye bağlıdır bu nedenle LDL ve HDL oksidasyonun önlenmesinde rolü olabilir. Örnek olarak paraokson, diazinon ve klorpirifos gibi OP'lerin oksonlarını dietilfosfata dönüştürerek detoksifikasyonlarını sağlar.

3. Asetilkolin esteraz (AChE): Glikoprotein yapılı tip beta-karboksiesterazdır. İki moleküler şeklinde bulunur: homolog çözülmüş şekilde hücreler içinde ve az da olsa hücre zarına yapışık; heterolog şekli ise hücre zarının dış yüzeyine yapışıktır. Beyinde gri cevherde, özellikle sinaptik arada yerleşmiş olarak bulunur. Ayrıca iskelet kas bazal laminada yerleşiktir. Burada sinirlerden fazla iskelet kas hücrelerinde sentezlenir. Kanda, büyük oranda eritrositlerin dış zarında bulunur. Ancak trombosit, lenfosit, granülositlerde, akciğer ve dalakta da vardır.

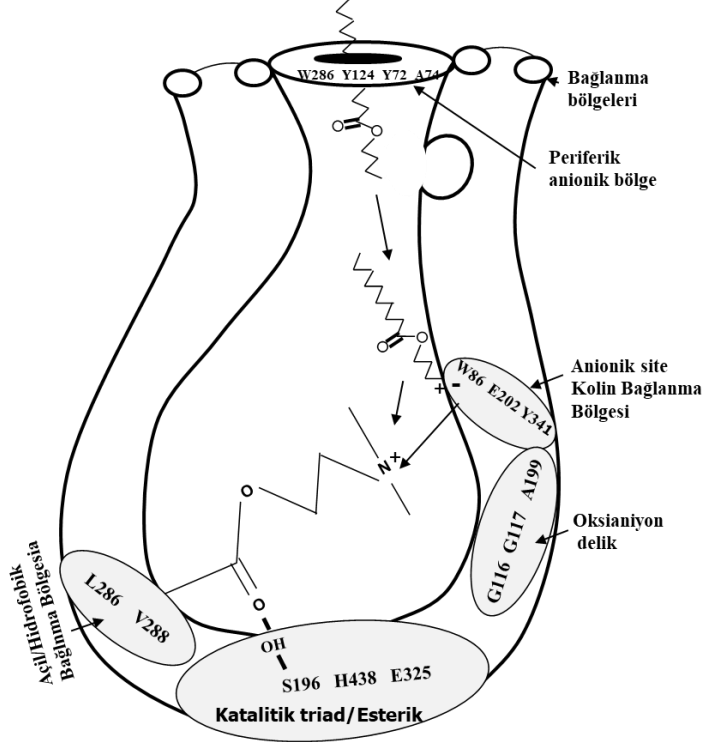
AChE'in yapısı ve etki mekanizması: AChE'nin 2 moleküler oligomerik şekli vardır:

- a. Homolog katalitik subüniteden oluşan oligomer (mono-G₁, di-G₂, tetramer-Gr): Homolog oligomer COO⁻ terminaline bağlı glikofosfolipid içerir ve plazma zarının dış yüzeyine bağlanır.
- b. Kompleks ve uzamış heterolog oligomerler: Katalitik sub-ünit tetramerlerinden oluşur. Tetramerler disülfid bağı ile kollajen içeren filamanlara bağlıdır. Yapısı çok dallı balona bağlanmış çubuklara benzer. Moleküler ağırlığı 10⁶ ve sinapsın bazal zarlarında yer almaktadır.

Yapısı en derin şekilde incelenen enzimlerden birisi AChE'dir. AChE molekülün 20 Å derinliği olan, girişinde ince uzun bir boğaz ve baz tarafına yaklaştıkça genişleyen bir yapıdır. Yapısında altı ayrı bağlantı bölgesi içermektedir (Şekil 77). Katalitik anyonik subünitesi aslında negatif yüklü değildir fakat aromatik amino asitleri ile pozitif yüklü kuvaterner amonyumu kendine çeker. Böylece kuaterner gruplara kolombik ve hidrofobik bağlarla bağlanır.

1. Girişte ACh ve kuvaterner bileşiklerle bağlanma noktaları olan periferal anyonik bölge; 2. Daha da indikçe içerde yer alan aktif bölge; 3. Kolin bağlanma bölgesi katalitik aktif anyon; 4. Açıl bağlanma bölgesi. 5. 4 Å bazal yüzeyden yükselen katalitik esteratik bölge. Esteratik bölgede glutamat, histidin ve serin olmak üzere üç amino asit yer alır. Bunlara aktif triad adı verilir. 6. Oksianyon deliği.

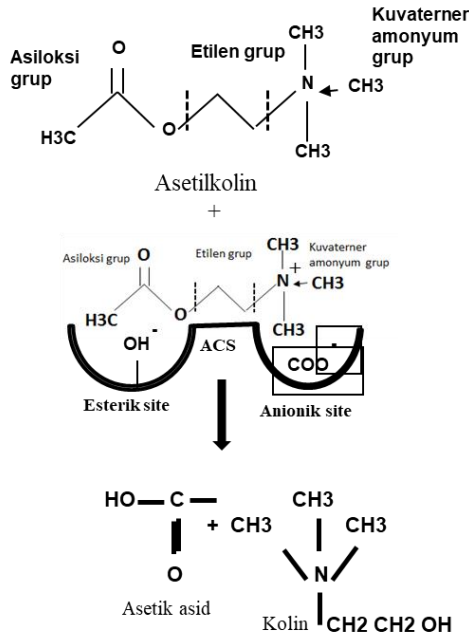
Esteratik subünite: histidin imidazol halkası ve serin-OH grubu yer almaktadır. İmidazol ve COO-grubu içeren bir yük-ileti sistemi serin hidroksil grubu ile etkileşime girerek daha nükleofilik şekle dönüşür. Burada serin, glutamat ve histidinden gelen elektron ile aktive olarak nükleofilik şekilde substratın (ACh) açıl karbonuna bağlanır.



Şekil 77. Asetilkolin esteraz yapısı. A: alanin, E: glutamat, G: glisin, H: histidin, L: lösin, S: serin, V: valin, W: triptofan, Y: tirozin.

Katalitik mekanizma serin esterazın katalize ettiği diğer etkileşimlere benzer. Periferik anyonik bölge ACh bağlandıktan sonra AChE'yi içine çeker. Enzimin boğazı aslında ACh molekülünden daha küçük olduğu için (fenilalanin ve tirozin gibi aromatik amino asitlerle olan daralma nedeniyle), enzimde yapısal değişiklik oluşur. ACh molekülünün AChE'ye girişi, kolinin aşağıya yönelik şekilde yer alması ile olur ve katalitik anyon bölgesine bağlanır. Oksianyon ise ACh molekülünü asetil tarafından açıl bölgesine bağlanacak şekilde yatırır. Yatırılış şekli öyle olur ki serinin hidroksil grubu ACh ile kovalent bağlarla bağlanarak C=O çift bağı indirger ve ilgili karbon atomu trigonal bağdan dörtlü bağa geçer. Buna tetrahedral ara bileşikler adı verilir. Buradaki oksijen yüklü olur "oksi-anyon". Bu oksi-anyon, AChE molekülündeki oksi-anyon deliği ile stabilize olur. Böylece asetilkolin bağı kırılır, asetil-serin bileşimini bırakıp kolini salıverilir. Ancak serin-asetil grubu stabil olmadığından hızlı şekilde hidrolize olur. Sonrasında serin-asetat bağı su ile hidrolize olarak asetat salıverilir ve AChE yeniden rejenere edilir. AChE turnoveri çok yüksektir (150 mikro saniye). Tek aktif bölge 10000 ACh molekülü /saniye hidrolize eder. Bir molekül AChE 6×10^5 ACh molekül/dk asetik asit ve koline metabolize eder (Şekil 78). Yalnız kolin tekrar geri alınır. Kolin'in plazma yoğunluğu $10 \mu\text{M}$ 'dir. Kolin, ACh'nin 10^{-3} - 10^{-5} potensine sahiptir. Metabolize olmayan ACh efektör organlarda etkisini ortaya koyar. AChE terapötik

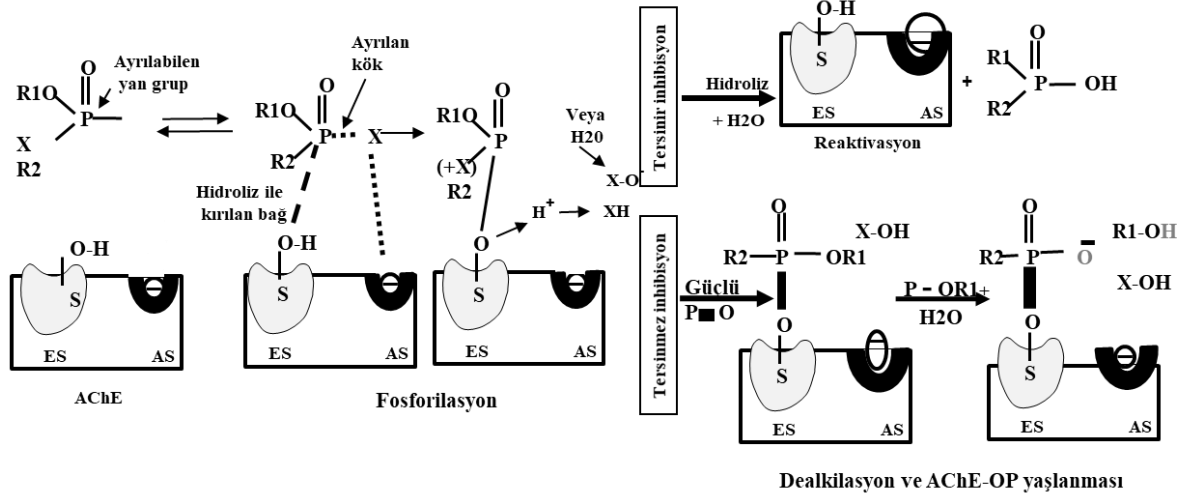
ve toksikolojik olarak önemlidir. Terapötik olarak, bellek ve kolinerjik nöron kaybı ile karakterize olan Alzheimer hastalığı gibi durumlarda, AChE inhibe edilerek ACh düzeyinde artış ve bellekte iyileşme sağlanır. Bu amaçla tersinebilir ve seçici inhibitörler klinikte kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları non-kompetitif şekilde periferik anyonik bölgeye (donepezil) veya esteratik bölgeye (rivastigmin) bağlanarak AChE'yi inhibe ederler. Galantamin ise anyonik bölgeye bağlanır ve AChE'yi kompetitif şekilde inhibe eder.



Şekil 78. ACh yıkılması. AChE'nin pozitif yüklü kuvaterner tarafı negatif yüklü anyonik siteye yerleşir, Asiloksi tarafı ise esteratik siteye yerleşir. Böylece ACh'nin asetik asit ve kolini ayrılır. Esteratik site serinin hidroksil ve histidinin imidazol halkasını içerir. ACS: aktif-bölge-seçici aromatik katyon-bağlanma yeri.

AChE'yi inhibe eden diğer ajanlar karbamat ve OP'lerdir. Bunlar hem toksikolojide hem farmakoterapide yer alır. Karbamik asit türevleri karbamatlar (fizostigmin, neostigmin, piridostigmin) katalitik anyonik bölgeye bağlanarak AChE'yi tersinir şekilde inhibe ederler. Çünkü karbamil-AChE bileşiği stabil değildir ve hızla (30-40 dakika) hidrolize olur. Karbamatlar, OP benzeri şekilde, nöropati target esterazı (NTE) da inhibe ederler fakat farklı olarak karbamatlar dealkilasyon ve yaşlanmaya uğramazlar. İlginç olan da karbamatlar OP'lerden önce verilirse OP'lerin nöropatik etkilerini inhibe ederler, fakat sonra verilirlerse nöropatiyi arttırmırlar. OP türevleri (ekotiofat, triklorfon, diizopropil florofosfat) glokom tedavisinde kullanılır. Metrifonat az derecede (<%15) proteine bağlanır. Hepatik CYP450 olmayan yolakla yavaşça 2, 2'-diklorovinildimetil fosfat'a (DDVP veya diklorovos) metabolize olur. Bu metabolit hem santral hem de periferik butirilkolin esteraz (BuChE) >AChE tersinmez şekilde inhibe eder. Yarı ömrü kısa olmasına rağmen (2 saat) etki süresi, uzundur. Bilhariazis ve Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılır.

OP'lerin, tarım ilacı (insektisid) ve sinir gazları (tabun, sarin, siklosarin, soman, VX) olarak savaşlarda kitle imha silahları olarak da kullanımları daha fazla önemlidir. OP'ler, AChE'yi tersinmez olarak inhibe edici olarak bilinir. İnhibisyon yolunda AChE önce fosforile edilir. Çok az hidroliz ve enzim reaktivasyonuna karşı OP'ler AChE'yi fosforile ettikten sonra serin-OH'ye olan bağlamaları güçlenir. Dealkilasyona uğradıktan sonra bu bağ öyle güçlü olur ki OP'ler artık enzimdne ayrılmaz hale gelir "enzim yaşlanır" (Şekil 79).



Şekil 79. Asetilkolin esteraz enziminin organofosfat ile inhibisyonu.

AChE enziminin yanı sıra butiril kolinesteraz enzimi (Buche, psödokolinesteraz) serin hidrolizandır ve kolinesterini hidrolize eder. Çeşitli moleküler şekillere sahiptir: simetrik monomerik (G1), iki molekülde bulunan sisteinlerin disülfid bağı oluşturarak dimerik şekil (G2) ve hidrofobik bağlanan iki G2 tetramerik şekil (G4). Primer olarak karaciğerde sentezlenir ve plazmada bulunur. Serum/plazma enzimi olarak adlandırılır. Bu enzim pankreas, böbrek, kalpte de vardır. Beyinde beyaz cevherde, glial ve satelit hücrelerde de bulunur. Santral ve periferik sinirlerde miktarı sınırlıdır ve biyolojik işlevi tam olarak açık değildir.

BuChE yemekle alınan bitkisel ekzojen esterlerin metabolizmasında rol oynar. Aril asilamidaz aktivitesi ile aromatik aminlerin asil amid bağı hidrolize eder. Ayrıca depolarizan kas gevşeticisi süksinilkolin-süksametonyum (kolin-süksinik asit bağı) ve mivaküryüm da metabolize eder. Eksikliği nöromüsküler blokajını uzatır ve "süksametonyum apnesine neden olur (etkisi 2-4 dakika yerine 10 dakika ile iki saat ve hatta sekiz saat veya daha uzun sürebilir). Ayrıca BuChE eksikliği olanlar süksinilkolin ve mivaküryum gibi kas gevşeticilere ve ester yapılı lokal anesteziyelere duyarlı olurlar. BuChE kokainin metabolizmasını hızlandırır. Bu özelliğinden kokain toksikasyon tedavisinde yararlanır. BuChE ester yapılı anesteziyelere alkilamin ve para-aminobenzoik aside dönüştürdüğünden, anormal BuChE düzeyi olanlarda bu ilaçların toksik etkilerine dikkat edilmelidir. Plazma BuChE düzeyi çeşitli durumlarda değişir. Alkolizm ve obezite BuChE'yi artırır. Bu nedenden obezlerde daha yüksek süksinilkolin dozu verilmelidir (1-2 mg/kg total vücut ağırlığına göre). BuChE' in azaldığı durumlardan hamilelikte BuChE normal düzeyin %75, postpartum da ise %67'sine düşer. Bu durumlarda apne durumunun

uzayacağı göz önüne alınmalıdır. Ayrıca OP'ler, antiChE (neostigmin, piridostigmin, edrofonyum) ve MAOI'leri BuChE'yi azaltırlar. Rivastigmin AChE yanı sıra, BuChE'yi de inhibe eder. Sağlıklı popülasyonun %94'de dibukain ve florür BuChE'yi inhibe ederler. Normal BuChE düzeyine sahip hastalarda %70-90 (%80, dibukain sayısı 80) inhibisyon, heterozigotlarda (popülasyonun %4) dibukain sayısı 30-65, homozigotlarda (popülasyonun %0.04) dibukain sayısı yok (0) ve %20 gibi çok düşük olur.

4. Nöropati target esteraz, NTE (patatin-benzeri fosfolipaz domain-içeren protein 6, PNPLA6): Nöronal ve non-nöronal hücrelerde endoplazmik retikulumun sitoplazma tarafında bulunur. Fosfatidilkolin fosfolipaz ile suda çözülen gliserofosfokoline deasetile edilir. NTE aktivite kaybı beyinde lizofosfatidilkolin artışı ve bunun sonucu olan nöronda yapısal sekretör yolların bozulmasına neden olur. Mutasyonu uzun spinal aksonların distal kısımlarında dejenerasyona yol açarak bacaklarda kas zayıflığı ve paralizi ile karakterize olan kalıtsal spastik parapleji hastalığına neden olur. OP-gecikmeli nöropati de, aynı nedenlere bağlıdır ve benzer belirtiler ile karakterizedir.

Faz I, mikrozomal olmayan metabolizma çeşitleri: Monoamin oksidaz (MAO) enzimleri mitokondri dış zarına bağlı enzimlerdir, primer aminleri aldehite (bu da daha sonra karboksilik aside okside olur) veya ketonlara deamine ederler. MAO'ler klinik önem taşımaktadır. MAO, A ve B olarak iki gruba ayrılır (Tablo 48). Monoamin oksidazlar genelde primer aminleri okside ederler:

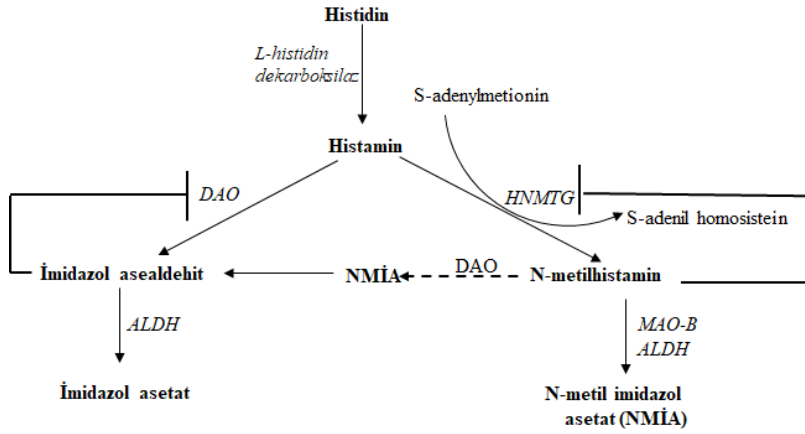
Tablo 48: Monoamin oksidaz (MAO) tip, substrat ve yerleşimleri.

	MAO-A*	MAO-B	MAO-A/B
<i>Substrat</i>	Serotonin, Noradrenalin, Adrenalin	Feniletıl amin (FEA), Benzilamin, Dopamin	Triptamin, Tiramin, Dopamin
<i>Yerleşim</i>	Plasenta, Bağırsak mukozası, Sinir terminali, Periferel noradrenerjik	Trombosit, Beyin (striatonigral)	Beyin, Karaciğer

*Beyinde MAO-A başlıca nöronlarda, MAO-B ise daha çok glia ve astrositlerde bulunur.

MAO'lardan MAO-B aminlerin yanı sıra, diğer enzimlerle (Aldehit dehidrojenaz, ALDH) birlikte histamin metabolizmasında da katkıda bulunur. Diamin oksidaz (DAO) ekstraselülerdir. Beyinde bulunmazken bağırsak ve böbrekte bulunur. DAO, MAO'nın substratlarının yanı sıra histamini de metabolize eder (Şekil 80). DAO eksikliği ve inhibitörleri histamini artırarak (veya salıvererek) çeşitli önemli yan etkilere (migren, alerjik tepkime, hipotansiyon) neden olur. Bu nedenle de bu ilaçlar ile histamin kaynağı olan besinler alınmamalıdır, alındıklarında özellikle DAO eksikliği olan hastalarda histamin intoleransı ve yan etkiler beklenmelidir.

MAO-B feniletılamini fenilasetaldehit'e dönüştürür, daha sonra bu da aldehit dehidrojenaz (ALDH) ile fenil asetik aside dönüştürülür. MAO-B, MAO metabolizmasında önemli olduğu kadar, enzim inhibitörleri (MAOI) depresyon ve Parkinson hastalığı tedavisinde de önemlidirler.



Şekil 80: DAO, MAO-B ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) histamin metabolizması. İmidazol asetat negatif feed back ile DAO'yı inhibe eder.

MAOI'leri yapılarının yanı sıra, monoamin oksidazın tipine göre seçici MAO-A veya MAO-B inhibitörü veya inhibisyonun tersinir özelliğine göre tersinir/tersinmez olarak da sınıflandırılır (Tablo 49).

Tablo 49. Monoamin oksidaz'ı seçici, tersinir/tersinmez şekilde inhibe eden ilaçlar (MAOI).

MAOI Grubu	Örnek
-MAOI'lerinin yapısal grupları: 1. Hidrazin yapılı propargilaminler /asetilnik ajanlar 2. Hidrazin olmayanlar: a. Siklopropilamin b. Azidler	1. Fenelzin, Fenilprazin, Nialamid, Selejilin, İzokarboksazid, Parjilin, Klorjilin, 2a. Tranilsipromin 2b. İzoniazid ve İzopropil türevi İproniazid
Seçici MAOI grupları: 1. MAO-A 2. MAO-B 3. MAOA ve B	1. Klorjilin, Brofaromin, Simoksaton, Amiflamin, Toloksaton, Moklobamid 2. Selegilin, Proparjilamin 3. Fenelzin, Tranilsipromin
Tersinir/tersinmez MAOI grupları: 1. Tersinir olan (RİMA) Benzamid 2. Tersinir olmayan	1. Moklobemid 2. Klorgilin

Diğer oksidasyon çeşitlerinden aldehit oksidaz (AO) sitozoliktir, karaciğerin yanı sıra böbrek, bağırsak (ince ve kalın) ve akciğerde de (epitelyal ve alveoler) bulunur. Hepatik AO, aldehitleri karboksilik aside dönüştürür. CYP ve MAO'ların ara ürünlerini ve ilaçlardan azotlu heterosiklikleri (antikanser ve immunsüpresifler) okside eder. Substratları: N-1-metilnikotinamid, N-metilftalazinyum, benzaldehit, retinal, vanilin. İzovanilin, klorpromazin, prometazin, hidralazin ve menadion AO'yu inhibe eder.

d-amino asit oksidaz (DAAO): Peroksizomaldır. FAD dayalı oksidoredüktaz ailesine aittir. Nötr D-amino asitleri imino (imino $>C=NH$ ve karboksil $-C(=O)-OH$ içerir) asitlere dönüştürür (asidikler üzerine etkisizdir). Bu dönüşümde amonyak ve hidrojen peroksit ortaya çıkar. Beyin D-serin metabolizması ve glutamaterjik transmisyonunda önemlidir. Şizofrenliklerin beyinde düzeyinin iki kat arttığı kaydedilmiştir. Risperidon ve sodyum benzoat DAAO'yu inhibe eder (Tablo 50).

Tablo 50. DAO ve histamin salınım inhibitörleri

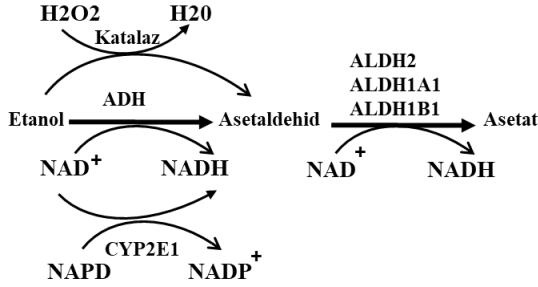
Substrat Sınıfı	DAO ve Histamin Metabolizmasını Azaltan İlaçlar
Kas Gevşeticiler	Pankuronyum, Alkuronyum, D-Tubokürarin
Narkotikler	Tiyopental
Analjezikler	Morfin, Petidin, NSAİ, Aspirin, Metamizol
Lokal Anestezikler	Prilokain
Beta Agonistler	Dobutamin
Antihipertansifler	Verapamil, Alprenolol, Dihidralazin
Antiarytmikler	Propafenon
Diüretikler	Amilorid
Antibiyotikler	Sefuroksim, Sefotiam, İzoniazid, Pentamidin, Klavulanik Asid, Klorokin
Mukolitikler	Asetilsistein, Ambroksol
Bronkolitikler	Aminofilin
Sitostatik	Siklofosfamid
Antidepresan	Amitriptilin

Flavin içeren monooksidad (FMO): Altı (FMO1-6) izozimi bilinmektedir. N-, O-, S-, P- ve diğer nükleofilik ksenobiyotikleri metabolize eder. Karaciğerde sentezlenir ve endoplazmik retikuluma bağlı şekilde bulunur. Özelliklerinden tek basamakta iki elektron aktarır (sitokrom oksidazlar ise iki basamakta iki elektron aktarırlar). FMO-1 bebek karaciğeri, FMO-3 ise erişkin karaciğerinde bulunur. İtoprid (Dopamin D2, AChE, kolesistokinin ve adrenokortikoid antagonisti; motilin ve somatostatın arttırıcı) FMO substratıdır. FMO, ayrıca 2-aminofluore, organofosfat, nikotin ve 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) gibi toksikanların da metabolizmasına katılır.

FMO'nun endojen metabolitlerinden biri feniletiaminlerdir. FMO Eksikliğinde feniletiamin metabolize olmayarak birikir ve "balık kokusu ile karakterize olan feniletiamin üre hastalığına neden olur. Bu hastalığın özel tedavisi yoktur, lesitin ve kükürtten zengin besinlerden uzak durulması önerilir.

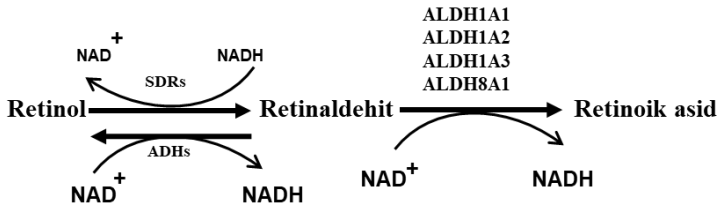
Lipoksijenazlar: Karaciğer, akciğer, böbrek ve kolonda bulunur. Non-hem, polienoik cis-çifte bağ içeren yağ asitlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. N-dealkilasyon (aminopirin ve klorpromazin demetilasyonu) ve epoksidasyonu (benzo[a]piren gibi polisiklik aromatik hidrokarbon) da gerçekleştirir. Endüstriyel kimyasallar, pestisit ve ilaçları metabolize eder.

Alkol dehidrojenaz (ADH): Sitoplazmikdir, primer ve sekonder alkolleri sırasıyla aldehit ve ketonlara metabolize eder. Metabolizmada bir NAD^+ tüketilir ve $NADH$ 'ye dönüşür. Tepkime tersinirdir, oluşan karbonil tekrar alkole geri dönüşür (Şekil 81).



Şekil 81. Alkol (etanol) metabolizmasında alkol dehidrojenaz (ADH) ve aldehit dehidrojenaz (ALDH) aktivitesi.

Aldehit dehidrojenaz (ALDH): Ksantin oksidaz familyasına ait aldehit oksidoredüktazdır. Molibden içerir ve suyu oksijen kaynağı olarak kullanır, karaciğerde bulunur. Alifatik ve aromatik aldehitleri okside ettikleri gibi nitro-aromatikleri de hidroksilaminlere redükte ederler. Dehidrojenizasyondan fazla substratına oksijen molekülü aktarır. Oksijen kaynağı su olarak kullanılır (O_2 değildir). Alkol metabolizmasında ALDH asetaldehidi asetik asite dönüştürür ve oksidatif yolağın majör enzimidir. Mitokondriyal ALDH2'nin ayrıca oksidatif stresten koruyucu işlevi de vardır. ALDH sitozolik ve mitokondriyal olarak iki izozimi vardır. Bu izozimler önemli ırk değişikliği gösterir. Kafkaslılarda her iki izozim var iken, doğu asyalılarda (Japonya dahil) sitozolik izozim vardır. Fakat mitokondriyal ALDH2 izozim yoktur veya inaktiftir. Mutasyona bağlı lizin amino asidinin yerini glutamik asit alır ve inaktif olur. Bu nedenle Japonlarda alkol tüketiminde alkol asetaldehite dönüşür, fakat asetaldehit metabolize olmaz. Bu nedenle akut alkol tüketiminde asetaldehit birikir, vazodilatasyon ve belirgin yüz kızarması görülür. Kronik tüketimde ise, gastrik başta olmak üzere, kanser de söz konusu olabilir. ALDH, retinoik asit sentezi ve amino asit, lipid, peptid ve ilaç metabolizmasında rol oynarlar. Retinoik asit sentezi retinolden iki kademeli olarak gerçekleşir (Şekil 82):

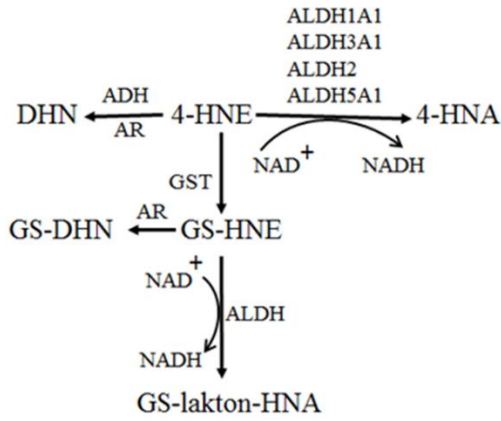


Şekil 82. Retinol-retinoik asit yolağında aldehit dehidrojenazların etkisi.

1. ADH ile retinaldehit (retinal) sentezlenir.
2. Retinal'dan olan retinoik asit sentezine dört tane farklı ALDH katılır:
 - ALDH1A1: embriyo retinasında bulunur.

- ALDH1A2: erişkin üreme sisteminde yer alır. ALDH1A1 gibi cis ve trans retinal okside eder.
- ALDH1A3: nazal oluşumda rolü vardır. Yalnız trans-retinali metabolize eder.
- ALDH8A1 ise cis-retinali daha etkin şekilde metabolize eder.

Lipid peroksidasyonunda iki yüzden fazla aldehit ortaya çıkar. Bunlara hidroksinonenal (4-HNE) ve malondialdehit (MDA) çok önemlidir. 4-HNE çeşitli yollarla metabolize edilir. (Şekil 83).



Şekil 83. 4-Hidroksinonenal metabolizması. GS: konjüge glutasyon; GST: glutasyon-S-transferaz; DHN:1,4-dihidroksinonenone; 4-HNE:4-hidroksinonenal; 4-HNA:4-hidroksinonennoik asit.

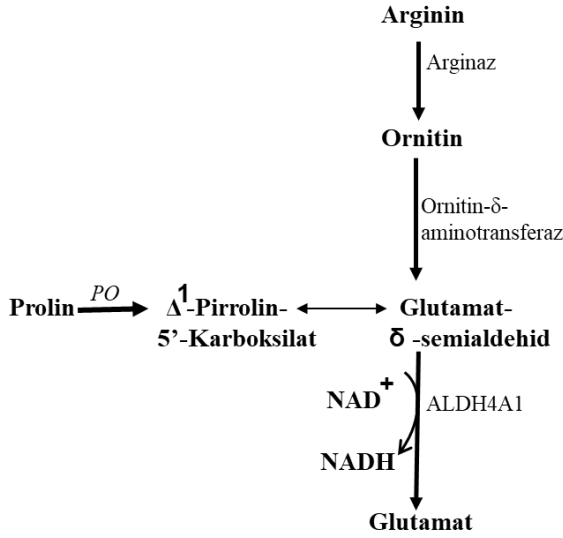
Bunlardan glutasyon-S-transferaz ile gerçekleşen glutasyon konjugatı (GSH-NE), ADH ve aldo-ketoreduktaz ile 4-hidroksinonennoik asit (4-HNA) indirgenmesi örnek olarak gösterilebilir. GS-HNE ise aldo-ketoreduktaz ile GS-DHN ye indirgenir veya ALDH ile GS lakton-HNA'ya okside olur. GS-lakton-HNA daha sonra HNA-lakton- merkaptürük asit (MA), HNA-MA veya OH-HNA-lakton-MA şeklinde MA yolağıyla atılır. Sitozolik ALDH'ler MDA'yı mitokondriyal ALDH'den daha etkin metabolize eder.

Farklı tip ALDH'lar 4-HNE oksidasyonunda rol oynar: ALDH3A1 (korneal), ALDH1A1 (yapısal mercek epiteli ve stromal keratosit), ALDH1A2 (hepatik yıldız biçimindeki stellate hücreleri) örnek verilebilir. ALDH2 Alzheimer hastalarının serebral korteksinde artar. Bunun nedeni de artan 4-HNE'ye karşı bir koruyucu mekanizma olabilir. ALDH5A1 de 4-HNEyi metabolize eder. GABA deaminasyon ürünü olan süksinik semidialdehit oksidasyonundan da sorumlu tutulur. ALDH3A2, mikrozomaldır, yağ aldehitlerini yağ asitlerine dönüştürür (okside eder). Mutasyonu Sjögren-Larsson sendromu (otozomal hastalık ve iktiyozis-parapleji-mental retardasyon ile karakterizedir), insülin direnci ve tip 1 diyabete neden olur.

Amino asitlerin katabolizması çeşitli aldehitleri ara ürün olarak ortaya çıkarır. Glutamat- δ -semi aldehit, prolin ve arginin (veya ornitin) metabolizmasında ortaya çıkan bir metabolittir. Glutamat- δ -semialdehit, mitokondriyal ALDH4A1 ile glutamat'a dönüşür (Şekil 84).

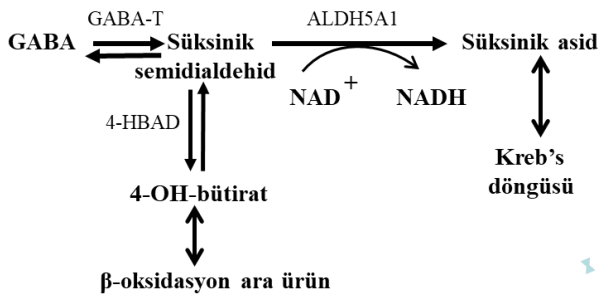
Δ^1 -Pirrolin-5-karboksilat ile glutamat- δ -semialdehit arasındaki denge ve önemlidir; çünkü Δ^1 -Pirrolin-5-karboksilat kollajen biyosentezi, nükleotid metabolizması ve apoptoz/büyüme baskılayıcısı olan P53 proteinini indükler. Bu nedenle ALDH4A1 ile olan Δ^1 -Pirrolin-5-karboksilat düzey kontrolü çoğu

yaşamsal yolların kontrolü için gereklidir. ALDH4A1 işlev kaybı tip II hiperprolinemi ve plazmada prolin ve Δ^1 -pirrolin birikimi, nöbet/mental retardasyon ile karakterize olan hastalıklara yol açar.



Şekil 84. Prolin ve arginin metabolizmasından glutamat sentezinde ALDH4A1'in rolü. Δ^1 -Pirrolin- 5- karboksilat, glutamat- δ -semialdehit ile non- enzimatik bir denklik durumundadır. ALDH: Aldehit dehidrojenaz; PO: prolin oksidaz.

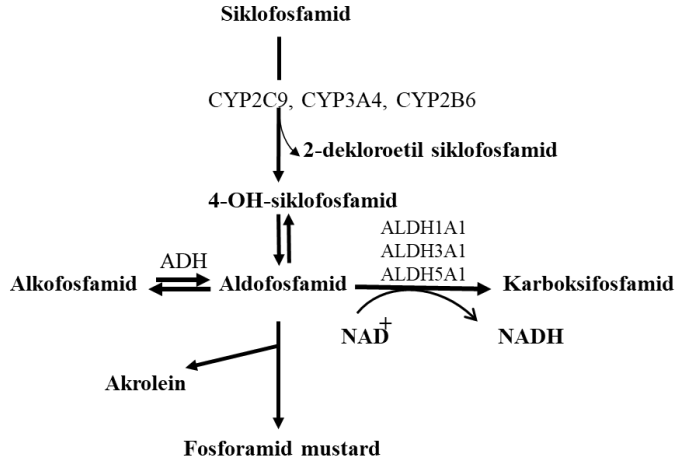
Piridoksal fosfat (vitamin B6) etkileşimi tip II hiperprolinemi'de görülen nöbetlerden sorumlu olabilir çünkü vitamin B6, santral sinir sistemde majör inhibitör nörotransmitter olan GABA sentezini gerçekleştiren glutamat dekarboksilazın kofaktörüdür. Bu da prolinin bazı içeceklerde yer alması ve kontrolsüz tüketilmesinin sağlık açısından ne kadar risk taşıdığını göstermektedir. GABA, hücre içinde ve sinaptik aralıkta, GABA transaminaz (GABA-T) ile süksinik semialdehide dönüşür. Bu ürün ise ALDH5A1 ile süksinik aside veya 4-OH-bütirat dehidrojenaz (4-HBAD) ile 4-OH-bütirata dönüşür (Şekil 85).



Şekil 85. γ –Aminobütirik asit (GABA) ayrışma yolağı. GABA-T: GABA-transaminaz; 4-HBAD: 4-OH-bütirat dehidrojenaz.

Bu nedenle ALDH5A1 eksikliğinde hem GABA hem de 4-OH-bütirat kan ve BOS'ta birikir ve ciddi nöronal gelişim bozukluğu ile karakterize olan γ -OH-bütirik asidüri'ye neden olur (hipotoni, ataksi, mental retardasyon ve epilepsi). ALDH2 ilaçların aktivasyonu ve deaktivasyonunda da rol oynar. ALDH2'nin aktivitesinde önemli olan ilaçlardan biri organik nitratlardır. Tedavide gliseril trinitrat gibi ilaçları NO_2 ve daha sonra NO 'ya dönüştürür. Çünkü bu ilaçların tedavi edici özellikleri NO 'ya

dönüşmeleri ve NO ile vazodilatasyon sağlamalarıdır. Öte yandan çeşitli ALDH izozimleri siklofosfamid metabolizması ve ilaca karşı ortaya çıkan direnç gelişiminde de rol oynar. Siklofosfamid oksazafosforin türevi antikanser ve immun bastırıcı etkili bir ilaçtır. Çeşitli sitokromların etkisiyle kısmen (%3) CYP2B1- N-dekloroetilasyon ile nörotoksik ve nefrotoksik olan kloroasetaldehit dönüşür. Ayrıca, diğer sitokromal enzimlerle (CYP2C9, CYP3A4, CYP2B4,5&6) ara ürün olan 4OH-siklofosfamide ve sonucunda aldofosfamid tautomerize olur (Şekil 86).



Şekil 86. Siklofosfamid metabolizması.

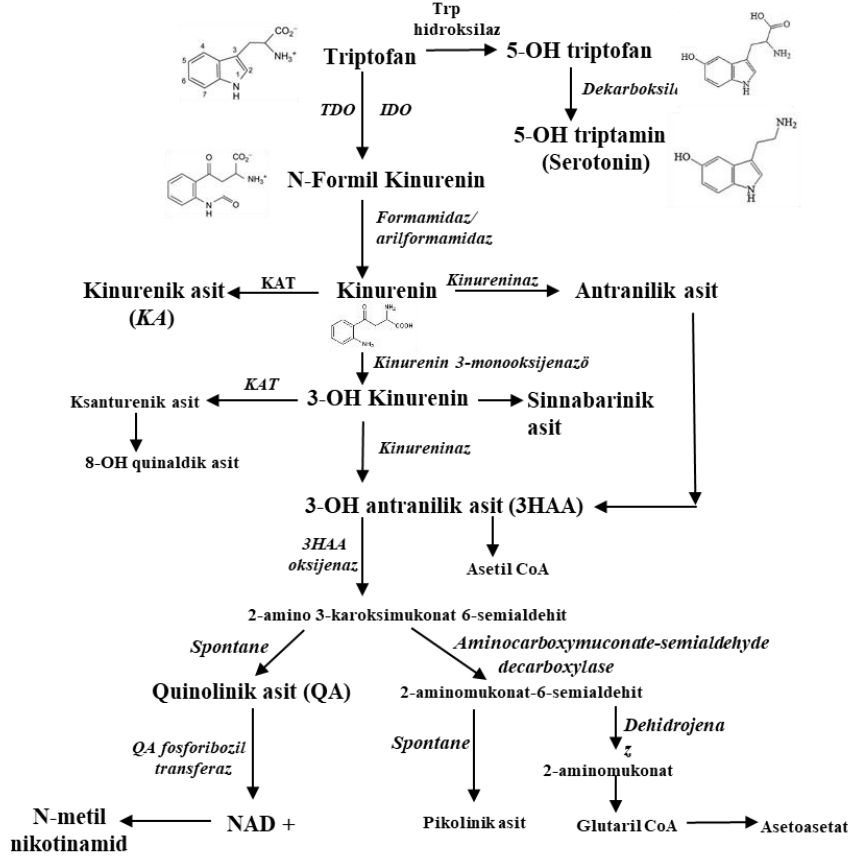
11 β-hidroksisteroid dehidrojenaz (11β-HSD): Karbonil redüktaz olarak etki ederek ilaçları da metabolize eder. 11β-HSD, sigaraya-özgün olan nitrozamin'nin (4-(metilnitrozamino)-1-(3-piridil)-butan-1-one, NNK) mutajenik metabolite toksifikasyonunu önler. 11β-HSD bu etkisini keto redüksiyonu ile yapar. Daha sonra oluşan metaboliti glukoronid ile konjüge olur. Buna benzer şekilde dimerik flavoprotein NAD(P)H quinon oksidoredüktaz (NQOR) quinonları katekolaminlere redükte eder ve bunlar daha sonra konjüge olurlar. Böylece toksisiteyi azalırken atılmaları sağlanır. NQOR1 dioksin ile indüklenir. NADH ve NADPH redüktan kofaktördür. NQOR etkisi, substrat veya kofaktör artışı ve varfarin gibi kumarin türevleri ile inhibe olur. NQOR bazı toksinleri redükte edip detoksifiye ederken, aromatik nitro bileşikleri aromatik hidroksil amin türevlerine dönüştürür. Bunlar çok genotoksik reaktif esterlerin prekürsörüdür.

Daha sonra aldofosfamid spontane non-enzimatik değişime uğrarsa yan ürün akrolin (apoptoz/nekroz, mesane toksisitesi) ve aktif metabolit olan fosforamid mustarda dönüşür. Aldofosfamid büyük oranda ALDH1A1 ve düşük oranda ALDH3A1 ve 5A1 ile inaktif olan karboksi siklofosfamid'e detoksifiye olur.

Xantin oksidaz: Molibdozimidir. Karaciğerin yanı sıra çoğu dokularda bulunur. Aldehit oksidaza benzerliğine karşın substratları farklıdır.

Peroksidaz: Prostaglandin H içinde siklooksijenaz ile bulunur. Fenolik ve alifatik aldehitleri metabolize eder.

İndol ve triptofan dioksijenaz: Diğer önemli oksidasyon yapan enzimler de sitoplazmik-demir türevi indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimlerdir. Bilindiği gibi triptofan serotonin ve triptamin'e dönüşür. TDO primer hepatic enzimdir. IDO ise ekstrahepatiktir. IDO ve TDO kinurenin sentezini başlatan iki önemli enzimdir (Şekil 87).



Şekil 87. İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) ile triptofan'ın kinurenin ve quinolinik aside dönüşmesi.

Beyinde astrositler hem IDO hem de TDO içerirken, mikroglialar yalnız IDO enzimini eksprese ederler. İnflamatuvar durumlarda triptofan yolu ekstrahepatik yolağa kayar, IDO indüklenir ve kinurenin sentezlenir: az oranda nöronlarda, fakat daha fazla astrosit ve mikroglialarda. İlginç olan kortizol TDO'yu ve sitokinler de IDO'yu indükler. Kinurenin KBE'yi geçebilir. Bu nedenle beyindeki kinurenin kaynağı periferel dolaşımdan ve beyin içinde yerel sentezden olur. Ancak, kinurenik asit ve quinolinik asit KBE'yi geçemedikleri için, beyin içinde sentezlenmeleri önemlidir. İnflamasyonun yanı sıra stres durumu da kinurenin yolağını iki koldan aktive eder: hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü yolağı aktive ederek kortizol ile TDO aktivasyonu, sempotheadrenal medüller-immun hücrelerde β -adrenoseptör aracılığı ile IL1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin artışı ve triptofandan quinolinik asit'e giden kinurenin yolağın aktivasyonu. Astroglıadan (kinurenin aminotransferaz içerir fakat monoksijenaz içermez) kinurenik asit (glisin-bölgesi NMDA glutamat ve α 7nAChR antagonisti) psikoza ve mikroglial aktivasyonda (kinurenin monoksijenaz var) ortaya çıkan quinolinik asit depresyon gibi psikiyatrik

hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynar. Mikrozomal olan ve olmayan enzimler ile metabolizma farkı Tablo 51’ de verilmiştir.

Tablo 51. Mikrozomal olan ve olmayan enzim aktivite farkı.

Mikrozomal enzimler	Mikrozomal olmayan enzimler
1. Düz ER (hepatik, GİS, böbrek, akciğer, deri)	1. Sitoplazma, mitokondri (hepatik, plazma)
2. İndüklenebilir	2. İndüklenmez
3. Faz 1; daha fazla oksidasyon ile redüksiyon ve azoranda hidroliz	3. Faz 1; daha fazla hidroliz, az oksidasyon ve redüksiyon
4. Faz 2; yalnız glukoronid konjugasyonu	4. Faz 2; glukoronid dışındakiler
5. Esas karma fonksiyonlu oksidasyon (CYP), FMO, EH, UGT	5. MAO, esteraz, amidaz, transferaz, konjugaz

Faz II: Konjugasyon: Enerji gerektiren Faz II tepkimeler, UDPGT hariç (mikrozomaldır) genelde sitozoliktir. İlaçlar çeşitli bileşiklerle konjüge olur ve atılmaları hızlanır. İlaç metabolizmasındaki önemli konjugasyon tipleri Tablo 52’de verilmiştir.

Tablo 52: Faz II tepkimeleri.

Konjugasyon tipi	Endojen reaktan	Transferaz yeri	Substrat tipi	Örnekler
Glukronidasyon	UDP glukronik asit	UDP glukronosil transferaz (mikrozom)	Fenol, alkol, karboksilik asit, hidroksilamin, sülfonamid	Nitrofenol, Morfin, Asetaminofen, Diazepam, N-Hidroksilasyon, Sülfatiazol, Meprobamat, Digitoksin, Digoksin
Asetilasyon	Asetil-CoA	N-asetil transferaz -NAT (sitozol)	Aminler	Sülfonamid, İzoniazid, Klonazepam, Dapson, Meskalin
Glutatyon	Glutatyon	GSH-S-transferaz (sitozol, mikrozom)	Epoksid, ne oksid, nitro gruplar, hidroksilamin	Etakrinik Asit, Bromobenzen
Glisin	Glisin	Asetil-CoA glisin transferaz (mitokondri)	Karboksilik asiti Asetil-CoA türevleri	Salisilik Asit, Benzoik Asit, Nikotinik Asit, Sinamik Asit, Kolik Asit, Deoksikolik Asit
Sülfat	Fosfo-adenosil fosfosülfat	Sülfotransferaz (sitozol)	Fenol, alkol, aromatik amin	Estron, Anilin, Fenol, 3-Hidroksikumarin, Asetaminofen, Metildopa
Metilasyon	S-adenosil-metionin	Transmetilaz (sitozol)	Katekolamin, fenol, amin, histamin	Dopamin, Epinefrin, Histamin, Tiyoürasil
Su	Su	Epoksid hidrolaz (Mikrozom)	cis- ve mono-substitüt oksiran	Benzopiren 7,8-Epoksid, Stiren 1,2-Oksid, Karbamazepin, Epoksid
		Sitozol	Alken oksid, yağ asit epoksidleri	Lökotrien A ₄

a. Glukoronid ile konjügasyon: Moleküler ağırlığı >300 Da, polar ve lipofilik olanlar biliyer yol ile atılır. Küçük moleküller seyrek olarak bu yolla atılır. Glukoronidasyon, konjüğe olan molekülü hidrofilik yapar ve suda çözünürlüğünü artırır.

Bilirubin de bu tepkimeye tabidir. Bu nedendir ki konjüğe olamayan bilirubin lipofilik olarak yağ dokularında çözülür, deri altı birikir ve sarılığa neden olur. Nicelik olarak konjügasyonun en önemli tepkimesidir. Karaciğerin yanı sıra, böbrek, bağırsak, beyin ve deride yer alır. Önemli konjügasyon tiplerinden en önemli olan üridin difosfat-glukoronik asit (UDP) ile konjügasyondur. UDP, glukoz 1-fosfat ve üridin trifosfat'tan, hepatositin sitoplazmasında sentez olur. Hepatik endoplazmik retikulumda yer alan glukoronil transferaz enzimi üridin difosfat glukoronatı, glukoronik asit donörü olarak kullanır. Endoplazmik retikulumda yerleştiği için Faz I'in metabolitlerine direkt olarak erişir ve ilaç-glukoronat konjügasyonunu katalize eder.

Konjügasyonda glukoronik asit, ilacın C1-hidroksil grubu ile konjüğe olur. Glukoronat konjügasyonu daha az oranda böbrek ve diğer organlarda da oluşur.

UDPGT, aktif glukoronik asiti endojen ve ekzojen molekülün aromatik ve alifatik alkol, COO-, amin ve SH grubuna aktararak O-, N-, S- glukoronid konjüгат oluşturur. Fenol, alkol ve karboksilat grubu içeren ilaçlar çeşitli glukronidasyon tipleri oluştururlar. Genelde bu glukoronat konjüगतları inaktif olurlar, suda çözünür (asetik konjüгат hariç çünkü suda çözünürlüğü azdır ve $t_{1/2}$ 'si uzundur) ve iyon transferi ile idrar ve safradan atılır. Bazı glukoronat metabolitlerinin yoğunluğu ana ilacın yoğunluğu kadar olur.

1. O-glukronidasyon: Glukoronik asitin hidroksil ve karboksil grubu ile konjügasyonudur.

Karboksilik asit (glukoronid ester): Bilirubin, salisilat, nikotik asit ve probenesid bu şekilde glukronidasyon gösterirler. Bu tip glukronide alkalın ortamda stabil değildir (bağırsak ortamı gibi), enzimatik aktivite ile ve spontan olarak ana maddeye geri hidrolize olurlar. Klasik bakır iyon redüksiyon testi yapılırsa (Benedict solüsyonu, clinitest), ester glukronidler idrarda pozitif şeker sonucu verirler.

2. Hidroksil, Fenol veya alkol ile konjügasyon (eter glukronid): Trikloretanol, morfin, parasetamol, fenasetin ve kloramfenikol eter glukronid oluştururlar. Asetaminofen ve naproksen ester ve eter glukronid konjügasyonu ile metabolize olur. Daha stabil bir konjügasyon şeklidir; fakat bağırsakta enzimatik aktiviteyle metabolize olurlar. Salıverilen ilacın etkisi enterohepatik dolaşım ile artar.

Glukoronil transferaz doğumdan 1-2 hafta sonra gelişir. Eğer kloramfenikol 100 mg/kg/gün verilirse kardiyovasküler yetmezlik ve siyanoz (grey baby sendromu) ortaya çıkar. Gerektiğinde kloramfenikol 25 mg/kg/gün birinci hafta içinde kullanılabilir. Genetik olarak glukronid oluşumunda bozukluk olduğunda non-hemolitik sarılık görülür (Crigler-Najjar sendromu). Bu durumda normalde konjüğe olan ilaçların verilisinde sarılık daha da kötüleşir.

b. Asetik asit konjügasyonu: Asetil CoA, aktif asetat donör olarak asetil transferaz enzimi aracılığı ile aromatik primer amin ve hidrazin ile tepkimeye girer ve asetil amid oluşur. Sülfamid, izoniazid, hidralazin, prokainamid, histamin ve paramin salisilat bu mekanizma ile metabolize olur. Asetilasyon

sitozoldea yer alır ve çoğu doku ve hücrelerde görülür: Lökosit, GİS ve karaciğer (parankimal hücrelerde değil retikülo-endotelial hücrelerde söz konusudur).

c. Amino asitler ile konjügasyon: İnsanda glisin ve glutamin bazı ilaçlar ile konjüge olur. Glisin aromatik karboksilik asit, nikotinic asit, salisilat, benzoik asit ile konjüge olur. Glutamin P-amino salisilat ile konjügasyona girer. Hepatosellüler hücre zedelenmesi bu tip konjügasyonu yok eder ve aminoasitlerle konjüge olan ilaçların metabolizması azalır ya da görülmez ve böylece toksik etkileri ortaya çıkar. Aynı durum yenidoğanlarda da söz konusudur.

d. Sülfasyon: Sülfotransferazlar (SULT) sitozoliktir. Hidroksil (alkol, fenol) ve amin grubunun sülfasyonu söz konusudur. 3'-fosfoadenosin 5'-fosfosülfat (PAPS) kaynaklı sülfatı alifatik ve aromatik hidroksil grubuna konjüge eder. İnsanda 11 adet SULT bilinmektedir. Bunlardan özellikle SULT1 ilaç metabolizmasında önemli rolü vardır. SULT1B1 beyin ve deride bulunur. Kolesterol ve tiroid hormon katalizini gerçekleştirir. Kolesterol sülfat keratinosit diferansiyasyonu ve deri gelişiminde önemlidir. SULT1A3 katekolaminleri, SULT1E1 ise östrojeni, SULT 2A1 ise dehidroepiandrostronları (DHEA) sülfate eder. Kanda katekolaminler, östrojen, iodoironin ve DHEA sülfat şeklinde dolaşırlar.

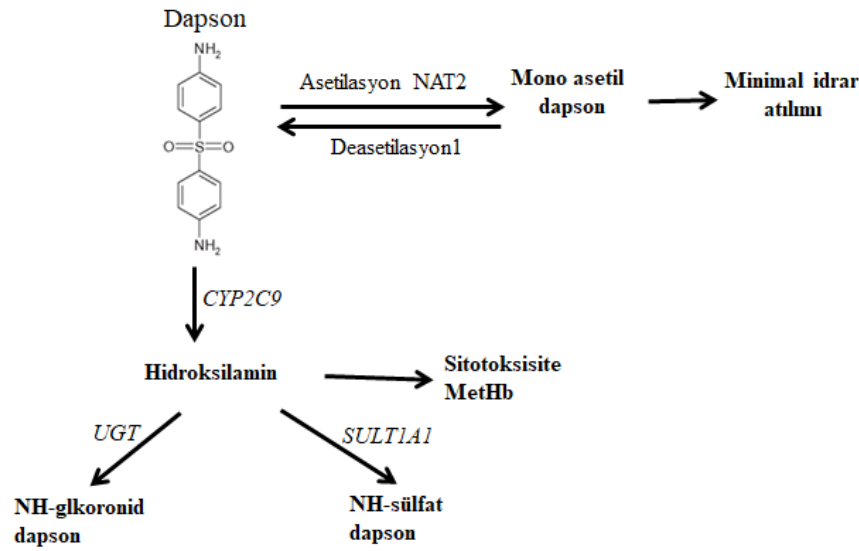
Homeostazda rol oynar. Bu sistemin normalde heparin ve kondroidin sülfat oluşumu gibi sülfasyonlarda rolü vardır, fakat sülfat transferaz; dihidroandrosteron, esteron, 3-hidroksikomarin, 3-hidroksisteroid, hidroksiasetanilid ve kloramfenikol gibi ilaçlar ile sülfat oluşturur. Karaciğerde farklı substratlara özgü transferazlar vardır. Etanol minör bir yolla sülfat ile konjüge olur. Sülfat kaynağı sınırlı olduğundan sülfatla olan konjügasyon tüketilebilir. Bu nedenle glukoronid konjügasyonu daha önemlidir.

e. O-, S-, N- metilasyon: S-adenosil metionin; metil donörü olarak, amin, fenolik-hidroksil ve tiyol grubu içeren ilaç ve endojen bileşiklerle konjüge olur. Bu metabolizmada bazı ara bileşiklerde aktif olur. Üç çeşit N-metiltransferaz vardır: Fenol-O-metiltransferaz (POMT) olan katekol-O-metiltransferaz (COMT) sitozolik bir enzimdir, noradrenalinin fenolik hidroksiline metil grubu aktarır; tiyopürin S-metiltransferaz (TMPT), ve tiyol metil transferaz (TMT). Bunların tümü monomer şekindedir ve S-adenosil-metionin (SAM) metil donörü olarak kullanırlar. Histamin, merkaptolanol ve tiyüasil diğer metil transferazlarla metile olur. Feniletanolamin N-metiltransferaz, noradrenalinin terminal amin grubunu (alifatik yan zincir) metile eder ve adrenalin sentezler. Bu enzim noradrenalin'in yanı sıra feniletanolamin, fenilefrin ve oktopamini de metile eder. Histamin metiltransferaz diğer önemli metilasyon yapan enzimdir. Bağırsak, karaciğer, beyin ve diğer organlarda sitoplazmik olarak bulunur. Eksikliği santral (baş dönmesi, anksiyete, miyoklonik seğirme), solunum (alerjik rinit), dermal (ürtiker), ve hepatotoksik etkilere neden olur. Etoprin, klorokin, metoprin ve difenhidramin gibi inhibitörlerinin yan etkilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

f. Asetilasyon: N-asetiltransferaz (NAT) ile gerçekleşir. Aromatik amin ve hidrazin içeren ilaçların metabolizmasında rolü vardır. NAT1 ve NAT2 olmak üzere iki asetileyiçi enzim bilinmektedir. NAT1 tüm dokularda bulunurken NAT2 özellikle karaciğer ve gastrointestinal sistemde bulunur. Bifenolik bileşikler asetilize ederler. Bu bileşikler ilaç veya ksenotoksik olabilir. Genelde bu bileşiklerde direkt N-asetilasyon stabil ve toksik bileşiklerin ortaya çıkmasına yol açmaz. Fakat N-OH asetilasyon

mutajenik olan nitreniyum iyonun ortaya çıkmasına yol açar. N-OH ayrıca idrardan atılır. Mesanede bulunan NAT1 ile asetile olur ve monoasetil hidroksile amin bileşikler oluşur. NAT2 eksikliği veya bozukluğu olanlarda, bu bileşikler diasetile (daha az toksik) olamazlar. Böylece mono-asetil bileşikler birikir ve mesane kanserine yol açabilir.

Dapson ve izoniazid gibi ilaçların metabolizmasında asetilasyon önemlidir. Bu iki ilaçta yavaş asetilasyon toksisiteye neden olur. Dapson asetile edilerek toksik olmayan monoasetil metabolite dönüşür (Şekil 88). Asetilasyon eksikliğinde ise CYP2C9 ile toksik olan hidroksiasilamin ortaya çıkar. Bununla birlikte glukoronid veya sülfasyon da yetersiz ise hidroksiamin daha da birikir.



Şekil 88. Dapson metabolizmasında iki farklı konjügasyon ile CYP2C9 ile birlikte olan metabolizma.

Konjügasyon eksikliği CYP2C9 ile ortaya çıkan hidroksilamin birikimi ve sonuçta sitotoksisite ve methemoglobinemi oluşur. İlaç asetilasyonu çeşitli yan/ters etkilere de neden olan metabolitlerin ortaya çıkmasına neden olur (Tablo 53). İzoniazid de asetile edilen bir ilaçtır. Normalde hidrolize edilir ve hidrolizi sonucu ortaya çıkan monoasetil hidrazin, N-asetiltransferaz 2 ile toksik olmayan diasetilhidrazine dönüşür. Ancak yavaş asetilleyicilerde monoasetil hidrazin birikir ve CYP2E1 ile hepatotoksik metabolitlere dönüşür (Şekil 89).

Hidrolazin (vazodilatör) asetile edilerek metabolize olur. Yavaş asetilleyicilerde biriken hidralazin aşırı hipotansiyon ve taşikardiye yol açar. Ayrıca, sülfonamidler de asetilasyon ile metabolize olurlar. İdiyosenkratik hipersensitiviteye neden oldukları bilinmektedir. Hidroksilamin'e dönüştükten sonra proteinlerle otoimmün tepkimeye neden olan hapten oluşur.

g. Glutasyon ile konjügasyon ve merkaptotürik asit oluşumu: Glutasyon (γ -Glutamil-sistein-glisin) bir tripeptittir. İndirgenmiş (GSH) ve okside (GSSG) olarak iki şekilde bulunur. GSH: GSSG oranı hücresel ortamın indirgenmiş durumda tutulmasını sağlar. Yüksek miktarda hepatik hücrelerde bulunur ($\sim 7\mu\text{mol/g}$; toplamda 10 mM, total selüler proteinin %10'u). Nükleofilik sülfhidril (SH) içeren tripeptidlerde, glutasyon ile konjüge olurlar. Ksenobiyotiklerin elektrofilik (-O, -N-, S) metabolitleriyle

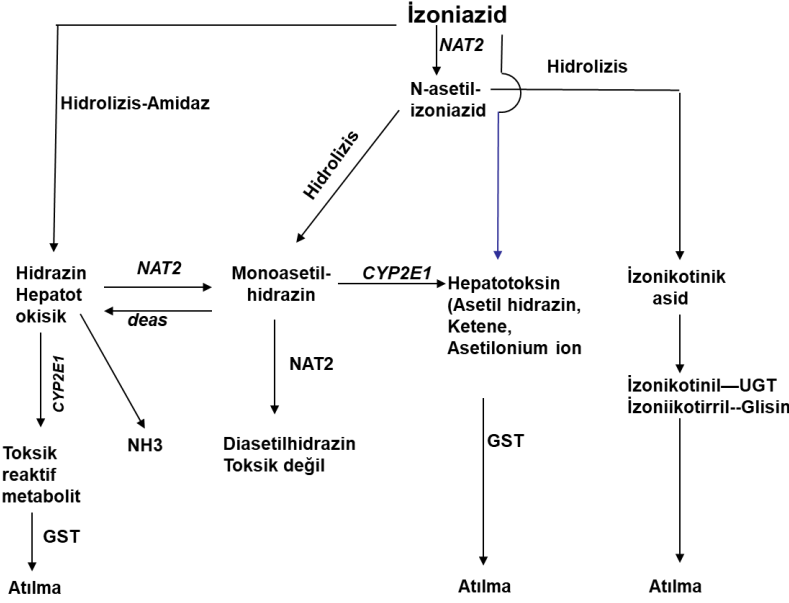
konjüge olur. İlaçlarla bağlandığında kendi sisteini ile ilaç molekülü arasında toester bağı oluşur. Detoksifikasyon yolağı olarak da rolü vardır.

Tablo 53. Asetilasyon ile metabolize olan ilaçların yan etkileri

İlaç	İndikasyonu	Yan etkisi
Asebutolol	Aritmi, hipertansiyon	Uyuşukluk, bitkinlik, insomni
Amantadin	İnfluenza, Parkinson	İştahsızlık, baş ağrısı, kâbus, baş dönmesi
Aminobenzoik asit	Güneşten koruma, deri hastalığı.	Mide rahatsızlığı, kontakt dermatit
Aminoglutetimid	Böbrek üstü bezi ve meme kanseri,	Hantallık/ beceriksizlik, bulantı, agranülositoz
Aminosalisilik asit	Ülseratif kolit	Alerjik ateş, kaşıntı, lökopeni
Amonafid	Prostat kanseri	Miyelosüpresyon
Amrinon	Kalp yetmezliği	Trombositopeni, aritmi
Benzokain	Lokal anestezi	Deri hastalığı, methemoglobin
Kafein	Yenidoğan RDS	Baş dönmesi, taşikardi, insomni
Klonazepam	Epilepsi	Ataksi, baş dönmesi, konuşma bozuk.
Dapson	Lepra, dermatit, AIDS	Bulantı, kusma, hipereksitabilite methemoglobin, dermatit
Dipiron, metamizol	Analjezik	Agranülositoz
Hidrazin	Hipertansiyon	Hipotansiyon, taşikardi, yüz kızarması, baş ağrısı
İzoniazid	Tüberküloz	Periferel nörit, hepatotoksisite
Nitrazepam	İnsomni	Baş dönmesi, uyurgezerlik
Fenelzin	Depresyon	Eksitasyon, insomni, ortostatik hipotansiyon, hepatotoksisite
Prokain amid	Ventriküler taşikardi	Hipotansiyon, SLE
Sülfonamid	Antibakteriyal	Hipersensitivite, hemolitik anemi, ateş, lupus benzeri tablo

Kantitatif olarak önemli olmasa da bazı ilaçların metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin süpürülmesinde glutatyonun önemli rolü vardır. Naftalin ve bazı sülfonamidler glutatyondaki sistein ile tepkimeye girerler. Parasetamol normalde sülfat ve glukoronid ile konjüge olarak metabolize olur. Doz aşımında (intiharda olduğu gibi) bu konjügasyon yolağı satüre olur ve aktif stabil olmayan reaktif ara

maddeler sentezlenir, bunun hepatik CPY450 aracılığıyla olduğu sanılmaktadır. Normalde bunlar glutasyon ile detoksifiye olurlar. Fakat eğer glutasyon %30'dan daha az bir orana düşmüşse reaktif metabolitler hepatoselüler proteinle etkileşir ve hepatotoksisiteye neden olur. Bu nedenle tedavide sülfhidril içeren ve glutasyonu rejenere eden amino asitlerden yararlanılır (metionin ve sistein gibi).



Şekil 89. İsoniazid hidrolizi ve asetilasyonu ile olan metabolizması.

Glutasyon s-transferaz aracılığı ile, 'ksenobiyotikler-glutasyon' konjüгатı oluşur. Daha sonra bu bileşikler sistein türevine dönüşür. Böbrekte asetilasyona uğrar ve N-asetilsistein konjüгатına dönüşür. Bu son bileşiğe "merkaptürik asit" adı verilir. Merkaptopürinler idrarla atılır. Glisin, glutasyon ve taurin gibi amino asit ile konjüгasyon ve metilasyon türü ilaç metabolizması azdır. Fakat endojen bileşikler bu amino asitler ile konjüгe olurlar.

Genel olarak Faz 1 ve Faz 2 enzimleri farklı kinetik özelliklere sahip oldukları gibi hücrenin farklı yerlerinde de bulunurlar. Bu enzimlerin arasındaki aktivite farkları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 54).

Tablo 54. Faz 1 ve 2 metabolizma arasındaki farklar.

Faz I	Faz II
1. Degradatiftir	1. Sentetiktir
2. OH, NH ₂ , SH, O ve COOH gibi işlevsel grupların eklenmesi	2. Faz I'den çıkan metabolitleri glukoronik asit, sülfat, asetil, metil gibi gruplarla konjüгe eder.
3. Temelde mikrozomal	3. Mikrozomal, mitokondriyal ve sitoplazmik
4. Oluşan metabolitler küçük, polar/non-polar, aktif/inaktif olabilir.	4. Oluşan metabolitler genelde daha büyük, polar, suda çözülür ve inaktiftir.

Ayrıca Faz 1 ve Faz 2’de aktivite gösteren enzimler hücrenin farklı yerlerinde bulunur (Tablo 55).

Tablo 55. Metabolize edici enzimlerin subsellüler lokalizasyonu.

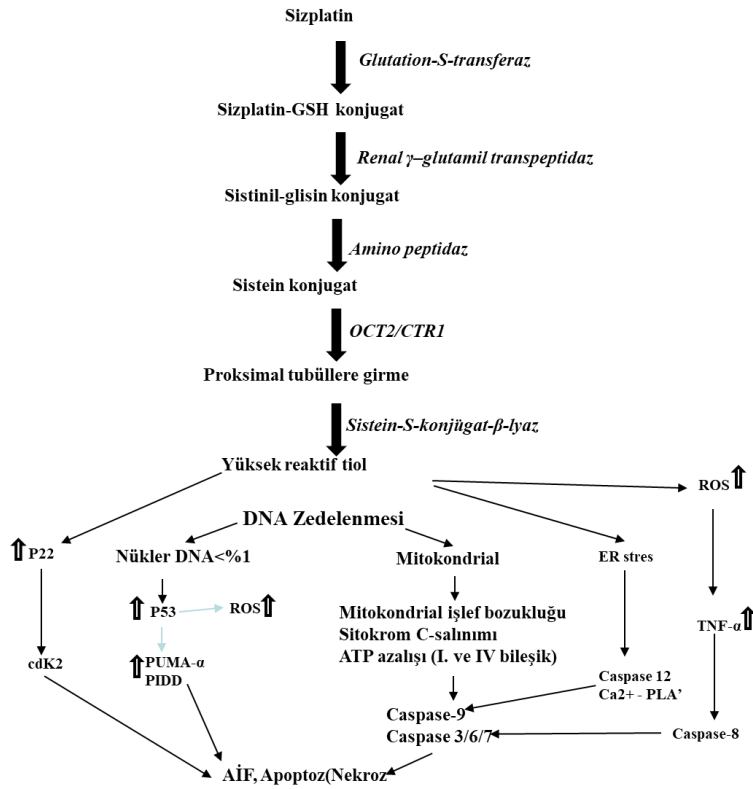
Enzim ve Primer bölgesi	
Endoplazmik retikulum (mikrozom)	
Faz 1	CYP450, FMO, Aldehit oksidaz, Karboksilesteraz, Epoksid hidrolaz, PG sentaz, Esteraz.
Faz 2	UDP-ĞT, Glutasyon S-transferaz, amino asit konjüge ediciler.
Sitozol (Suda çözülenler)	
Faz 1	Alkol dehidrojenaz, Aldehit redüktaz, Aldehit dehidrojenaz, Epoksid hidrolaz, Esteraz
Faz 2	Sülfotransferaz, Glutasyon S-transferaz, V-asetil transferaz, COMT, Amino asit konjüge ediciler.
Mitokondriyal	
Faz 1	MAO, Aldehit dehidrojenaz, CYP450
Faz 2	N-asetil transferaz, Amino asit konjüge ediciler.
Lizozomal	
Faz 1	Peptidaz
Nukleus	
Faz 2	UDP-GT (enterosit nükleer zar)

Metabolik aktivasyon: İlaç metabolizması doğal bir savunma mekanizması olarak ksenobiyotikleri inaktive eder. Fakat bazı ilaçlar metabolizma sonucu aktif veya toksik metabolite dönüşür (Tablo 56).

Tablo 56. Aktif metabolite dönüşen ilaçlar.

Ana ilaç	Aktif metabolit	Ana ilaç	Aktif metabolit	Ana ilaç	Aktif metabolit
<i>Asetoheksamid</i>	Hidroksiheksamid	<i>İmipramin</i>	Desipramin	<i>Primidon</i>	Fenobarbital
<i>Allopurinol</i>	Alloksantin	<i>Meperidin</i>	Normeperidin	<i>Prokainamid</i>	N-asetilprokainamid
<i>Amitriptilin</i>	Nortriptilin	<i>Mefobarbital</i>	Fenobarbital	<i>Propranolol</i>	4-OHpropranolol
<i>Kloralhidrat</i>	Trikloroetanol	<i>Metabarbital</i>	Barbital	<i>Risperidon</i>	9-Hidroksirisperidon
<i>Klordiazepoksid</i>	Desmetilklordiazepoksid Demokzepam	<i>Metamfetamin</i>	Amfetamin	<i>Spironolakton</i>	Canrenone,
<i>Kodein</i>	Morfin	<i>Nitroprussid</i>	Tiosiyanat	<i>Sisplatin</i>	Çok reaktif tiyol
<i>Diazepam</i>	Desmetildiazepam	<i>Fenasetin</i>	Asetaminofen	<i>Sülfasalazin</i>	Sülfapiridin
<i>Digitoksin</i>	Digoksin	<i>Fenilbütazon</i>	Oksifenbütazon	<i>Tranilsipromin</i>	Amfetamin
<i>Flurazepam</i>	Desalkilflurazepam	<i>Parasetamol</i>	AM404	<i>Trimetadon</i>	Dimetadon
<i>Glutetimid</i>	4-Hidroksiglutetimid	<i>Prednizon</i>	Prednizolon		

Farklı kanser kemoterapisinde yaygın kullanılan sızplatin, sulu ortamda yapısında bulunan iki klorür molekül yerini su alır ve böylece pozitif yüklü duruma gelir. Sızplatin nükleer DNA'yı <math><1\%</math> oranından daha az zedelemesine karşın, negatif yüklü ve yüksek membran potansiyeline sahip mitokondriyal DNA'yı daha fazla zedeler. Proksimal renal tübüller fazla mitokondri içerdiklerinden sızplatinin toksik etkilerine duyarlı olurlar. Ayrıca dirençli over kanser hücrelerinin mitokondriyal membran potansiyeli düşük olduğundan sızplatin'e dirençli olurlar. Sızplatin glutatyon, glisin ve sistein ile konjüge olur. Ana bileşiğin OCT' ve CTR1 ile hücre içine alınması gibi, proksimal tübül hücre yüzeyinde bulunan gamma-glutamil transferaz ve aminopeptidaz ile sırasıyla sistein-glisin ve sistein konjüatlarına dönüşen şekli de hücre içine alındıktan sonra çok reaktif tiyol ürününe dönüşür (Şekil 90).



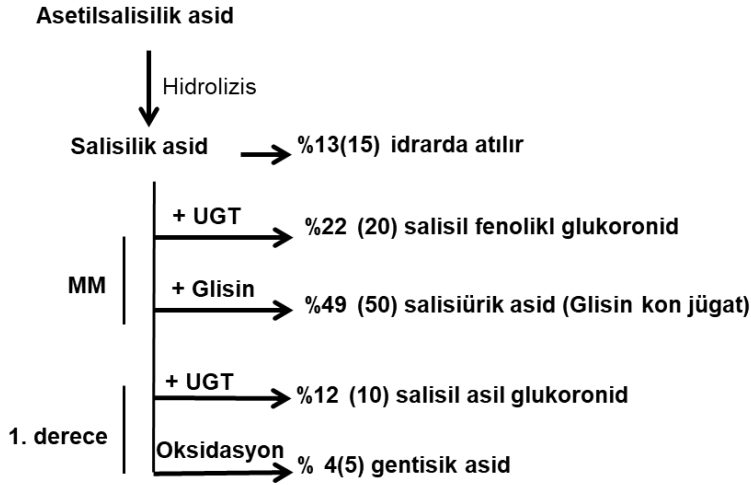
Şekil 90. Sızplatin konjügasyonu ve hücresel etkileri. PUMA-̑: p53 up-regulated modulator of apoptosis-alpha; PIDD: p53-induced protein with a death domain.

Metabolizma değişikliği: İlaç metabolizması çeşitli nedenlerle değişiklik göstermektedir. Yaş, hastalık ve genetik etkenlerin yanı sıra metabolizma diğer nedenlerle de değişiklik gösterir.

1. Bazı metabolitler (5-(p-hidroksifenil)-5-fenil hidantiyon) kendi oluşumunu bloke ederek değişiklik gösterir (yani ana ilacın metabolizmasını inhibe ederek). Buna “ürün inhibisyonu” adı verilir. Yüksek dozla bu inhibisyon azaltılır. Dolayısıyla bu ilaçların yüksek dozlarını etkiler, düşük dozlara göre daha uzun sürmektedir çünkü yüksek dozların atımı daha az olur ve böylece doza bağlı etki gösterirler.

2. Fizyolojik işlevler: Kalp debisini (dolaylı ya da dolaysız) ve hepatik kan akımını değiştiren etkenler ilaç metabolizmasını değiştirebilir (propranolol gibi). Öte yandan idrar pH'ı değiştiren etkenler de ilaç atılma veya yeniden emilimini değiştirerek kinetik özellikleri değiştirebilirler.

3. Bazı ilaçlar (etanol, salisilat, fenitoin ve etotoin gibi) birden fazla kinetik derecelerine sahiptir. Salisilat hem 1. derece hem de Michaelis-Menten kinetiğine göre metabolize olur (Şekil 91).



Şekil 91. Hidrolize edildikten sonra farklı oranlarda non-lineer Michaelis-Menten ve lineer 1. derece mekanizma ile salisilat metabolizma yolları. Salisilat büyük oranda glisin ile konjüge edilirken, en düşük oranda gentisik asite okside olur. Parantez içinde verilen değerler farklı kaynaklarda verilen yüzdelerdir.

Ayrıca metabolizması salisil urat oluşturarak oto-indüksiyona uğrar. 3.9 g salisilat alan sağlıklı insanlarda maksimum kan düzeyi 4 saat sonra elde edilir ve daha sonra bu düzey %25-30 arasında azalır. Bunun yanında salisilatın metabolizması doza göre değişir. 4 mg/kg dozdan yüksek dozlarda metabolizma 1. derece olup $t_{1/2}$ 2-4 saattir. Yüksek dozlarda kinetik non-lineer olur ve $t_{1/2}$ 15-30 saate yükselir. Bu değişiklik klinik önem taşımaktadır. Dozu 2 g'dan 4 g düzeyine yükseltmek (iki kat artış), C_{ss} 'yi iki kat değil 4 kat artırır (1.3 gramdan 5.3 grama). Bu da kararlı durumu elde etmek için daha uzun süre gerektirir çünkü $t_{1/2}$ uzamış olur.

4. Zamansal değişiklik: Antipirin, indometazin, teofilin, propranolol, eritromisin gibi bazı ilaçlar diurnal (gece/gündüz) değişiklik gösterirler: Bunun nedeni ise emilim, metabolizma veya atılma değişikliği olabilir. Anabolik steroid olan oksimetolon diurnal değişiklik gösteren ilaçlardandır. Ca^{+2} klirensi gün ortası yüksektir. Bu nedenle saat 6'da verilen oksimetolon Ca^{+2} 'un idrarla kaybını azaltırken, günün başka saatinde verildiğinde etkili olmaz. Alkol dehidrojenaz aktivitesi sabah saatlerinde daha yüksek olur. Alkol klirensi ise sabah saatlerinde hızlı olur. Protein yoğunluğu saat 16'da maksimum düzeyde olur ve saat 4'te minimum düzeyde olur. Transkortin de aynı diurnal değişikliği gösterir. Bu nedenle hidrokortizonun yarı ömrü saat 16.00'da saat 08.00'dekine göre kısa olur.

5. Besin: Açlık endoplazmik retiküler mikrozomal enzimlerin indüksiyonuna neden olur. Besinin içeriği de kinetik parametreleri değiştirebilir. Yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı besinler antipirinin $t_{1/2}$ 'sini kısaltır. Kömürde kızarmış yemeklerde polisiklik hidrokarbon oranı yüksek olur ve bu da enzim indüksiyonuna neden olur.

6. Cinsiyet: Genelde dağılım hacmi erkeklerde kadınlara göre büyük olur. Bazı ilaçların yarı ömrü kadınlarda daha uzundur (diazepam, desmetildiazepam, klordiazepoksid, oksazepam, lorazepam gibi).

Fakat diğer ilaçlar için aynı şey geçerli değildir. Menstrüasyon sırasında bazı ilaçların kinetiği değişebilir. Metakualon, parasetamol, antipirin gibi ilaçların klirensı siklus ortasında en yüksek düzeyde olur. Öte yandan fenitoin, klonazepam ve salisilatın metabolizması menstrüasyon ile değişmez.

7. Kalıtsal polimorfizm: Oksidasyon, asetilasyon ve hidroliz ile metabolize edilen ilaçlarda, polimorfizm olayı klinik etki değişikliğinin yanı sıra zehirlenmeye de yol açabilir (Tablo 57).

Tablo 57. İlaç metabolizmasında kalıtsal polimorfizmin bazı örnekleri.

Bozukluk	İlaç ve terapötik kullanımı	Klinik sonuç
Oksidasyon	Bufuralol (β -bloker)	Aşırı β -blokaj, bulantı
Oksidasyon	Debrizoquin (antihipertansif)	Ortostatik hipotansiyon
Oksidasyon	Etanol	Yüz kızarması, kardiyovasküler belirtiler
N-Asetilasyon	Hidralazin (antihipertansif)	Lupus eritematozus benzeri semptomlar
N-Asetilasyon	İzoniazid (antitüberküloz)	Periferel nöropati
Oksidasyon	Mefenitoin (antiepileptik)	Doz aşımı toksisitesi
Oksidasyon	Sparteın	Oksitosik semptom
Ester hidrolizi	Süksinilkolin (Nöromusküler bloker)	Uzun süre apne

8. Popülasyon ve ırk: Farklı ırklarda delesyon, duplikasyon, adisyon, gen yer değiştirmesi gibi genetik mutasyonlar ilaç etkilerinde azalma, artma, etki kaybı veya değişikliğine yol açar.

CYP enzimlerin aktivitesi farklı ilaç grupları üzerindeki metabolize edici aktiviteleri değişiklik gösterir. KVS ilaçları metabolize eden CYP'lerin başında CYP3A, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2C9 gelmektedir. Bunlardan en fazla varyant tipi gösteren CYP2D6 (%70) ve CYP2C19 (%25)'dur. CYP3A ve CYP1A2 normal dağılım gösterir: popülasyonun çoğu ortalama bir aktivite gösterirken çok düşük ve çok yüksek aktivite de söz konusudur. Öte yandan, CYP2C19, CYP2C9 ve CYP2D6 ırka dayalı belirgin bir polimorfik değişiklik gösterir (Tablo 58).

Tablo 58. İlaç metabolizmasındaki etnik CYP450 polimorfik farklılık.

	CYP2D6, %			CYP2D19, %		CYP2D9, %	
	Yok	Var	Ultrahızlı	Yok	Var	Yok	Var
Afrikalı/ Afrikalı- Amerikan	8	92	?	4-7	93-96	0.003	>99
Asyalı	1	98	1	12-22	78-88	0.08	>99
Beyaz	7	92	1	3	97	0.36	>99

CYP2C19 mutasyon tipine göre omeprazol metabolizmasında azalma/artış olabilir ve buna göre de doz ayarlanmalıdır. Propafenon hem antiaritmik hem de β -bloker etkiye sahip olan bir ilaçtır. CYP2D6 ile 5-hidroksi propafenona dönüşür. CYP2D6 eksikliği olanlarda propafenon birikir ve aşırı santral yan etkilere neden olur. Polimorfizmin önemli olduğu diğer ilaç grubu santral etkili olanlardır. CYP2D6 aktivite eksikliğinde kodein morfine dönüşemediğinden analjezik etkisi elde edilmez.

Polimorfizm gösteren diğer enzim ise kolinesteraz enzimidir; popülasyonun 1:3000 de familial atipik kolinesteraz bulunur. Bu bireyler süksinilkolin gibi ilaçları metabolize edemediği için normal dozda bile uzun süreli apneye maruz kalırlar. Bu nedenle enzim tipi ilaç verilmeden önce analiz edilmelidir.

Enzim indüksiyonu: Enzim indüksiyonu enzim sentezini ve aktivitesini artırır, yıkımını azaltır, CPY450 miktarını ve redüktazın aktivitesini artırır. Bu değişikliklerle birlikte endoplazmik hipertrofi gözlenir, karaciğer hacmi ve kan akımı (Q) artar. İnisyel K_{int} yüksek olduğu durumda enzim indüksiyon etkisi küçük olur (Q üzerindeki etkinin tersine). BY azalır ve ara reaktif türler oluşursa, toksisiteye neden olur. Daha önce görüldüğü gibi hepatik klirens (K_{int}) hepatik kan akımı ve ekstraksiyon oranına bağlıdır ve ekstraksiyon da karaciğerin ilaç metabolize edici enzim fonksiyonudur. İndüksiyon sonucunda:

- a. İlaç aktivitesinin azalması: Metaboliti inaktif olan ilaçlar.
- b. İlaç aktivitesinin artırılması: Metaboliti aktif olan ilaçlar.
- c. Oto-indüksiyon: Bir ilacın kendi ve diğer ilaçların metabolizmasından sorumlu olan enzimi indüklemesidir (karbamazepin).
- d. İndüksiyon transkripsiyon ve protein sentezine bağlıdır. Transkripsiyonel indüksiyon “ksenobiyotik reseptör” olarak adlandırılan heterojenik transkripsiyon faktörleri içerir: Bunlardan üç tanesi karaciğer, bağırsak akciğer gibi organlarda nükleer yapısal reseptör (CAR), pregnan X reseptör (PXR), ve PAS-domain heliks-loop-heliks transkripsiyon faktör aril hidrokarbon reseptör, ArHR’dür.
- e. İlaç (atorvastatin) hücre içine girdikten sonra pregnan X reseptör (PXR) gibi nükleer reseptörlere bağlanır. İlaça bağlı PXR daha sonra retinoid X reseptör (RXR) ile bileşik oluşturur. Bu bileşik DNA’da ilgili kofaktörü aktive ederek TATA-box bağlayıcı proteine bağlanır ve transkripsiyonu aktive eder. Bu mekanizma ile atorvastatin gibi ilaçlar kendi metabolizmalarını (orto ve para hidroksilasyon) indüklemiş olurlar.

Çeşitli ksenobiyotik maddeler ve ilaçlar farklı kimyasal yapıya sahip olmalarına rağmen spesifik olarak aynı CPY450’yi indüklerler (Tablo 59).

Öte yandan farklı ilaçlar ve ksenobiyotikler belli sitokrom izozimlerini (CYP) indüklerler. Aromatik hidrokarbonlar (endüstriyel, sigara, kömürde pişirilmiş et) hepatik ve ekstrahepatik CYP1A’yi indüklerler. Glukokortikoidler ve antikonvülzanlar CYP3A4’ü; izoniazid, aseton ve kronik alkol ise CYP2E’yi indükler. Barbitüratlar (fenobarbital) özellikle karaciğer ve bağırsakta enzimleri indüklerler. Fenobarbital ile oluşan propranolol klirens artışının %57’si kan akımı ve %43’ü ise enzim indüksiyonuna bağlıdır. Barbitüratlar belirgin hepatik hipertrofiye neden olurlar. Hem CYP450 hem de

NADPH-CYP450 redüktaz, protein ve fosfolipid sentezini ve substrat bağlanma kapasitesini ve metabolik aktiviteyi birlikte arttırlar (etilmorfin N-demetilasyonu, bifenil 4-hidroksilasyonu).

Tablo 59: Bazı enzim indükleyici ilaçların, diğerlerinin metabolizmasını indüklemeleri.

Enzim İndükleyiciler	Metabolizması Hızlanan İlaç ve Maddeler
Barbitürat	Barbitürat, Kumarin, Fenitoin, Digitoksin, Klorpromazin, Fenilbutazon, Kortizol, Testosteron, Estradiol, Kontraseptifler, Bilirubin, Vitamin D3, Kloramfenikol, Desmetilimipramin, TSA, Doksuobisin, Kinin,
Glutetimid	Glutetimid, Varfarin, Vitamin D3, Antipirin
Meprobamat	Meprobamat
Fenilbutazon	Digitoksin, Kortizol, Aminopirin
Fenitoin	Digitoksin, Deksametazon, Kortizol, Tiroksin, DDT, TSA, Kontraseptifler, Vitamin D3, Teofilin
Etanol	Etanol, Varfarin, Fenitoin, Barbitürat, Meprobamat, Bilirubin
Sigara	Benzopirin, Nikotin, Fenasetin, Propoksifen, Pentazosin
DDT, γ -Benzen Heksaklorid	Kortizol, Fenilbutazon, Bilirubin, Antipirin
Fenotiazin	Fenotiazin
Aldrin, Dieldrin, Endrin	Genelde metabolizmayı artırırlar
Fenazon	Bilirubin, Varfarin, Kortizol
Griseofulvin	Varfarin
Rifampin	Kontraseptiflerdeki Steroidler, Kumarin, Digitoksin, Glukokortikoidler, Metadon, Metoprolol, Prednizon, Propranolol, Kinidin
Klorsiklizin	Steroid Hormonlar
Etklorvinol	Varfarin
Benzo[a]piren	Teofilin

Diğer yandan, polisiklik indükleyiciler ise az hipertrofiye neden olurlar. CYP450'nin yerini CYP448 alır, NADPH-CYP450 redüktaz değişmez, gecikmeli protein sentez artışı, az derecede fosfolipid değişikliğine neden olurlar. Fakat polisiklikler substrat bağlanma kapasitesini ve polisiklik hidrokarbon metabolizmasını arttırlar,

Farklı organlardaki induksiyon dikkate alındığında barbitüratlar renal metabolizmayı az derecede değiştirirken, polisiklikler (3-metilkolantren, tetraklorodibenzo-dioksin) böbrekte olan metabolizmayı belirgin şekilde indükler.

CYP450 çeşitli mekanizmalarla indüklenebilir. İndükleyici ilaçlardan barbitürat ve benzeri ilaçlar karaciğer ve bağırsakta enzimleri indükler. Alkol, rifampin, deksametazon ve klofibrat diğer indükleyici ilaçlardır. Etanol bazı enzimleri indüklediği gibi, bazı enzimleri ise inhibe ettiği de kaydedilmiştir. Aromatik hidrokarbonlar ise (çevresel faktörler sigara ve kirleticiler) özgül olmayarak çoğu dokularda enzim indüksiyonu oluşturur. İntrinsik hepatik klirensi düşük olan ilaçların intrinsik klirensi Kl_{int} (antipirin), fenobarbital indüksiyonundan sonra %300 oranında artar (büyük oranda enzim indüksiyonuna bağlıdır). Antipirin günde 1 gram iki hafta boyunca verildiğinde, hepatik kan akımını 565 mL/dk'dan 825 mL/dk'ya artırır. Dolayısıyla enzim indüksiyon etkisi yalnız enzim aktivite artışı ile değil, karaciğere ilaç giriş oranı ile de etkilenmektedir. Bu da akıma bağlı metabolizma gösteren ilaçlarda (lidokain, propranolol, gliserol nitrat gibi) önemlidir. Hepatik kan akımı azaldıkça ilaç atılması azalır. Miyokard enfarktüsü hepatik kan akımını azaltır ve böylece lidokain metabolizmasını da azaltır. Bilindiği gibi hepatik kan akımı ilaçlar ile de azaltılabilir. Propranolol kalp debisini azaltarak kendi ve lidokain'in klirensini azaltır. Ekstraksiyon oranı az olan ilaçların klirensi kan akımı değişikliğinden fazla etkilenmez. Bu durumda (teofilin, prokainamid, varfarin gibi) $Q > Kl_{int}$ ise ilaç klirensi daha fazla hepatik enzimlerin intrinsik aktivitesi ile etkilenir.

Enzim indüksiyonu karaciğerin yanı sıra diğer dokularda da görülür. Anti-inflamatuarlar, fibroblastlarda proteolitik ve kollajenolitik aktiviteyi artırır. Aril hidrokarbon hidroksilaz (AHH) aktivitesi lenfosit ve fibroblastlarda görülebilir. Öte yandan bazı CYP450'yi indükleyen ilaçlar, faz II glukoronil ve glutasyonu da indükleyebilirler. İlaçlar bir veya daha fazla oranda diğer ilaçların metabolizmasını indükleyebilirler.

Enzim indüksiyonunun klinik önemleri:

1. Anneye doğum öncesi glukokortikoidler veya fenobarbiton verilirse bu yenidoğanlarda glukoronil transferazı indükler ve glukoronil transferazın azalmasının beklendiği durumlarda indüklenen erken sentez yararlıdır; çünkü hiperbilirübinemiyi azaltır.
2. Glukokortikoidin anneye doğumdan önce verilmesi yenidoğanın akciğerinde yüzey sürfaktan aktif lesitin sentezini indükler ve prematüre doğumlarda akciğerin açılmasını sağlar.
- 3.- Gilbert hastalığında kalıtsal glukoronil transferaz eksikliği vardır. İndükleyici ilaç glukoronil transferazı indükleyerek hastalığın tedavisinde iyileşme sağlayabilir (barbitürat, antipirin gibi).
- 4- Enzim indüksiyonu amacıyla indükleyiciler çeşitli hastalıklarda kullanılır: Fenitoin steroid metabolizması indüksiyonu (Cushing hastalığı) ve glikojenaz (glikojen birikiminde glikojen yıkımını stimüle eder) indüksiyonu için verilir. Bu durumda steroidler hepatik glukoz-6-fosfatazı stimüle ederek glikojen yıkımını artırır. Progesteron galaktoz metabolizmasını artırır ve galaktozeminin giderilmesinde yararlıdır (bu nedenle de eğer katarakt galaktoz artışından kaynaklanmış ise katarakt tedavisinde yararlı olabilir).

Bazı ilaçlar seçici şekilde diğer ilaçların metabolizmasını veya CYP450'nin belli izozimlerini indüklerler. Makrolid antibiyotikler (eritromisin) ve azol türevi antifungal ilaçlar CYP3A4'ü inhibe

ederek bu izoenzimle metabolize olan varfarin, karbamazepin, siklosporin ve midazolam gibi ilaçların metabolizmasını azaltırlar. Birlikte kullandığında toksisiteye neden olabilirler. Hidrokarbonlar, rifampin ve pentobarbitondan daha fazla seçici şekilde fenitoin ve antipirinin metabolizmasını artırır.

Günümüzde ilaç metabolizmasında önemli olan çeşitli P450 izoenzimleri bilinmektedir (Tablo 60).

Tablo 60. İnsan karaciğer CYP450 izozimleri, substratları, indükleyicileri ve izoenzimlerin taramasında kullanılan ilaçlar.

CYP	Substrat	İndükleyiciler	İnhibitörleri
1A2	Asetaminofen, Haloperidol, Klomipramin, Fluvoksamin, İmipramin, Kafein, Klaritromisin, Klozapin, Meksiletin, Metadon, Olanzapin, Estradiol, Pimozid, Propranolol, Ritonavir, Siklobenzaprin, Takrin, Tamoksifen, Teofilin, TSA, Verapamil, R-Varfarin	Karbamazepin, Omeprazol, Sigara, Kömürde Pişirme, Karnabahar, Lahana, Fenobarbital, Fenitoin, Rifampin	Amiodaron, Simetidin, Siprofloksasin, Sitalopram, Diltiazem, Enoksasin, Eritromisin, Fluvoksamin, Meksiletin, Ofloksasin, Simetidin, Siprofloksasin, Takrin, Tiklopidin, Lidokain
2C19	Amitriptilin, Diazepam, İmipramin, Naproksen, Propranolol, Sitalopram, M-Cpp Klomipramin, Lansoprazol, S-Mefenitoin, Nelfinavir, Omeprazol, Fenitoin, Fluvoksamin, S-Mefenitoin, Pentamidin, Propranolol, Siklofosfamid, Vorikonazol, R-Varfarin	Fenobarbital, Karbamazepin, Noretindron, Prednizon, Rifampin	Simetidin, Felbamat, Fluoksetin, Fluvoksamin, Ketokonazol, Lansoprazol, Omeprazol, Paroksetin, Tiklodipin
2C9	Amitriptilin (Demetilasyon), Dapson, Gliburid, Glipizid, Deklofenak, Heksobarbital Fenitoin, Fluoksetin, İndometasin, Seloksib, Trimetadion, Diklofenak, Fenitoin, İbuprofen/ Flurbiprofen, Losartan, Naproksen, Nifedipin, Piroksikam, Projesteron, Lfemetoksazol, Seloksib, Testosteron, Tolbutamid, TSA, Valproat, Vorikonazol, S-Varfarin	Barbitüratlar, Deksametazon, Fenobarbital, Fenitoin, Sekobarbital, Rifampin	Amiodaron, Flukonazol, Fluoksetin, Fluvastatin, İzoniazid, Metronidazol, Paroksetin, Fenilbutazon, Flukonazol, Lovastatin, Ritonavir, Sertralin, Simetidin, Sülfametoksazol, Trimetoprim, Sulfafenazol, Tiklopidin, Topiramet, Trimetoprim, Vorikonazol, Zafirluksat
2D6	Amitriptilin, Beta Blokerler, Nortriptilin Guanoksan, Flekainid, Fenotiazin, Klomipramin, Haloperidol, Fenformin, Klozapin, Hidrokodon, Mekziletin, Kinidin, Propafenon, Morfin, Kodein, Lidokain, TSA (İmipramin), Propoksifen, Debrizoquin, 4-Metoksiamfetamin, Risperidon, Selegilin, Desipramin, SSRI, Spartein, Dekstrometorfan, Tramadol, Tiyoridazin, Enkainid, Meksiletin, Mirtazapin, Flekainid, Nortriptilin, Paroksetin, Fluoksetin, Oksikodon, Omeprazol, Trazodon, Venlafaksin, Tamoksifen, Testosteron.	Güçlü: Glutetimid Farklı Derecede: Deksametazon, Fenitoin, Fenobarbital, Karbamazepin Rifampin	Amiodaron, Bupropion, Kinidin, Klorfeniramin, Fluoksetin, Fluvoksamin, Haloperidol, İndinavir, Metoklopramid, Paroksetin, Propafenon, Kinidin, Ritonavir, Selekoksib, Sertralin, Simetidin, Tioridazin, Tiklopidin

2E1	Asetaminofen, Dapson, Enfluran İzofluran, Etanol*, Klorzoksazon Halotan, İzoniazid	Kronik Alkol, İzoniazid, Karbamazepin, Sigara, Fenobarbital	Disülfiram
3A4*	Alprazolam, Amiodaron, Azol Antifungal, Astemizol, Asetaminofen, Buspiron, Alfentanil/Fentanil, Sufentanil, Dapson, Delavirdin, Diazepam, Doksorubisin, Dihidroergotamin, Enalapril, Eritromisin, Etoposid, Etilin Estradiol, Finasterid, Fluvoksamin, Kafein, Karbamazepin, Klaritromisin, Kokain, Lidokain, Gestodon, HIV Proteaz İnhibitörleri, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, İndinavir, Kortizol, Lovastatin/Simvastatin, Sülfametoksazol, İfosfamid, Kinidin/ Kinin, Lidokain, Metadon, Mikonazol, KKB (Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nefazodon, Niludipin Nitrendipin, Verapamil), Omeprazol, Estradiol, Östrojen, Prednizon, Paklitaksel Pimozid, Progesteron, Seldanafil, Sirolimus, Sisprid, Rapamisin, Tamoksifen, Tacrolimus, Terfinadin, Midazolam Triazolam, TSA, Siklosporin, Terfinadin, Testosteron, Timolol, Troleandomisin, R-Varfarin	Barbitüratlar, Fenitoin, Glukokortikoidler, Steroitler, İzoniazid, Karbamazepin, Makrolid, Antibiyotikler, Rifampin, Rifabutin, Ritonavir	Amiodaron, Azol Antifungal, Posakonazol, L-danazol, Vorikonazol, Diltiazem, Flukonazol, Fluvoksamin, Greyfrut, Hıvproteaz İnhibitörleri, Amprinavir, İndinavir, Atazanavir, Diltiazem, Eritromisin, Fluoksetin, Fluvoksamin, İtrakonazol, Ketokonazol, Kinidin, Makrolidler (Azitromisin Hariç), Metronidazon, Mikonazol, Nefazodon, Nifedipin, Omeprazol, Paroksetin, Propoksifen, Ritonavir, Saquinavir, Sertralin, Siklosporin, Simetidın, Verapamil
2A6	Efavirenz, Tegafur, Letrozol, Halotan, Losigamon, Metoksifluran, Nikotin, Metaboliti Kotinin, Valproat, Deksmedetomidin, Pilocarpin, Kumarin	Barbitüratlar, Rifampin	
2B6	Metoksitamin, Sertralin, Sorafenib, Tamoksifen, Kemoterpötikler (Siklofosfamid, İfosfamid, Tamoksifen), Antiretroviraller (Efvirenz, Nevirapin), Antidepresan (Bupropion), Antiepileptikler (Mefobarbital, Valproat), Antiaritmikler (Mekziletin, Prokainamid), Antimalarial (Artemisin), Antiinflamatuvar (Tazofelon, Aminopirin, Antipirin), Anestezikler (Propofol, Ketamin, Pentobarbital, Ropivakain, Lidokain, Sevofluran), Opiatlar (Alfentanil, Metadon, Petidin), Mao inhibitörleri (Selegilin), Benzodiazepinler (Diazepam, Temazepam, Klotiazepam, Midazolam), Steroitler (Estron, Testosteron)	Rifampin, Karbamazepin, Fenobarbital, Fenitoin, Siklofosfamid, Hiperforin, Artemisin Sıtma İlaçları, Metamizol, Ritonavir, Statinler, Efavirenz, Böcek Savarlar (N, N- Dietil-M-Toluamid (Deet)	Güçlü: Orfenadrin, Farklı Güçte: Memantin, Tiklopidin, Tiotepa, Kurkumin

*CYP3A dört izotip içerir: CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 ve CYP3A43. CYP3A4 hepatik enzimlerin %60'ını oluşturur ve ilaçların %50'sinin metabolizmasına katılır. CYP3A5 (iki psödo tipi vardır: CYP3A5P1 ve P2), CYP3A4'ün beşte biri kadar bulunur. CYP3A7 fetal tiptir. CYP3A43 karaciğer, prostat ve testiste bulunur. Daha önce metabolik rolü iyice bilinmemekteydi. Ancak beyinde bulunan CYP3A34'ün bazı ilaçları metabolize ettiği ortaya konulmuştur.

Buna göre ilgili izoenzimin inhibitör veya indükleyicisi var olduğunda terapötik veya ters etkinin öngörülmesi mümkündür.

Fenitoin metabolizmasının dikumarol ile inhibe edildiği kaydedilmiştir. Birlikte kullanıldığında ataksi ve sersemliğe neden olur. Valproat epoksid hidroksilazı inhibe eder. Bu nedenle karbamazepin ile birlikte verildiyse karbamazepin 10,11-epoksid birikir ve bu da nörotoksositeye neden olur. Barbitüratlar çoğu metabolik yolları indükler ve bazı ilaçların metabolizmasını artırır (klorpromazin, doksuobisin, estradiol, fenitoin gibi). Rifampin bağırsak ve karaciğer CYP3A4'ü indükler ve kortikosteroid, siklosporin, oral kontraseptifler, kinidin, diazepam, varfarin ve digoksinin metabolizmasını ve klirensini artırır. Polisiklik hidrokarbonların (3,4-benzo(a)pirin) etkisi daha seçicidir. Seçici etki yalnız ilaçlara karşı değildir, bazı metabolik yollar da diğerlerine göre daha fazla indüklenir: N-metilasyon > 4-hidroksilasyon ve 3-metilhidroksilasyon. İlaç kombinasyonu sonucu ortaya çıkan metabolik etkileşim önemli klinik etki değişikliklerine yol açmaktadır:

- a. Azalmış oral antikoagulan, anti-epileptik ve kontraseptif etkinliği.
- b. Osteomalazi: uzun süre anti-epileptik veya barbitürat kullanımına bağlı.
- c. Sigara içenlerde daha fazla benzodiazepin ve analjezik gereksinimi.
- d. Bazı ilaçların azalmış plazma terapötik yoğunluğu (digoksin, TSA, antibakteriyel, doksisiklin).

Aril hidrokarbon (ArH) hidroksilaz (AHH-CYP1A1) indüksiyonu: AHH, polisiklik hidrokarbonları fenol ve diğer hidroksi türevlerine dönüştürür. Bazı polisiklik hidrokarbonlar karsinojen olur ve böylece CYP1A1 bu karsinojenleri inaktif veya zayıf etkili bileşiklere dönüştürür, fakat diğer bileşikler daha karsinojen ve toksik şekle de dönüştürür. Bu bileşiklerden ksenotoksik olan, çevresel kirliliklerde ve sigarada bulunan benzo(a)antrasin ile indüklenir.

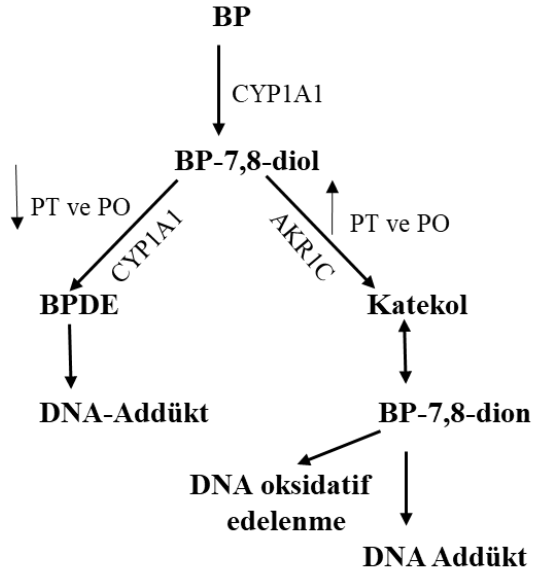
Sigara benzo(a)piren içerir ve akciğer makrofajında CYP1A1'i indükler. Bu indüksiyon ile AC kanseri arasında güçlü bir bağlantı söz konusudur. Toplumun %50'sinde düşük indüksiyon potansiyeli olan akciğer makrofajı vardır. Bronşiyal karsinomlu hastaların %4'ünde aktif makrofajlar vardır. Bu kalıtsal faktörlere bağlıdır. İşte bu nedenle sigara tiryakilerinin hepsinde değil, belli kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde akciğer karsinomu görülür. Öte yandan, cilde uygulanan katran da benzo(a)piren içerir ve uygulandığında CYP1A1'i indükler ve karsinojen hale gelir (Romatizma ve deri hastalıklarında katran uygulamasında enzim indüksiyonu dikkate alınmalıdır).

ArH reseptörü (ArHR) NADH, NADPH ve O₂ kullanan sitozolik ve dimer yapılıdır (HSP90 ve diğer kofaktör). Ligandları iki çeşittir:

1. Sentetikler: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, halojenler, bifenil, benzo(a)piren, bensoflavonlar.
2. Doğal ligandlar: triptofan türevi (indigo boyası), tetrapirollar (bilirubin), araşidonik asit türevleri (lipoksinA4, prostaglandin G, LDL, karotinoid).

ArHR, liganda bağlı değilken inaktiftir. Ligandına bağlandıktan sonra aktive olur ve çekirdek içine taşınır. Burada HSP90 ayrıldıktan sonra ligand kofaktör reseptör ArH nükleer-translokator (ArNT) proteine bağlanır ve DNA'ya yönlendirilir ve AHH sentezini indükler ve histon modifikasyonu yaparak karsinogeneze yol açar. Bunun yanında ArHR-ligand bileşiği ArNT'ye bağlanmadan önce sitoplazmaya

çıkıp burada proteozom ayrışmasına neden olur. CYP1 benzo(a)pirenlerin aktivasyonunda da rol oynar (Şekil 92).



Şekil 92. Benzo(a)piren (BP) aktivasyonu ve CYP/AEK1C üzerine olan etkisi. BaP: benzo(a)piren PO: Paraokson; PT: Paration; BPDE: Benzo(a) piren diol epoksid; AKR1C: Aldo- keto redüktaz 1C.

BaP CYP1A tarafından BP-7,8-diol- ürüne dönüşür. BP-7,8-diol diol, DNA kaynaklı epoksid (BPDE) etkisiyle DNA reaktif epoksid'e, Aldo- keto redüktaz 1C (AKR1C) etkisiyle o-quinon (BP-7,8-dion-)’a dönüşür. Bu ürün hem DNA ile addukt hem de otooksidasyona uğrayarak ROS ortaya çıkarır ve oksidatif DNA zedelenmesine yol açar. Ayrıca BP-7,8-dion katekole geri dönüşür ve böylece redoks döngüsünün devam etmesi ve daha fazla ROS sentezine yol açar. Paration ve parokson CYP1A mRNA düzeyini azaltırken, AKR1C’yi indükler ve böylece daha fazla DNA zedelenmesine ve genotoksisiteye neden olur. Pentobarbital, halojenli hidrokarbonların (halotan) toksisitesini artırır. İlaç metabolizmasında hangi CYP450’nin rol oynadığı gün ışığına çıkarılmıştır. Ancak bir izozimin birden fazla ilacı metabolize etmesine ve bir ilacın birden fazla izozim ile metabolize olduğuna dikkat edilmelidir. CYP2B6, CYP2C ve CYP3A4 ile birlikte indüklenir. Kadınların karaciğerinde ve erkeklerden daha fazladır. GİS, nazal, pulmoner, deri ve böbrekte de bulunur. CYP2A6 sigara ve çevredeki nitrozaminleri aktive ederek bunların DNA’ya bağlanmalarını ve karsinojenitesini artırır. Düşük CYP2A6 polimorfizmleri olanlarda daha az akciğer, boğaz ve ağız kanseri olur.

Enzim indüksiyonunun ölçümü: Antipirin verildikten sonra plazma yoğunluğu ölçülür, $t_{1/2}$ ’si saptanır. $t_{1/2}$ enzim indüksiyonu ile kısalır. Alternatif olarak idrarda d-glukoronik asit ölçülür. Glukoronidler metabolizma ile ilgili olmayan enzimler ile de sentezlendiğinden bu test yalnız tarama için geçerlidir. Plazma γ -glutaril transpeptidaz (γ -GTP) düzeyi ve idrar 6- β -hidroksi kortizol yoğunluğu ölçülür. Bu yöntemler de yine çok geneldirler.

Enzim inhibisyonu: Metabolik enzim inhibisyonu sonucu ana ilaç yoğunluğu artar ve farmakolojik ve toksik etkileri de artar (Tablo 61).

Tablo 61. İnsanda ilaç metabolizmasını inhibe eden ilaçlar.

İnhibitör	Metabolizması inhibe olan ilaçlar
Allopurinol, Kloramfenikol, İzoniazid	Antipirin, Dikumarol, Probensid
Simetidin	Klordiazepoksid, Diazepam, Varfarin
Dikumarol	Fenitoin
Dietilpentenamid	Dietilpentenamid
Disülfiram	Antipirin, Etanol, Fenitoin, Varfarin
Etanol	Klordiazepoksid, Diazepam, Metanol
Ketokonazol	Siklosporin, Astemizol, Terfenadin
Nortriptilin	Antipirin
Oral kontraseptif	Antipirin
Fenilbutazon	Fenitoin
Ritonavir	Lopinavir
Sekobarbital	Sekobarbital
Troleandomisin	Teofilin, Metilprednizolon

İnhibisyon genelde seçicidir. Fakat seçici olmayan enzim inhibisyonu da söz konusudur: Disülfiram, asetaldehit dehidrojenazı ve antipirin metabolizmasını inhibe eder. İnhibisyon diğer enzimatik aktiviteler gibi çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkar:

a. Kompetitif: Kinidin CYP2D6'yı kompetitif şekilde inhibe eder.. Oral kontraseptifler, antipirin, kafein, klordiazepoksid, petidin, fenilbutazon, barbitürat, simetidin, fenotiyazin, β -blokerler, valproat, sülfonamid, metronidazol, izoniazid ve fenotiazinler gibi ilaçlar çeşitli ilaçların metabolizmasını inhibe ederler

b. Kompetitif olmayan inhibisyon: Simetidin, ketokonazol, makrolid antibiyotikler (eritromisin, troleandomisin) Hem'e güçlü şekilde bağlanarak enzimi inhibe edenler. Ayrıca sekobarbital, steroidler (noretindron ve etinil estradiol) ve makrolid metabolitleri Hem'e bağlanarak Hem'in ve CYP450'nin parçalanmasına neden olurlar "suicide inhibitör". Ayrıca bazı ilaçlar enzim kofaktörlerini yok ederek Faz II metabolizmayı inhibe ederler.

İnhibisyon, indüksiyon kadar önemli olmasa bile ortaya çıktığında metabolizma azalır ve ilaç birikimi veya toksik etkilere neden olur. CYP3A4 ile metabolize olan ilaçlar CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verildiklerinde bu ilaçların Cp artışı ve çeşitli ters etkilerin ortaya çıkmasına neden olurlar (Tablo 62).

Tablo 62. CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların, CYP3A4 inhibitörleri ile kombinasyon sonucu ortaya çıkabilen bazı ters etkileri.

İlaç	Ters etki
Terfenadin, Astemizol, Sisaprid, Pimozid	Torsade de pointes
Statinler	Rabdomiyoliz
Dihidropiridin, Kalsiyum kanal blokerleri	Hipotansiyon
Fosfodiesteraz inhibitörleri (Sildenafil)	Hipotansiyon
Benzodiazepinler (Midazolam, Triazolam, Alprazolam, Diazepam)	Aşırı sedasyon

Bazı ilaçlar farmakolojik etkilerini enzim inhibisyonu ile ortaya koyarlar. MAOİ, allopurinol ve metotreksat bunlara bazı örneklerdir. Bilinen ilaçlar ile enzim inhibisyonuna diğer bir örnek alkolizm tedavisinde kullanılan disülfiramdır. ALDH inhibe ederek asetaldehitin metabolizmasını ve asetata olan dönüşümünü inhibe eder. Ayrıca ALDH2 izozim inhibisyonu sonucu dopaminin dönüştüğü 3,4-dihidroksifenilasetaldehit metabolize olmaz ve birikir. Dopamin β -hidroksilazı inhibe ederek norepinefrin sentezini azaltır, fakat dopamini artırır. Amitriptilin, varfarin ve fenitoinin metabolizmasını azaltır. MAOİ'leri tiramin (özellikle eskimiş tereyağındaki), dopamin (L-DOPA dan veya bakla kabuğundan), aminler (yoğurt, bira ve şarapta fermantasyona bağlı), fenilefrin, efedrin, amfetamin metabolizmasını azaltarak birlikte kullanıldıklarında hipertansif krize yol açarlar. MAOİ'leri petidin, TSA'lar ve bisiklik antidepresanlar ile de etkileşirler (eksitasyon, hipertansiyon). L-DOPA ve rezerpin ile hipertansiyona neden olurlar. MAOİ'leri oksidasyon ile metabolize olan ilaçların metabolizmasını inhibe eder (analjezik, barbitürat, alkol-tiramin içeren). MAOİ'leri ayrıca oral hipoglisemik, anestezi, süksametyum, kafein ve antikolinergik ilaçların etkilerini de arttırlar.

Mikrozomal metabolizmada bazı CYP450 izozimlerin rolü önem kazanmaktadır. İzozimlerden CYP3A4, çoğu ilaçların metabolizmasından sorumludur. Ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin, eritromisin, nefazodon, ritonavir gibi ilaçlar ve greyfrut CYP3A4 izozimi inhibe eder. İnhibisyon sonucu, CYP3A4 ile primer olarak metabolize olan ilaçların biyoyararlanımı artar (felodipin, nifedipin, ritonavir, siklosporin). Bu durum, siklosporin ve ritonavirde olduğu gibi, ekonomik olarak yararlı olabilir. Lopinavir, karaciğerde CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından hızlı ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Ritonavir, insan karaciğer mikrozomlarında CYP3A4 izoenzimini inhibe eder ve iki ilaç birlikte uygulandığında lopinavir konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Substratı oldukları enzimleri inhibe veya indükleyen ilaç örnekleri Tablo 63'te verilmiştir.

Tablo 63. Bazı ilaçların CYP ile metabolizmaları ve etkileşim

	CYP Enzim			
	1A2	2C19	2C9	3A
İnhibitör etkileşim (substrat/inhibitör)	Teofilin/ Siprofloksasin	Fenitoin, Omeprazol Tiklopidin	Varfarin, Amiodaron Flukonazol	HMG-CoA redüktaz (Pravastatin hariç), Eritro- ve Klaritromisin, Siklosporin, Takrolimus Verapamil, Diltiazem Sisaprid, Ketokonazol, İtrakonazol
İndükleyici etkileşim (substrat/indükleyici)	Teofilin/ Sigara	Fenitoin/ Rifampin	Varfarin/ Barbitürat	Siklosporine, Takrolimus/ Rifampin

Metabolik enzim inhibisyonu antidepresan tedavisinde önemlidir. Zira yaygın kullanılmakta olan yeni nesil antidepresanlar farklı derecede CYP enzimlerini inhibe ederler (Tablo 64).

Tablo 64. Bazı yeni antidepresanların CYP450 izozim inhibe edici etkileri

İnhibisyon oranı	CYP 1A2	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP3A3/4
<i>Yüksek</i>	Fluvoksamin*	Fluoksetin, Fluvoksamin	TSA**,Paroksetin,Fluoksetin	Nefazodon
<i>Orta</i>	Fluoksetin	Sertralin	Sertralin	Fluoksetin Sertralin
<i>Az</i>	Paroksetin Venlafaksin Nefazodon Mirtazapin	Venlafaksin Mirtazapin	Venlafaksin Fluvoksamin Mirtazapin	Venlafaksin Paroksetin Mirtazapin Fluvoksamin

*: Trisiklik antidepresan, *CYPC19 da.

Buna bağlı bu enzimlerle metabolize olan ilaçlarla birlikte alındıklarında önemli ilaç etkileşimine neden olurlar. Fluvoksamin güçlü CYP1A2 inhibitörüdür. Daha az da olsa CYP3A3/4 ve CYP2D6 izozimleri de inhibe eder Ayrıca fluovoksamin ve fluoksetin orta derecede CYP2C19'u inhibe eder.

Metabolizmaya bağlı ilaç etki değişikliği: İlaç aktivasyonu: Metabolik işlemler ilaçları veya diğer ksenobiyotikleri inaktive etmez. Bazı ilaçlar metabolize olduktan sonra aktive olurlar veya başka bir aktif şekle dönüşürler. İlaç metabolik aktivasyonu bağırsak florası tarafından ortaya çıkabilir. Metrifonat aktif fosforil ester olan 2,2- Dimetil Dikloro-Vinil fosfat (DDVP) bileşiğine dönüşür. Hem metrifonat hem de DDVP kan beyin engelini aşarlar ve santral AChE'yi inhibe ederler Ayrıca ilaçlar karaciğer, böbrek ve diğer organlar tarafından aktif metabolit şekle dönüştürülür. İndanilkarbenisilin ester ana ilaç karbenisilin'e; pirampisilin ampisilin'e; talampisilin ampisilin'e; pirmsilinam mesilinam'a; benorilat asetil salisilat ve parasetamol'a; ibuterol terbutalin'e; prazepam ve klorazepat desmetildiazepam'a dönüştürülürler.

Metabolik aktivite toksikoloji için de önemlidir. Organofosfatlardan paration parokson'a, malation ise malokson'a dönüştükten sonra aktif insektisid olurlar.

Genetik ilaç metabolizma değişikliği: Genel olarak bir toplumun, verilen ilaca karşı gösterdiği yanıt polijenik olur. Metabolizması tek gen ile etkilenen ilaçlar bile ek polijenik etkenden kaynaklanan metabolik değişiklik gösterirler (izoniazid). İzoniazidi (asetilasyon ile metabolize olur) yavaş ve hızlı metabolize ediciler arasında sürekli bir değişiklik gözlenir. Etanol, bis-hidroksi kumarin, fenilbutazon, antipirin, fenitoin, halotan ve nortriptilin metabolizmaları benzer ikizler arasında fraternal ikizlerdekine göre daha fazla benzerdir. İlaç metabolizmasında kalıtsallık katsayısı (H) fraternal ve benzer ikizlerde gözlenen varyansa göre hesaplanır:

$$H = \frac{\text{Fraternal ikizlerdeki varyans} - \text{Benzer ikizlerdeki varyans}}{\text{Fraternal ikizlerdeki varyans}}$$

H değeri 0 ile bir arasında değişir: H=0 ise kalıtsallık yoktur, H=1 ise kalıtsallığın tam olduğu anlamına gelir. Bu ölçümün önemi ve ilaç metabolizmasının kalıtsallık etkeni ile etkilenmesi antipirin, bis-kumarin ve etanol gibi ilaçların benzer ikizlerde H'nin tam kalıtsallık katsayısına yakın olması (sırasıyla 0.98, 0.97 ve 0.99) ve fakat fraternal ikizlerde ise H'nin birden çok az olması ile gözlenir:

H = 0.47, 0.66 ve 0.38 sırasıyla.

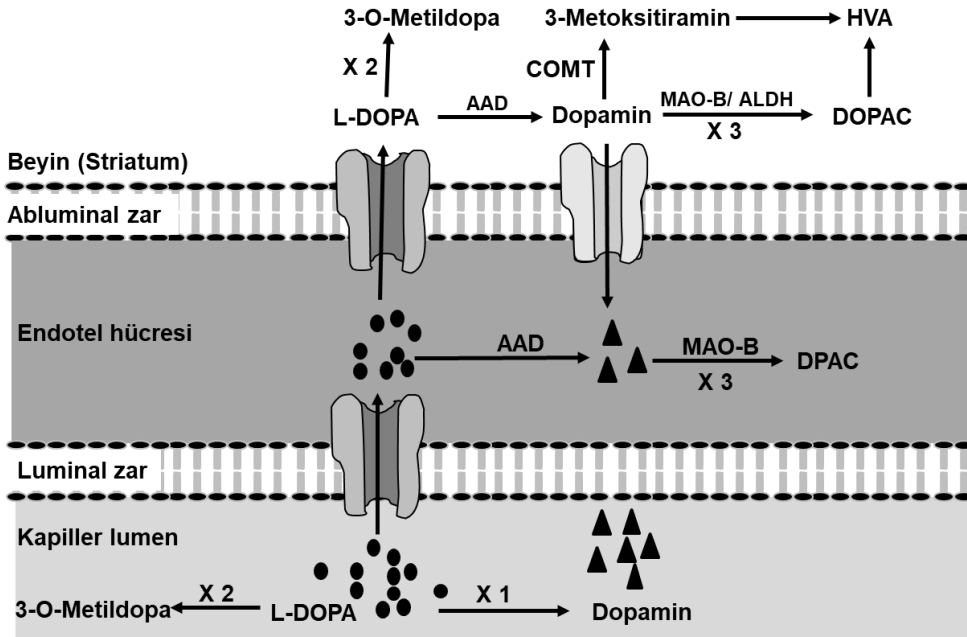
Varfarin için monozigot ve dizigot çalışmalara göre varfarin bağlanma sabiti Ka ve maksimum bağlanma bölge sayısı (Bmax) değişikliği genetik kontrol altındadır (albümin varyantı). Çünkü endojen ligandların bağlanması (varfarini bağlanma bölgelerinden kaydırır) aktif kömür ile ortadan kaldırılamaz ve varfarinin bağlanma özelliğini değiştirmez.

Karaciğer dışında ilaç metabolizması:

KBE ve beyinde metabolizma: KBE'yi oluşturan endotel hücreleri yalnız fizik engel değil içinde bulunan çeşitli metabolize edici oksidaz enzimlerle içine geçen ilaçları beyine varmadan önce metabolize eder. Endotelde bulunan enzimlerden bazıları kolinesteraz, GABA transaminaz, aminopeptidaz ve endopeptidaz ve farklı toksin metabolize edicilerdir. Ayrıca endotelde bulunan AAAD ve monooksidaz L-DOPA'yı dopamine ve MAO dopamini DOPAC'a metabolize eder. Luminal taraftan monoaminlerin geçişi azdır çünkü monoamin uptake proteini beyin kapiller endotelinin luminal değil abluminal tarafında bulunur. L-DOPA'nın dopamin yerine kullanımı sadece metabolik nedenlerden değil dopaminin beyin geçişi L-DOPA'dan çok düşük olmasına ve dopaminin de fazla oranda beyinden endotel içine saliverilmesine de bağlıdır (Şekil 93).

Sindirim sistemde ilaç metabolizması: Daha önce verilen farmakokinetik ve ilaç/yemek etkileşiminin yanı sıra bağırsakta metabolik aktivite de gerçekleşir. İlaçlar bağırsaklarda metabolizmanın 1. ve daha fazla 2. Fazları ile metabolize olurlar. Bağırsaktaki CYP3A hepatik enzimin %1'i kadar olsa da bağırsaktaki P-gp ile birlikte bu iki molekülü ortak substratlarını birlikte metabolize eder veya kana olan geçmelerini geciktirirler. Faz 1 yollardan oksidatif deaminasyon (tiramin), ester hidrolizi

(pivampisilin ve aspirin) ve, N-asetilasyon karaciğerde olduğu kadar önemlidir (hidralazin, izoniazid, p-aminosalisilik asit, bazı sülfonamidler).



Şekil 93. Endotelial L-DOPA metabolizması ve dolaşımdan beyine geçişi. X1: Aromatik L-amino asit dekarboksilaz (AAD) inhibitörü karbidopa beyne geçemediğinden etkisi periferidir, dolaşımda L-DOPA'nın dopamine (DA) dönüşümünü azaltarak KBE geçebilen L-DOPA fraksiyonunu artırır. X2 Katekol-O-metiltransferaz (COMT) inhibitörü: Tolkapon uzun etki süresi ve hem periferik hem de santral etkilidir. Entakapon kısa etki süreli ve daha fazla periferik etkilidir. X3: Monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörü: selegilin ve rasajilin. ALDH: Aldehit dehidrojenaz. DOPAC: 3,4-Dihidroksifenilasetik Asit. HVA: Homovalinik asit

Karbenoksolon gibi ilaçlar glukoronil ile konjüge olduktan sonra bağırsakta serbest ilaç fraksiyonu salıverilir, terminal ileumda yeniden emilir. Bu enterohepatik metabolizma sayesinde etki süresi uzar. Öte yandan, konjügasyon bağırsakta daha aktiftir. Konjügasyon çeşitlerinden az sayıda ilaç glukouronidasyona uğrarken daha fazla sayıda ilaç sülfat konjügasyonu ile metabolize olur: Bunlardan beta adrenoseptör agonisti (izoprenalin, izoetarın, ve rimiterol) ve steroid hormonları örnek olarak gösterilir. Beyinde bulunan CYP3A4 alprazolamı aktif olan α -hidroksialprazolam'a ve inaktif olan 4-hidroksialprazolama dönüştürür. CYP3A4 ise alprazolamı inaktif olan 4-hidroksialprazolama dönüştürür. Buna göre beyinlerinde yüksek oranda CYP3A4 bulunan bireylerin beyininde daha fazla α -hidroksialprazolam'ın ortaya çıktığından dolayı alprazolamdan daha belirgin anksiyolitik etki sağlanır.

Bağırsakta ilaç metabolizması: Bağırsak metabolizması ilaçların %30'unda biyoyararlanım azalışının (%20) nedeni olarak düşünülmektedir. Hidroliz, dehidroksilasyon, deamidasyon, dekarboksilasyon ve azid grupların indirgenmesi gibi metabolik aktiviteler bağırsakta gerçekleşir. Ancak bunlardan bağırsak florası tarafından üretilen glukoronidaz ile gerçekleşen glukoronid konjüгатların hidrolizi en önemlidir. Digoksin bağırsakta bulunan *Eubacterium lantum* ile hidrolize olur. Bu nedenle

antibiyotikler ile birlikte verilişte bu etkileşim dikkate alınmalıdır. Öte yandan, sitokromal enzimlerden CYP3A ince bağırsakta duodenumda 160 pmol/mg> jejunumda 120 pmol/mg> ileumda 70 pmol/mg bulunur (karaciğerde 350 pmol/mg/mikrozomal protein ve yalnız enterositlerde bulunur). Ancak karaciğer ağırlığı dikkate alındığında bağırsak CYP3A karaciğerindeki %1 kadardır fakat bağırsaktaki metabolizmanın %82'sini oluşturur. CYP3A dan sonra CYP2C9 ikinci sırada gelir (15%), bunda takiben CYP2C19 (2.9%), CYP2J2 (1.4%), ve CYP2D6 (1%) gelir. İnsan barsağında ayrıca çok sayıda UGT vardır: UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A10, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B10 ve UGT2B15.

Dermal metabolizma: Dehidrojenasyon, konjügasyon, hidroliz, oksidasyon ve antioksidan yollar başta olmak üzere deride çeşitli metabolik aktiviteler yer almaktadır. Antioksidan yolak dışında deride gerçekleşen bu aktiviteler karaciğerdekilerden orantılı olarak daha düşüktür. Derinin epidermis tabakasında (stratum korneum dahil) bulunan Faz I (CYP450 ve monooksidaz) ve Faz II enzimlerinden glutatyon-S-transferaz (GSTM1 and GSTP1), N-asetil transferaz (NAT-1 var fakat NAT-2 yoktur) ve sülfotransferaz (SULT1A1, 1A3, 1E1, 2B1) enzimlerinin mRNA'ları deride saptanmıştır. Bu enzimler ve stafilocok epidermidis ilaçları metabolize eder. Ancak dermal ilk geçiş GİS'in %10'u kadardır. Sitokromal enzimlerden 1A1 (1A2 yoktur), 1B1, 2B6, 2C18, 2C19, 3A5, 3A4, 27 A ve 27B1 derideki miktarı en yüksektir, özellikle de stratum bazale de bulunur. Ancak 2C9 ve 2D6 ile ilgili olan veriler değişiktir. Peroksidazlar ile ilgili veriler kıt olmasına karşın peroksidaz inhibisyonunun dapsonun bioaktivasyonunu azalttığı kaydedilmiştir.

Deride vitamin D metabolizması: Deri, D vitamin kaynağı olmanın yanı sıra, keratinositler hem vitamin D sentezi hem de D vitamin reseptörü içeriğiyle vitaminin regülatör etkilerini sağlar. Deride 7-dehidrokolesterol (7-DHC; pro vitamin D) UVB etkisiyle pre-vitamin D3'a (Pre- D3) dönüşür. Pre-D daha sonra vitamin D3'e (kolekalsiferol) dönüşür. Ancak uzun süre güneşe maruz kalma pre- D3'ün azalmasına neden olur. Böylece sürekli güneşleme vitamin D3 birikimine yol açmaz çünkü pre-D3 sentezi azaldığı gibi, lumisterol, takisterol ve toksisterol gibi farklı ara ürünlere dönüşür. Ayrıca vitamin D3 kendisi de suprasterol I/II ve 5,6 trans vitamini dönüşür. Bu metabolizma, ışık ve sıcaklığa dayalıdır: maksimum tepkime UVB 280-320 nm'dir. Sıfır derecede vitamin D3 sentezi olmaz iken, 37°C'de pre-D3 hızlı şekilde vitamin D3'e dönüşür. Bu nedenle yaz ve öğle saatlerinde vitamin D3 sentezi artar. Öte yandan, takisterol eskiden sanıldığı gibi inaktif değildir, toksisterol ve kolekalsiferole dönüşür. Ayrıca vitamin D3 toksisterola da dönüşür. Kalsiyum, paratiroid hormonu (deride reseptörü olmamasına rağmen), TNF- α ve IF- γ vitamin D3 sentezini artırır. Vitamin D3 negatif feed back ile değil, 25-OHD3 ve 1,25(OH)₂D3 sırasıyla 24,25(OH)₂D3 ve 1,24,25(OH)₃D3'e dönüştüren 25(OH)D 24-hidroksilaz (CYP24A) sentezini artırarak kendi sentezini de azaltır. Ayrıca 1,25(OH)₂D3 kendini sentez eden CYP27B1'i de negatif olarak regüle eder. Vitamin D3 kanda bağlayıcı proteine bağlı olarak karaciğere taşınır. Burada 25-OH-D3'a (kalsidiol) hidroksile olduktan sonra böbreklere taşınır ve burada

aktif şekli olan 1,25(OH)₂-D₃ (kalsitriol) sentezlenir. Vitamin D₃ en fazla epiderminin stratum bazal ve spinosum tabakasında gerçekleşir. Melatonin UV ışını emer ve vitamin D₃ sentezini azaltır. Bu nedenle soğuk yerlerde yaşayan siyahilerde vitamin D₃ sentezi azdır. Fakat vücutları kapalı bedevilerde osteomalazi ve raşitizm, vitamin D₃ sentez azalışına bağlı olup yaygındır.

Nazal metabolizma: Nazal ilk geçiş hepatic ilk geçişe göre daha az olmasına rağmen, nazal mukozada bulunan çeşitli enzimatik aktivitelerden dolayı yüksek biyoyararlanım elde edilmeyebilir. Aslında ksenobiyotikleri yok etme amaçlı olan bu enzimler ilaçları da metabolize eder. Nazal mukozada bulunan enzimlerden karboksil esteraz, aldehit dehidrojenaz, epoksid hidrolaz ve glutatyon S-transferaz enzimleri kokain, nikotin, alkol, progesteron ve dekonjestanları metabolize ederler. Ayrıca aminopeptidaz ve proteaz gibi proteolitik enzimler kalsitonin, insülin ve dezmopressin gibi ilaçları yıkıp emilimlerini azaltırlar.

Akciğerde metabolizma: Akciğer metabolize edici kapasitesi genelde karaciğerden çok az olsa da yine de bazı metabolik enzimler bulunmaktadır (Tablo 65). Ayrıca, farklı pulmoner hücreler de farklı enzim miktar ve aktivitesi gösterirler. AHH yanı sıra sülfotransferaz, UDP glukuronosil transferaz (UGT), glutatyon-S-transferaz, esteraz, peptidaz (akciğerde yüksek oranda bulunur), siklooksijenaz ve oksidaz-mono-oksijenaz gibi çeşitli CYP450 izofromları bulunmaktadır. Bulunma yoğunluğu yönünden, akciğerdeki CYP'lerin yoğunluğu karaciğer (%1-10'u kadar) ve bağırsaklardan farklıdır: Karaciğerde en yaygın CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 yaygın iken; akciğerde CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A5 ve CYP1A1 en yaygın sitokromal enzimlerdir (Tablo 65). Dikkat edilirse karaciğerde CYP3A4 en fazla bulunurken ve ilaçların çoğunu metabolize edereken akciğerde bu enzim insanların %20' sinde daha düşük bir düzeyde bulunur. Buna karşın akciğerde CYP3A5 daha fazla metabolik öneme sahiptir. CYP3A5 kolesterol, endojen steroidler (progesteron, androsteron ve testosteron) ve lipid sentezinde önemlidir. CYP3A5 çok sayıda ve farklı ilaç grubuna ait ilaçları metabolize eder. Substratları; antipsikotikler (olanzapin), antiestrogen (tamoksifen), antikanser (irinotektan-dosetaksel, vinkristin), antimalarial (mefloquin, artemether, lumefantrin), immun modülatörler (takrolimus, siklosporin), antihistamin (klorfeniramin, terfenadin, astemizol), antitrombotikler (klopidogrel), antihipertansif (nifedipin, amlodipin, felodipin, verapamil), antiviral (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (atorvastatin, servastatin, lovastatin), antibiyotikler (klaritromisin) ve steroidlerdir (testosteron, estradiol, progesteron ve androstenedion).

CYP3A5 hem bireyler hem de ırklar arası fenotip değişiklik gösterir; tam aktif CYP3A5 taşıyanlar CYP3A5 substratlarını hızla metabolize ederken, eksik allel olanlar daha az metabolize eder. Buna göre dozun arttırılması ve düşürülmesi gerekir çünkü hızlılarda subterapötik kan düzeyi ve yavaş metabolize edicilerde toksisite söz konusu olabilir.

Tablo 65. Akciğerde saptanmış metabolik enzimler

	İzoform	mRNA ekspresyonu	Protein ekspresyonu	Metabolik aktivite	Özellikler
Faz I Enzimleri	CYP1A1	Evet	Evet	Evet	Yalnız sigara içenlerde: Sigara bırakıldıktan sonra iki ay sonra normale düşer
	CYP1A2	Farklı veriler	Farklı veriler	Kaydedilmemiş	
	CYP1B1	Evet	Evet	Evet	Sigara ile indüklenir
	CYP2A6	Evet	Farklı veriler	Kaydedilmemiş	
	CYP2A13	Evet		Kaydedilmemiş	?
	CYP2B6	Evet	Evet	Evet	Splicing variant, önceden 2B7
	CYP2C		Farklı veriler	Evet	
	CYP2D6	Evet	Evet	Farklı veriler	
	CYP2E1	Evet	Evet	Evet	
	CYP2F1	Evet		Kaydedilmemiş	
	CYP2J2	Evet	Evet	Evet	Güçlü ekspresyon olası endojen rol
	CYP2S1	Evet	Evet	?	
	CYP3A4	Evet	Evet		Protein-araştırılan örneklerin %20'sinde
	CYP3A5	Evet	Evet	Evet	
CYP4	Evet		?		
Faz II Enzimleri	FMO	Evet			İzoformlar arası farklı ekspresyon
	UGT	Evet	Evet	Evet	İzoformlar arası farklı ekspresyon, genelde düşük metabolik kapasite
	GST	Evet			
	Esterazlar	Evet		Evet	Yüksek metabolik kapasite
	Epoksid hidrolaz	Evet		Evet	Düşük metabolik kapasite
	Peptidazlar			Evet	Yüksek metabolik kapasite
	SULT	Evet		Evet	Düşük metabolik kapasite

?: bilinmemektedir.

Faz II enzimlerinden SULT karaciğerdeki kadar bulunur, fakat epoksid hidroksilaz ve esteraz daha az bulunur (karaciğerin %20'si) ve UGT enzimler insan akciğerinde en az bulunur.

Akciğerde ön ilaç kullanımı önem kazanmaktadır. Bu farmasötik şekil için; kendisi aktif olmayıp reseptöre bağlanmadan nazal veya pulmoner ortamda hızlı metabolize (hidrolizis) olmalı, dönüştüğü ana metabolitin aktif olması (güçlü reseptör afinitesi) gereken özelliklerdir. İnhal kortikosteroidler

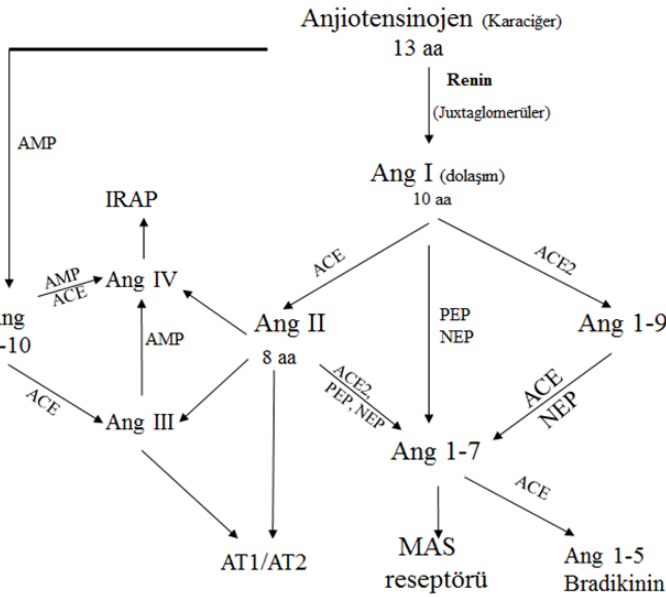
ağızda biriktiklerinde mantar enfeksiyonuna neden olabilir; fakat inaktif olan ön ilacın avantajlarından birisi enfeksiyon riskini azaltmasıdır. Akciğerde ön ilaçlar aktif ilaç şekline metabolize olabilirler. İnhalasyon kortikosteroidlerden siklesonid ve budesonid kendileri inaktiftir ve kortikosteroid reseptörlere bağlanmazlar. Siklesonid esteraz ile ana ilaçtan 100 kat daha fazla kortikoid reseptörlerine bağlanma gücü olan desizobutiril-siklesonid (des-CIC) metabolitine dönüşür. Daha sonra yağ asitlerine bağlanarak akciğerde tutulurlar. Böylece hem yan sistemik etkileri azalmış olur hem de solunum sisteminde etki süreleri uzar. Diğer bir örnek ise beklometazon dipropionatın (BDP) metabolizmasıdır. BDP (reseptör afinitesi=53) esteraz ile beklometazon 17-monopropionat (M1-reseptör afinitesi 1345) ve 21-monopropiyat (M2) dönüşür. Esteraz gene M1 ve M2'yi beklometazon'a (reseptör afinitesi=76) dönüştürür. BDP, CYP3A4 (hidroksilasyon) ve CYP3A5 (dehidrojenizasyon) ile sırasıyla 6-β OH (M4) ve Δ⁹-BDP (M5) metabolize olur. Esteraz ve CYP birlikte de beklometazonu metabolize ederler; CYP ile beta halkası oksijenizasyonu, esteraz ile C-21 bağının kırılması ile M6 metaboliti oluşur. Ortaya çıkan metabolitler farklı glukokortikosteroid reseptörüne bağlanma gücüne sahiptirler: M1 BDP'den 30 kat daha fazla güçlü iken, M2 BDP'den 50 kat daha az afiniteye sahiptir.

Ön ilaç kapsamında “soft drug” kavramı öne sürülmüştür. Buradaki ‘soft’ kavramı bağımlılıkta kullanılan soft (bağımlılığa az veya neden olmaz) ve hard drug (güçlü bağımlılık yapanlar) kavramları ile karıştırılmamalıdır. Buradaki ‘soft drug’ ön ilacın tersine atıftır fakat metabolizması kontrol altına alınır. Bu bir enzimatik yolak ile değildir, hidroliz ile toksik olmayan metabolitlere yıkılan ilaçlardır. Örnek olarak; aktif olan loteprednol inaktif olan Δ¹- kortienik asite (prednizolon da aynı metabolite) dönüşür.

Renal ilaç metabolizması: Böbrekler, endo- ve ksenobiyotikleri atılma işlemlerin yanı sıra, önemli metabolize, sentez ve detoksifiye edici kapasiteye sahip olmaktadır. Bazı enzimatik aktiviteleri hepatik klirensinden bile daha fazladır. Ayrıca metabolize edici CYP'lerden CYP2B6 ve CYP3A5, CYP2J2'lerin (insanların %50'sinde saptanmıştır) böbrekte buldukları kesindir. CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2C19, 2D6 ve 2E1 böbrekte bulunmazlar. CYP2C8, 2C9 ve 3A4 ile ilgili olumlu ve olumsuz veriler vardır. Anjiyotensin sentez edicileri ve araşidonik asit ve eikozanoidleri metabolize edenler (CYP4A11, 4F2, 4F8, 4F11 ve 4F1) böbreklerde bulunurlar. Araşidonik asit, prostaglandin, lökotrienler ve ilaç metabolizmasında çeşitli glukuronidasyon yolları söz konusudur. Böbrek kortesinde 8,9 epoksieikozatrienoik asit (8,9-EET), 11,12-EET ve 14,15-EET içerir. 14,15-EET tüm EET'lerin %44'nü oluşturur. CYP4A11 ve CYP4F2 böbrekte renal damarsal ton ayarı ve arteriyel tansiyon kontrolünde önemli rolü olan 20-HETE sentezini katalize eder. Ancak bu enzimlerin böbrekteki dağılımı heterojendir: CYP4A11 ve CYP4F2 korteks ve medüllerin dış kısmındaki proksimal tubülün S2 ve S3 segmentinde bulunurken, Henle kıvrımı ve toplayıcı tubüllerde bulunmazlar. CYP4F2 benzfetamin, eritromisin, etilmorfin, imipramin, teofilin ve verapamilin de alkilasyonunu katalize eder. Daha az da olsa amitriptilin, klorpromazin ve pirenzepin N-demetilasyonuna da katılır. CYP4F2 anandamidin 20-HETE-etanolamide dönüşümünde ve sedatif olmayan H1-blokeri olan ebastin (antihistamin)

metabolizmasında önemli rol oynar; fakat CYP4A11'in bu konuda katkısı çok azdır. CYP4F2 toplayıcı tubülerde bulunur. Renal korteks ve proksimal tubülerde bulunmaz. N-asetilasyon, sülfotransferaz, glutation transferaz gibi aktivitelerde yer almaktadır. Bunlardan en yaygınları UGT1A9 ve 2B7'dir. Renal mikofenolik asit ve 4-metil-umbelifern glukoronidasyonu hepatik olanı kadardır; fakat propofol ve morfinin glukoronidasyonu hepatik olandan %38 oranında daha büyüktür. Bu aktivite karaciğer nakli gibi durumlarda önemlidir.

Böbreklerin ilaç metabolizmasında olan diğer önemi ise böbrek hastalıklarında hepatik ve diğer metabolizma ve taşıma çeşitlerin bozulmasıdır. Bu etkileşim üre ve indoksil sülfat gibi üremik toksinlere bağlı olabilir zira CYP2C9 ve CYP3A4 gibi sitokromal enzimlerin aktivitesi üremi de azalır. Öte yandan ileri böbrek hastalığında ilaç metabolizması gibi taşımalarda da bozukluk görülmüştür. P-gp GİS'te down-regüle olurken (bağırsaktan emilim artar) hepatositlerde artar ve biliyer atılma artışına neden olur. Bu durumda vücuttaki ilacın değişmeyen fraksiyonu artar. MRP2 de bağırsakta azalır fakat karaciğer de değişmez. GİS'te CYP3A4 azaldığından böbrek hastalarında eritromisin, propranolol ve takrolimus ilaçların biyoyararlanımları artar. Böbreklerde çeşitli peptidler sentez olur (renin) veya farklı dönüştürücü peptidaz enzimler ADE tarafından yıkılır (Ang II) ve başka aktif/inaktif peptidlere dönüşür. Aminopeptidaz A (APA) ve endopeptidaz AngII'yi inaktif olan Ang II'ye dönüştürür. Ang 1-7 inaktif olan Ang 1-5'e metabolize olur (Şekil 94).



Şekil 94. Böbrekte farklı anjiyotensin peptidlerin sentezinde etkili enzimatik yollar. ADE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim; AMP: aminopeptidaz; AT1: Ang II tip 1 reseptör; AT2: Ang II tip 2 reseptör; D-AMP: dipeptidil-aminopeptidaz; IRAP: İnsülin-regüle aminopeptidaz; PCP: proli-karboksipeptidaz; PEP: Prolil-endopeptidaz; NEP: nötr endopeptidaz.

ADE ve ADE2 proksimal tubülerin apikal tarafında aynı yerde birlikte bulunurlar. Daha az da olsa glomerül ve damarların endotelinde de vardır. Klasik vazokonstriktifler, su ve tuz tutucu renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin (RAAS) "kötü kolunun yanı sıra günümüzde bu etkilerin tersini yapan

ve vasküler sistemde kasılma-gevşeme dengesini sağlayan RAAS'ın 'iyi kolunu' oluşturan Ang 1-7 bilinmektedir. Ang-1, ADE2 ile Ang1-9'a ve ADE ile AngII'ye dönüşür. Daha sonra Ang1-9 ADE ile, Ang-II ise ADE2 ile Ang1-7'ye dönüşür. Ayrıca Ang I neprilisin ile de Ang1-7'ye dönüşür. Ang II ,APA ile inaktif Ang III'e dönüşür.

Anjiotensinden başka böbrekte diğer önemli sentezleyici sistem böbrek ve damar endotelindeki CYP2C (11 ve 23) sistemidir. CYP2C araşidonik asiti epoksieikozatrienoik (EET) asite dönüştürür. Farklı EET'lerden özellikle 11,12 ve 14,15 ETT damarlarda EDRF artışı ve hiperpolarizasyon, tubüler sistemde ise epitelyal Na kanallarını inhibe ederek Na emilimini azaltır böylece renal vazodilatasyon, kan akım artışı ve tuz tutulma azaltıcı etkiyle EET hipotansiyon sağlar. Eksikliği ise hipertansiyona neden olur (preeklampsi hipertansiyonu dahil).

Böbrek ilaç kinetiğinde diğer önemli konu böbrek klirensinin bozulması gibi bazı ilaçların böbrek dışı klirensinin (imipenem, meropenem, vankomisin) ve metabolizmasının da bozulmasıdır. P-gp ve OAT aktivitesi azalır ve dolayısıyla bu taşıyıcılarla atılan ilaçların klirensi azalır. Kronik böbrek hastalıklarında hepatik metabolizma da etkilenir. Bu durumda kan akımı, protein bağlanma değişikliği, bağırsak emilimi, üremik veya azotemik moleküller de rol oynayabilir. Ancak bazı ilaçların metabolizması değişmezken, bazılarınınki artar (diltiazem, teofilin) veya azalır (takrolimus, metamizol). Hepatik sitokromal enzimler böbrek hastalığından farklı şekilde etkilenirler: CYP2A1, 2B1/2 ve 2D2 değişmezken, 2E1, 3A1 (23) artar, 2C11 ve 2C6 (sisplatin böbrek zedelenmesinde) azalır. Öte yandan CYP3A2 nefrektomi ve gliserol-zedelenmesinde azalırken, sisplatin zedelenmesinde ve üretral tıkanmasında değişmez. CYP3A4 aktivitesi BUN ile ters bir ilişkidir ve hemodiyalizden iki saat sonra artar. Ayrıca aynı CYP3A4 gibi bazı sitokromlar farklı dokularda ayrı değişimi gösterebilir ve bağırsaklarda artarken karaciğerde azalır.

Klirens (Kl) ilacın vücuttan klirensine katılan tüm tersinmez işlevleri içermektedir: ilaç veya metabolitinin santral kompartmandan böbrek, karaciğer, akciğer, tükürük bezi ve ter bezi gibi atılım organına ulaşması ve daha sonra vücuttan klirensidir. Renal (klirens 1) ve hepatik (klirens 2) klirens ilaç klirensinin en önemli iki yolağıdır. Fakat bağırsak, salya, ter ve süt gibi yolaklar minör klirens yolakları olsa da göz ardı edilmemelidir. Uçucu inhalasyon anesteziikleri, çözücüler ve alkoller önemli bir şekilde akciğerden atılır.

Böbreklerde filtrasyon, emilim ve salınımın yanı sıra klirens de önemli bir fizyolojik parametredir. İlaçlar genelde önce filtre olurlar. Glomerulusa ulaşan plazmanın 1/5'i filtre olur. İlaç filtrasyonunda ilacın proteine bağlanma ve iyonizasyon derecesi gibi parametrelerin yanı sıra, renal glomerüler filtrasyon çeşitli etkenlerle değişir:

a. *Ortalama kan basıncı*: 100 mmHg olduğunda glomerüler kapiller basınç 45 mmHg.

b. *Onkotik basınç*: Net filtrasyon basıncı aferent arteriyollerde 15 mmHg'dır (efferent tarafta basınç sıfırdır). Bu basınç proteine bağlı olmayan molekülleri filtre eder.

c. *Glomerül duvarındaki negatif yük albümin'in süzülmesini inhibe eder*: İnflamasyon durumunda bu negatif potansiyelin ortadan kalkmasına bağlı idrarda albümin ve üre görülür. Ayrıca proksimal tübülün ilk bölümü negatif yüklü (-2mV), ikinci bölümü ise pozitif yüklüdür (+2mV). Henle kıvrımı genelde negatiftir, yalnız kalın asandan bölümü pozitifdir. Distal ve toplayıcı tübüler de negatif yüklüdür.

Böbrek tübülerinde, iyonların yanı sıra çeşitli ilaç ve bileşikler salınıp pasif veya aktif taşımayla emilirler. Glukoz, amino asit ve bikarbonatlar, proksimal tübülerin ilk bölümünde Na⁺ ile birlikte emilir. Glukoz 100 mg/dk oranında filtre olduktan sonra bağırsakta olduğu gibi özel glukoz taşıyıcılarla emilir. Proksimal tübülerde küçük proteinler ve bazı peptid yapılı hormonlar endositoz ile emilir. Proksimal tübülerde katyon ve anyon salınımından sorumlu ayrı mekanizmalar yer almaktadır. Anyon sistemi glisin, sülfat veya glukronik asit ile konjüge olan ilaçların salınımından sorumludur. Proksimal tübülerde ilaç salınımı (penisilin, mekamilamin, salisilat, p-aminohippurik asit, fenol kırmızısı, iyot bileşikleri gibi) ile ilgili mekanizmalar da yer almaktadır. Bu işlevler enerji gerektirir, satüre olur ve anti-metabolitler ile bloke olur. Dolayısıyla her ilacın kendine özgü bir maksimum taşıması (T_m) vardır. İlaçlar, özellikle de moleküler ağırlığı 300 Da'nın üzerinde olanlar, lipofilik ve polar radikal içerenler, konsantrasyon gradyantına karşı ve enerji gerektiren bir işlemle atılır. İlaçlardan başka vücutta yapılan steroid, eter sülfatlar, glukoronidler ve 5-hidroksi-indolasetik asit gibi bileşikler de salıverilir.

Biliyer klirens de satüre olur ve her ilacın kendine özgü bir T_m'si vardır. Biliyer klirens enterohepatik döngünün olmadığı veya küçük olduğu durumlarda önemlidir.

Klirens (Kl), t_{1/2} ve V_d'den sonra diğer 3. önemli farmakokinetik kavramdır. Kl zaman dilimi içinde ilaçtan arındırılmış olan plazma hacmini gösterir. Diğer yandan Kl, ilaç klirensini C_p ile eşleştiren bir orantı sabitidir. Yalnız plazmadaki fraksiyon atılır. Kl özellikle böbrek ve karaciğer aracılığıyla yapılır.

Kl'nin ünitesi (akım gibi) volüm/zaman (ml/dak). Kl klirens oranı değildir; fakat Kl bilindikten sonra klirens oranı hesaplanabilir:

$$\text{Klirens oranı (Ke)} = \text{Kl} \times \text{Cp. veya} \\ = \text{Ko} / \text{Css.}$$

Kl sabit olduğundan klirens oranı Cp'ye göre değişir. Cp arttıkça klirens oranı orantılı olarak artar. Eğer bir hasta sürekli i.v. infüzyon, aralıklı infüzyon veya düzenli aralıklı olarak oral ilaç alırsa kararlı durum Cp'si, doz ve Kl ile saptanır. Kararlı durum (SS) vücuda giren ilaç miktarı (dozlama oranı) vücuttan çıkan ilaç miktarına (klirens oranı) eşit olduğunda oluşur. 1. derece kinetiği olan ilaçların klirensi yoğunluğa bağlıdır ve sabit şekilde herhangi bir zaman dilimi içinde sabit fraksiyonu atılır. 1. derece kinetiğe dahil olmayan ilaçlarda Kl miktarı zamana bağlı olarak düşüş gösterir; çünkü vücuttaki total ilaç miktarı azalır. Kl, böbrek ve böbrek dışında gerçekleşir (Tablo 66). Bir organın (böbrek, karaciğer) ilacı metabolize etme ve vücuttan atma kapasitesi organdaki kan akımının fonksiyonudur.

Tablo 66. Bazı ilaçların böbrek ve böbrek dışı klirens değerleri.

İlaç	F	Böbrek klirens (mL/dak.)	Böbrek dışı klirens (mL/dak.)
<i>Ampisilin</i>	0.5	340	12
<i>Karbenisilin</i>		68	10
<i>Digoksin</i>	0.75	110	36
<i>Gentamisin</i>		78	3
<i>Kanamisin</i>		60	0
<i>Penisilin</i>		340	36

Bunun yanında herhangi bir organda maksimum Kl kan akımı (Q) ile gösterilir (3 L/dakika). Klirens çeşitli yollarla ifade edilebilir. Kl santral kompartmandan olan klirens oran sabiti (K10 veya Ke) değerine bağlıdır ($t_{1/2}$ ise K21, K12 ve Ke'ye bağlıdır).

$$\text{Kl} = \text{Vl} \cdot \text{K10}$$

Kl, konsantrasyon-zaman ilişkisinden eğri altındaki bölge (AUC) ölçümünden hesaplanabilir.

$$\text{AUC} = \int_0^t \text{C}dt \text{ (zaman başlangıçtan } 0 \rightarrow t \text{ 'ye kadar veya } \text{AUC} = \int_0^\infty \text{C}dt \text{ (sınırsız zaman için).}$$

Pratikte AUC alan ölçücü (planimetre) ile veya eğri altındaki alanı kesip grafik kağıdından kesilen referans alan ile karşılaştırılabilir. Daha uygun olarak trapezoidal yöntemi ile de ölçülebilir. Ancak yukarıdaki denkleme çok dikkat etmek gerekir. Matematiksel yaklaşım yanıltıcı olabilir çünkü bu denklemde sanki dağılım artarsa klirens artar gibi gözükse de gerçek bunun tersidir.

$\text{Kl}_{\text{Kr}} = 100 \text{ mL/dak. } 1 \mu\text{g penisilin G} = 1.6 \text{ U.}$ Tek kompartman modelindeki kinetik parametrelerin ilişkisi Tablo 67'de verilmiştir.

Tablo 67. Tek bölüm açık modelin 4 temel farmakokinetik parametresinin klinik yararları.

Parametre	Ünitesi	Kullanım	Denklem
Dağılım hacmi (Vd)	L	<ul style="list-style-type: none"> Yükleme dozunun saptanması Vücuttaki ilaç miktarının bilinmesi Vücuttaki ilaç dağılımının nitelik tahmini 	$\frac{(C_{phedef} - C_{pgörülen}) \cdot (Vd)}{S^* \cdot F \cdot C_p}$
Klirens (Kl)	Volüm/zaman L/saat	<ul style="list-style-type: none"> Css saptanması 	$C_{ss} = K_o / K_l \text{ (K}_o\text{; veriliş oranıdır)}$ $C_{ss} = F \cdot D / K_l \cdot \tau$
Klirens oran sabiti (K)	K=1/zaman (saat ⁻¹)	<ul style="list-style-type: none"> SS durumuna erişme zamanı 	5. t _{1/2}
Yarı ömür (t _{1/2})	Zaman (saat)	<ul style="list-style-type: none"> Bir ilacın belli bir konsantrasyondan daha düşük yoğunluğa (yarıya) düşme süresidir 	$t_{1/2} = \frac{\ln(C_{max} / C_{min})}{K}$

S*: İlacın aktif fraksiyonudur. Örneğin fenitoin sodyum preparatında fenitoin oranı %92'dir.

Tek kompartman için $\int_0^{\infty} C dt = \int_0^{\infty} C_0 e^{-kt} dt = C_0/k$

Total Kl = X_o/ Cdt = X_o/AUC = K x Vd

Total Kl = X_o k/Co ve Co = k $\int_0^{\infty} C dt$

Buradan dağılım hacmi ölçülebilir: Vd = X_o/k $\int_0^{\infty} C dt = X_0/k(AUC)$

Aslında Kl, Cp ve klirens ile etkilenir:

İlaç klirens oranı = Cp. Kl yani Kl = ilaç klirens oranı/Cp. Ve bu da veriliş yolu ve şekli ile değişir.

Örneğin; sürekli i.v. infüzyonda C_{ss} = infüzyon oranı/Kl.

Aralıklı i.v. veya p.o. için; C_{ss} = F. Doz/Kl. τ.

Diğer yandan idrar klirens oranının (X idrar) AUC'ye karşı platoda elde edildiği eğimden klirens hesaplanabilir

(Kl = eğim). Klirens toplamdır: Organlarda (özellikle karaciğer ve böbrekte) olan klirens miktarının toplamıdır:

Kl = Kl_{böbrek} + Kl_{böbrek dışı}.

ve Kl_{böbrek} = dX_{idrar}/dt/Cp, ve Kl_{böbrek} = Kr X/Cp. Kr; böbrek için 1. derece klirens oran sabitidir.

Burada dX_{idrar}/ dt ile Cp karşı çizilirse elde edilen eğim (eğim) klirens eşittir:

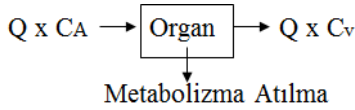
dX idrarda değişmemiş ilaç/ $dt = K_r \times X$

$Kl_{böbrek} = K_r \times X/C_p$ çünkü $X/C_p = V_d$, $Kl_{böbrek} = K_r \times V_d$

$Kl = K_r$ düzeyi. V_d ilişkisini kullanarak:

$$Klerans_{böbrek} = Kreatinin \times V_d \times \frac{Xu^{\infty} idrar}{\int_0^{\infty} C dt}$$

Klirens organlara olan kan akımı ile tespit edilir. Venöz konsantrasyon (C_v) her zaman arteriyel konsantrasyondan (C_A) az olur çünkü ilacın bir bölümü ya atılır ya da organ tarafından alınır. İlacın organa giriş oranı = $Q \times C_A$ 'dır (Q = kan akımı). Diğer yandan ilacın organı terk etme oranı = $Q \times C_v$ 'dir. Giriş ve çıkış arasındaki fark organ tarafından (çıkarma oranı; ER) klirens oranını gösterir:



$$\begin{aligned} \text{İlaç klirens oranı} &= Q C_A - Q C_v; \\ &= Q (C_A - C_v) \text{ veya} \\ &= K_{LH} \times C_A \\ \text{ve} &= K_{LH} \times C_A / Q L \times C_A \end{aligned}$$

$$ER = K_{LH} / (Q_H + K_{LH})$$

$$\text{Burada } ER = \frac{Q [C_A - C_v]}{Q \times C_A} = \frac{C_A - C_v}{C_A}$$

ER, organa giren (karaciğer) serbest ilaç miktarı (f_u) ve intrinsik klirensle bağlıdır (Klint):

$$ER = (f_u) \times (K_{LH}) / Q + (f_u) (K_{LH})$$

ER organa bağlı olarak 0 ile 1 arasında değişir. Eğer söz konusu organ drogu atmıyorsa ($C_v = C_A$)

ER = 0 olur. Ama eğer organ drogu büyük oranda atıyorsa $C_v = 0$ olur ve ER = 1.

Karaciğer klirensi :

$$K_{LH} = \frac{\text{Atılma oranı}}{C_A} = \frac{Q [C_A - C_v]}{C_A}$$

$$\text{ve } = Q_H \times ER \text{ (toplam organ klirensi)}$$

$$= Q_H (K_{LH} / (Q_H + K_{LH}))$$

ER, klirens oranı ile kan ilaç yoğunluğunu ilişkilendiren orantı sabiti olarak da görülebilir:

Tek doz 1. derece i.v. veriliş ve biyoyararlanım tam olduğunda; total sistemik $Kl = \text{Doz} / \text{AUC}$

Bu denklem tek dozdan sonra elde edilen total vücut klirensinin temelini oluşturur ve i.v. ve i.m. uygulama için geçerlidir. Biyoyararlanım (F) klirens oranından hesaplanabilir:

$$F = 1 - \text{klirens oranı}$$

Uzun süren sabit oranda i.v. infüzyondan sonra kararlı durumda da Kl hesaplanır:

$$Kl = K_o / C_{ss} \text{ ve}$$

$$\text{Dozlama oranı} = Kl. C_{ss}$$

Durumu kararlı olan hastalarda, klirens sabit kalır ve total klirens plazma yoğunluğuna bağlı olur. Bu durumda:

$$\frac{\text{Toplam atılma oranı}}{C_p} = \frac{\text{Atılma miktarı}}{AUC}$$

Klirens yarı ömür ile ters orantılı, dağılım hacmi ($V_{d\beta}$) ile doğru orantılıdır:

$$Kl = V_{d\beta} \times \beta, \quad \text{ve} = 0.693/t_{1/2}\beta \times Vd (\beta)$$

Dağılımı hızlı ve tek bölüm modeline dahil olan ilaçlar için $Kl = V \times k$ (k klirens sabiti).

Klirensı satüre olan ilaçlarda; total klirens = $V_m / (K_m + C_p)$.

K_m ; klirens oranı maksimumun yarısı olduğundaki plazma ilaç yoğunluğudur.

Hepatik Klirens: Karaciğerde Kl çeşitli modellere göre ele alınabilir:

1. *Homojen model:* Bu modelde karaciğer homojen bir ortam gibi sayılır. Hepatik klirens, kan akımı, intrinsik Kl ve serbest ilaç fraksiyonuna bağlıdır (karaciğere giren ve karaciğerden çıkan kanda aynı düzeyde):

$$Kl_H = D_{Sh} \times \frac{f_1 \cdot x (K_{int})}{D_{Sh} + f_1 \cdot x (K_{int})}$$

D_{Sh} ; Hepatik kan debisi. f_1 ; serbest fraksiyon. K_{int} ; intrinsik klirens,

$$= D_{Sh} \{ (1 - e^{-(f_e \cdot K_{int}) / D_{Sh}}) \}$$

İntrensek klirens yüksek ise: $Kl_H = D_{Sh}$; düşük ise $Kl_H = K_{int}$.

2. *Sinüzoidal model:* İlaç yoğunluğu üssel şekilde sinüzoidler arasında azalır.

3. *Dispersiyon model:* Yukarıdaki modellerde bazı durumlarda ve birbirine çok benzeyen diğer durumlarda çok farklı sonuçlar elde edilir. Karaciğer hastalığı ile ilgili kesin bir doz ayarlaması önerilmemiştir.

Ayrıca kinetik derecesine göre 1. ve 1.derece olmayan klirens olabilir

1. Tek kompartman/ birinci derece klirens:

$$\frac{dX}{dt} = k_{el} \cdot X = -k_{el} \cdot V \cdot C_p = -CL \cdot C_p$$

$$Klirens = K_{el} \times V_d$$

Önemli kinetik parametre olarak klirens ilaç doz hesaplamasında dikkate alınır:

Tek dozda

$$Klerans = \frac{S \times F \times Doz}{AUC} = \frac{0,693 \times V_d}{t_{1/2}}$$

Çoğul dozlamada:

$$Klerans = \frac{R_a}{C_p} = \frac{F \times Doz}{C_p \times \tau}$$

Klirens Doz-AUC den ölçülür

2. Birinci derece olmayan ilaç klirens: Michaelis-Menten kinetiğinden ölçülür:

$$Klirens = \frac{V_m}{(K_m + C_p)}$$

Fenitoin, salisilat ve teofilin gibi ilaçların klirensi doza bağımlıdır (non-linear kinetik): İlaç dozu ve düzeyi arttıkça klirensleri azalır ve yarı ömürleri uzar. Yüksek dozda fenitoinin $t_{1/2} = 72$ saat iken, plazma düzeyi azaldıkça $t_{1/2} = 20-30$ saate kadar azalır. Doz artışı C_{ss} ile orantılı değildir. Bu durumlarda metabolize edici sistem satüre olur veya metabolit ile negatif feed-back yoluyla inhibe olur.

Asetil salisilatın günlük %50 doz artışı plazma düzeyini %300 artırır. Salisilat klirensi plazma düzeyi ile ters ilişkidir: $11 \pm 16 \mu\text{g/mL}$ düzeyinde klirensi $0.88 \pm 0.16 \text{ mL/dak/kg}$ 'dır; $134-157 \mu\text{g/ml}$ 'de $0.20 \pm 0.01 \text{ mL/dak/kg}$; $254-312 \mu\text{g/ml}$ 'de $0.18 \pm 0.02 \text{ mL/dak/kg}$ olur.

Bazı ilaçlar, Propofol gibi ana atılma yeri karaciğer olsa da klirensi hepatik kan akımından çok fazladır. Bu durum ekstrahepatik klirensin de rol oynamasına bağlıdır. Ayrıca propofol yoğun akciğer ilk geçişine uğrar.

Renal klirens: Böbrek, karaciğerin yanı sıra, özellikle serbest ilaç fraksiyonu için diğer en önemli klirens organıdır. Böbrek nefronların dakikada $425-650 \text{ mL}$ plazma uğramaktadır. Ortalama 600 mL hesaba alındığında bu hacim günde $\sim 864 \text{ L}$ demektir. Bu hacimden günde $\sim 173 \text{ L}$ filtre olur. Ancak süzütüsünde $\sim 171-172 \text{ L}$ nefron tübülerinden geri emilir ve kalan günde $\sim 1-2 \text{ L}$ idrar olarak atılır. Bu nedenle idrarda bulunan ilacın süzülmesi-geri alınımı ilaç klirensinde önemli rol oynar. Glomerüler filtrasyon, tansiyon, moleküler ağırlık ve glomerulusun sağlıklı olup olmadığından etkilenir. Tübüler salgı en fazla proksimal tübülerde olur. İlaç yoğunluğu arttıkça, üst sınıra varıncaya dek (taşımaya maksimum), aktivitesi de artar. Ayrıca tübülde farklı substratları olan anyon ve katyon taşıyıcıları vardır. Anyon taşıyıcıları glisin, sülfat veya glukoronidleri taşırlar. Probenesid ile inhibe olurlar ve böylece penisilin gibi ilaçların klirensi engellenir. Katyon taşıyıcıları organik bazları taşırlar (pramipeksol, dofetilid), simetidin, trimetoprim, proklorperazin, megestrol ve ketokonazol gibi ilaçlarla inhibe olurlar. Böbreğe bağlı etkenlerin yanı sıra, ilaçlara özgün ilaçların çoğu büyük oranda metabolize olduktan sonra metabolit şeklinde atılırken, bazı ilaçlar $>50\%$ değişmeden atılır (Tablo 68).

$$\text{Böbrek ile atılma, ER} = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

Tablo 68. Yarısından fazlası değişmeden (f_e) atılan ilaçlar örneği

İlaç	f_e	İlaç	f_e
Orta terapötik indeksli			
Asiklovir ve benzeri	0.6-1	DMA heparin	0.7
Allopurinol	1	Metformin	1
Atenolol	1	Geniş terapötik indeksli	
Dabigatral	0.9	ADEİ	1
Sitigliptin	0.8	β -laktam antibiyotikler	0.7-1
Gabapentin ve pregabalin	1	Karbapenem	0.6-1
Morfin-6-glukoronid	1	Vankomisin	0.79

DMA: düşük moleküler ağırlıklı.

$$Kl_{\text{böbrek}} = Q \times E$$

Penisilin için $Kl_{b\ddot{b}b} = 680 \text{ ml/dak} \times 0.5 = 340 \text{ mL/dak}$.

Total $Kl = 340+36 (Kl_H) = 376$.

Böbrek hastasında eğer $Kl_{b\ddot{b}rek} = 1/2$ ise, total $Kl = 170+36 = 206 \text{ mL/dk}$ 'dır. Plazma klirensinin klirens üzerindeki etkisini göstermek için Kl ile 'plazma hacmi - V_d ' arasında bir oran oluşturulmalıdır: Eğer; $V_d = 10L$ ve $Kl = 1 \text{ L/dak}$ ise; vücuttaki ilacın $1/10$ 'u her dakikada bir atılır. Bu fraksiyon k olarak gösterilir ve fraksiyonel klirens sabiti olarak da tanımlanır: $k = Kl/V_d$.

Klirens oranı = $k \times$ vücuttaki miktar = $Kl \times C_p$; $Kl = 0.693 \cdot V_d/t_{1/2}$. Burada $t_{1/2}$ klirens lineer olarak bağımlı değildir. Kl ve V_d birbirine bağlıdır ve klirens kapasitesini ifade eder. Bu durum ilaca bağlı olarak da değişir: Fenobarbital enzim indükleyen bir ilaçtır. $t_{1/2}$ ve Kl azaldıkça $t_{1/2}$ uzar. Bazı ilaçların $t_{1/2}$ 'si V_d azaldıkça kısalır. Hastalık durumu da klirensi etkiler: Kalp yetmezliğinde V_d azalır ve aynı anda Kl de azalır, fakat C_{ss} artar (lidokain). Doz aşımı tedavisinde V_d büyük ise klirens diyaliz ile azalmaz (desmetilimipramin $V_d = 2000L$).

Proteine bağlanma oranı, ilacın klirens organı tarafından atılacak fraksiyonunu saptar. Bu oran özellikle bağlanma oranı yüksek olan ($> \%90$) ilaçlarda klinik açıdan önemlidir. Serbest fraksiyon atılır. Fakat ilacın diğer moleküllere olan afinitesi de klirensi etkiler. Böbrek tübülerinin anyonlara olan afinitesi bağlı olan ve olmayan fraksiyonu atar. Aynı durum karaciğerin propranololu nasıl attığı için de geçerlidir (proteine bağlanma oranı yüksektir). Çıkarma oranı düşük olan ilaçlarda yalnız serbest fraksiyon atılır.

Diğoksin, prokainamid, Li^+ , gentamisin, amikasin, tobramisin ve vankomisin gibi ilaçların klirensi önemli ölçüde böbrek yolu ile oluşur. Kl_{Kr} böbrek fonksiyonunun bir göstergesidir ve böbrek klirensi ile ilişkilidir. Serum ve idrar kreatinin klirensi (Kl_{Kr}), serum kreatinin düzeyi ölçümü ile saptanabilir:

$$Kl_{Kr} \text{ ml/dak} = \frac{(140 - \text{yaş-yıl olarak}) \times \text{Ağırlık (yağsız Kg)}}{72 \times \text{serum Kreatinin (mg/dL)}}$$

Kadınlar için bu değer, erkeklerin $\%85$ 'idir, dolayısıyla erkeklerdeki değer 0.85 ile çarpılarak, kadınlardaki değer elde edilir. Böbrek ile atılma konusunda diğer önemli konu hemodiyaliz söz konusu olduğu durumlardır; özellikle de küçük moleküller, moleküler ağırlıkları 500 Da 'dan küçük olan, proteine fazla bağlanmayanlar, dağılımları düşük ve su içinde iyice çözülenler ekstra-korporeal diyaliz ile kandan uzaklaştırılır.

Böbrekten olan üre ve ürik asit klirensi fizyolojik durumlarda önemli olduğu gibi sıcak atmosferde, su kaybında, ishal, gut ve kanser gibi hastalıklarda da önemlidir. Günde filtre olan 50 g üreden $25-40 \text{ g}$ idrar ile atılır. Üre tübülerden emildiği gibi salverilir de. Süzülen üreden $\%50$ 'si proksimal tübülerden emilir. Ayrıca toplayıcı kanalda üre su ile emilir. Üre Henle kıvrımının ince asandan kolundan salverilir. Bu nedenle kayda değer bir üre miktarı distal nefronlara erişir ve yüksek ozmolar üre gradyanı renal medula da sağlanır. Diğer yandan ürik asit glomerulusten tamamen filtre olur ve $\%80-90$ gibi yüksek oranda proksimal tübülerden emilir. Ayrıca proksimal tübülün S_2 segmentinden $\%20$ oranında salverilir. Antiürikozürük olan pirazinamid geri emilimi etkilemezken, salverilmeyi $\%90$ oranında inhibe eder. Üre-ürik asidin emiliminde çözünürlük derecesi çok önemlidir. Ürik asit çözülür değil,

fakat ürat ürenin çözülür şeklidir. Asidik ortamda ürik asid daha fazla olduğundan çözünürlüğü arttırmak için idrar pH'sı bazik kılınmalıdır. İdrar pH'sı 7 de çözünürlük oranı 200 mg üre/dL iken, pH 5.0'da bu değer 15 mg/dL gibi düşük düzeye düşer. Bu nedenle üre klirensini arttırmak için idrar pH'sı arttırılmalıdır (6.5-7.0). Bu amaçla sodyum bikarbonat kullanılabilir. Fakat sodyumun sorunlu olduğu durumlarda ve sodyum bikarbonatın kalsiyum fosfat taşına yol açabildiği durumlarda idrar alkalinizasyonu potasyum sitrat veya karbonat ile de yapılabilir. Klirens klirens oranı-konsantrasyondan ölçülür:

Klirens oranı vs. konsantrasyon:

$$CL = \frac{-\frac{dX}{dt}}{C_p}$$

Klirens oranı, konsantrasyon ve AUC'den ölçülür:

$$CL = \frac{\int \frac{dX}{dt} \cdot dt}{\int C_p \cdot dt} = \frac{Doz}{AUC}$$

KL_{Kr} 'e göre doz nomogramları geliştirilmesinde bile C_p 'nin yer alması gerekmektedir. $KL_{Kr}=0$ olan hastada ilaç klirensı sıfırdır. Normal böbrek fonksiyonu olan insanda ($KL_{Kr} = 100$ mL/dakika) klirens işlemi tam olarak yer alır (atılan fraksiyon 1 ve serum kreatinin yoğunluğu 0.7 mg/dL). Bazı ilaçların (propranolol, fenitoin, kinidin, haloperidol ve asetazolamid gibi) kan veya alyuvar/plazma konsantrasyon oranı ile serbest fraksiyon yüzdesi arasında lineer korelasyon vardır. Diğer ilaçlar için özel önlemler gerekmektedir: Gentamisin verildiğinde serum kreatinin ve hematokrit düzeyi ölçülmelidir ve doz yağsız ağırlığa göre hesaplanmalıdır (Tablo 69).

Tablo 69. Yüksek ve düşük çıkarması olan bir ilacın hepatik çıkarması üzerine olan etkisi.

	Kontrol		Hepatik çıkarmada %10 azalma	
	İlaç 1	İlaç 2	İlaç 1	İlaç 2
Hepatik çıkarma	0,1	0,9	0,09	0,81
F_h	0,9	0,1	0,91	0,19
100 mg dozun efektif miktarı	90 mg	10 mg	91 mg	19 mg
Efektif doz değişikliği	-	-	%1,1	%90

Hepatik çıkarma oranı 0,1-1,0 arası bir değer olup normal koşullarda her ilaç için sabittir.

F_h : karaciğere giren ve metabolizmaya uğramadan karaciğeri terk eden ilaç fraksiyonudur (0-10) ve $F_h=1-E$.

Bir ilacı %80'i karaciğerde metabolize edilirse $F_h=0.2$ olur. Hepatik işlev her hangi bir nedenden dolayı (ilaç-zehirlenme-hastalık, yaş) değiştiyse ilacın biyoyararlanımı ilaç E değerine göre değişir, özellikle yüksek E ve düşük biyoyararlanımı olan ilaçlarda önemlidir. Tablo 70'te görüldüğü gibi E'si düşük olan ilaçlarda %10'luk bir E değişiminin etkisi az olup dozun %1 oranında değiştirilmesi gerekirken, yüksek E'si ilaç durumunda %10 bir değişiklik dozun iki katına artırılmasını ve efektif doz değişiminin %90

gibi yüksek bir oranda artırılmasını gerektirecektir. f_u , Q ve intrinsik klirensin C_{ss} üzerindeki etkisi Tablo 70'te verilmiştir.

Tablo 70. Venöz denklik modeli (VEM): Q , f_u ve intrinsik klirens, klint değişikliklerinin serbest ve total C_{ss} ilaç yoğunluğu üzerindeki etkileri.

Bağımsız parametreler			Bağımlı parametreler	
Q	Fu	Klint	Css-total	Css serbest
Yüksek ilaçlar (yalnız i.v.)				
↑	↓	↔	↓	↔
↓	↑	↔	↑	↔
↔	↔	↑	↑	↔
↔	↔	↓	↓	↔
↔	↔	↔	↔	↑
↔	↔	↔	↔	↓
Düşük klirensli ilaçlar (i.v. p.o.)				
↑	↔	↔	↔	↔
↓	↔	↔	↔	↔
↔	↓	↑	↔	↔
↔	↑	↓	↔	↔
↔	↓	↔	↓	↑
↔	↑	↔	↑	↓

Q , F_u ve K_{int} değerleri, C_{ss} total ve serbest değerlerini etkilemektedir.

Kreatinin klirensi böbrek fonksiyonunun önemli bir göstergesi olarak ilaç klirens ölçümlerinde kullanılır. Kreatinin klirensi böbrek fonksiyonu ile değişir (Tablo 71).

Tablo 71. Stabil olmayan böbrek fonksiyonlu hastalarda serum kreatinin düzeyi (Sr_{kr}) değişikliği.

İyileşmekte olan böbrek fonksiyonu			Kötüleştirmekte olan böbrek fonksiyonu		
Tedavi öncesi*	Tedavi sonrasındaki Sr_{kr}		Tedavi öncesi*	Tedavi sonrasındaki Sr_{kr}	
Sr_{kr}	En yüksek Sr_{kr}	Sr_{kr}	Sr_{kr}	En yüksek Sr_{kr}	En düşük Sr_{kr}
dL					
24	1.7	1.2	1.5	1.5	2.5
24	4.2	1.6	2.7	2.7	3.7
20	2.1	0.6	1.2	1.2	9.8
12	1.2	0.8	1.5	1.3	2.8
4.5	4.1	2.5	1.0	1.0	4.7
4.1	3.5	1.6	0.7	0.9	1.9
2.0	1.6	1.0			
2.3	1.9	1.3			
2.8	2.8	0.8			
2.5	2.1	1.2			
1.3	1.2	0.6			

Sr_{kr} : Serum Kreatinin * : Gentamisin tedavisinden bir gün önce

Klirens aditif olsa da (atılma organlarından olan klirensin toplamı) genel uygulamada böbrekten olan klirens hesaplanır. Aslında klirensin temeli böbrek fizyolojisine benzer:

$$Kl_{b\ddot{o}b} = \frac{\text{Atılm oranı}}{C_p}$$

$$= \frac{\text{filtrat oranı} + \text{Salınım oranı} - \text{gerialınma oranı}}{C_p}$$

$$= \frac{\Delta U / \Delta t}{C_p}$$

Klirens oran sabitesi (Kn) serum kreatinin (Sr_{kr}) miktarı ile lineer olarak ilişkilidir

$K_v = 0.0024 (S_{r_{kr}}) + 0.01$ (kanamisin için hesaplanmış)

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_n}$$

$$\text{İ.V. infüzyonda: } C_{pn}(t') = RC_{P_{n-1}} x e^{-K_n x t'} + \frac{Dn/Tn}{K_n x Vd} x (1 - e^{-K_n x Tn}) x e^{-K_n.(t'-Tn)}$$

$$\text{İ.M. infüzyonda: } C_{pn}(t') = RC_{P_{n-1}} x e^{-K_n x t'} + \frac{Dn}{Vd} x \frac{Ka}{Ka - K_n} x (e^{-K_n x t'} - e^{-Ka x t'})$$

Kl_{kr} değerine göre yükleme dozu ve buna göre idame dozu araları değiştirilir. Gentamisin için Kl_{kr} (ml/dak) nomogramdan da ölçülebilir. Gentamisin serum düzeyi analiz günündeki Sr_{kr} eğer 3 gün önceki düzeye göre %25 değişiklik gösterirse hastanın böbrek fonksiyonunun stabil olmadığı varsayılır. Ölçülen ve beklenen düzeyin arasındaki ilişki: Ölçülen düzey = 0.96 x beklenen düzey + 0.45. Bu ölçümde hematokrit değeri de (Hct) etkilenir: Beklenen düzey- ölçülen düzey = 0.059 (Hct)- 1.87.

C_{pn}(t'); n sayılı dozu için ve t' zamandaki C_p (µg/ml; mg/L).

RC_p; n dozu verildiğinde, bir önceki dozdan elde edilen C_p

Kn; klirens sabitesi (st⁻¹); Ka; emilim oran sabitesi; Tn; infüzyon süresi (st); Dn; n dozu (mg); Vd; görülen dağılım hacmi (ideal vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edilir); t'; n dozun başlangıcından itibaren geçen süre (st).

Özet olarak: Organın (karaciğer) metabolize edici kapasitesi sisteme gelen ilaç miktarından çok yüksekse, klirens organın kan akımı değerine yaklaşır. Buna karşın, organın metabolize edici kapasitesi düşükse, klirens ilacın kandaki serbest fraksiyonu ve intrinsik klirensi ile orantılı olur. Diğer yandan ER'si yüksek olan ilacın klirensi kan akımı ile sınırlıdır, enzim indüksiyonu, KC hastalığı veya proteine bağlanma değişikliğine (hastalık veya diğer ilaçlar) bağlı olarak intrinsik klirens değişikliğinin klirens üzerindeki etkisi azdır. Diğer yandan, intrinsik klirens düşük ise (varfarin) intrinsik klirens değişikliği ve proteine bağlanma oranı ilaç klirensini ve dolayısıyla ER'sini büyük ölçüde etkiler. Fakat kan akımındaki değişikliğin etkisi azdır.

(E) değerine göre ilaçlar üç kategoriye ayrılır: düşük <0.3, orta 0.3-0.7, ve yüksek > 0.7. Klirens, organ kan akımı ve E oranına göre değişir. Tablo 72'de görüldüğü gibi E yüksek olduğunda klirens kan akımına göre değişir: yüksek akımda klirens yüksek ve düşük olduğunda klirens düşük olur. Fakat E düşük olanlarda klirens her zaman düşük olur (kan akımı artışı ile değişmez).

Tablo 72. İlaç klirensinin organ kan akımı ve E ile değişimi.

Çıkarma oranı (E)	Kan akımı (Q) L/saat	Klirens (L/saat)
Yüksek (0.7-1.0)	Düşük	Düşük
Düşük (<0.3)	Yüksek	Düşük
Yüksek (0.7-1.0)	Yüksek	Yüksek
Düşük (<0.3)	Düşük	Düşük

E değeri çok yüksek olan ilaçlara propranolol (0.9) ve montelukast (0.7); orta olanlara valsartan ve ketorolak (0.5), amlodipin, sildanafil ve lansoprazol (6); düşük olanlara ise gansiklovir (3) örnek verilebilir. Yüksek klirensin doza yansması propranolol durumunda açıklanabilir: propranololun klirensi çok yüksek olduğundan oral doz i.v. dozun 10-20 katı olarak verilir.

İlaçların nefronda yer alan süzülme, salıverilme ve geri alınmaları aşağıdaki örnekte açıklanmıştır.

Örnek: Penisilin G (pKa=2.8) zayıf asittir, primer olarak proksimal renal tübüler salınım ile atılır. Proteine bağlanma oranı %60. Cp= 3 µ g/mL, idrardan olan total klirensi=1200 µg/dak. Bir insanda İdrar pH=5.8 ve GFR=100 mL/dak olduğunda penisilin süzülmesi, salınan miktar, geri emilim ve renal klirensi aşağıdaki basamaklarla hesaplanabilir:

Serbest fraksiyon %40 olduğundan; serbest Cp= 0.4 × 3 µ g/mL = 1.2 µ g/mL.

Renal klirens:

1. Filtre edilen ilaç miktarı=100 mL/dak. × 1.2 µ g/mL = 120 µ g/dak
2. Salınan miktar: 1200 µ g/dak – 120 µ g/dak = 1080 µ g/dak. Buradan ilacın %90'nın klirensi tübüler salınım ile gerçekleştiği görülmektedir.
3. Geri-emilim: iyonize olmayan /iyonize olan oran=antilog pKa – pH:
Antilog 2.8 – 5.8 = antilog *3= 1:1000. İlacın büyük bir oranı idrarda iyonize olduğundan, geri emilim oranı <1 µ g/dak.
4. Klirens (ekskresyon)= süzülen 120 µ g/dak + salınan miktar 1080 µ g/dk –geri alınan 1 µ g/dak= ~ 1200 µg/dak.

Renal klirens= 1200 µg/dak ÷ total Cp 3 µ g/mL = 400 mL/dk, veya 24 L/saat

Kümülatif idrar ilaç klirensi: Belli aralıklarla toplanan idrar örneklerinde ilaç yoğunluğu ölçülür, Atılan miktar=konsantrasyon x hacim olarak hesaplanır. Zaman dilimlerinde hesaplanan bu miktarların toplamında toplam atılan miktar (U) ölçülür. U ve zaman ilişkisinden toplam ilaç miktarı Vd x Cp öngörülür:

$$\frac{dU}{dt} = -\frac{V \cdot Cp}{dt} = +kel \cdot V \cdot Cp = +CL \cdot Cp$$

İlaç değişmeden ve yalnız idrardan atıldıysa U değeri doz ve vücuttan atılan fraksiyon çarpımından elde edilir:

$$U = \text{Dose} \cdot [1 - e^{-kel \cdot t}]$$

Buradan zaman $\rightarrow \infty$ durumunda: $e^{-kel \cdot t}$ değeri 0 olur, dolayısıyla $U^\infty = \text{Doz} \cdot [1 - 0] = \text{Doz}$ olur.

İdrardan atılan ilaç miktarı ölçülebildiği gibi idrardan atılacak kalan miktarda (AKM) ölçülebilir:

Doz = Vücuttaki ilaç miktarı + idrardan atılan miktar,

$$\text{Doz} = V \cdot C_p + U = U^\infty$$

U^∞ , aslında atılan total miktar olarak da görülebilir ve böylece:

$$U^\infty - U = V \cdot C_p$$

$$\frac{dU}{dt} = kel \cdot (U^\infty - U)$$

Bu denklemin entegrasyonundan:

$$\ln(U^\infty - U) = \ln U^\infty - kel \cdot t$$

Alternatif olarak Doz = U^∞ olduğundan:

$$U = U^\infty \cdot [1 - e^{-kel \cdot t}]$$

$$U^\infty - U = U^\infty \cdot e^{-kel \cdot t}$$

$U^\infty - U$: idrardan atılacak vücutta kalan miktardır.

$U^\infty - U$ ile zaman ilişkisinden düz bir çizgi elde edilir ve çizginin eğimi = kel.

$$Kl_{b\u00f6brek} = \frac{C_u \times UFR}{C_p}$$

C_u : idrar ilaç yoğunluğu; UFR : idrar akış oranı; C_p : idrara toplama süresinin ortasındaki C_p .

Plazma proteinlerine bağlanma kaynakları özet olarak:

1. Fiziko-kimyasal nitelik ve konsantrasyon: Protein-endojen maddeler.
2. Serbest yağ asidi (200-500 $\mu\text{Eq/L}$): Diyabet, hipotiroidizm, açlıkta artar. Bunun sonucu proteinlere bağlanma azalır. Buna karşın lipid artışı (kolesterol, trigliserid) proteine bağlanmayı artırır (minoksilin). Proteine bağlanması yüksek olan ilaçların bağlanmasını değiştirir (salisilat, sülfat, fenilbutazon).

Hepatik ilaç klirensini etkileyen değişkenler: Proteine bağlanma oranı, karaciğer enzimleri, kan akımı ve intrinsik klirens gibi etkenler hepatic klirensi önemli ölçüde etkilemektedir. Klirens hepatic yolla olan ilaçlar (fenitoin, fenobarbital, teofilin, valproik asit, karbamazepin gibi) için hepatic klirens ' kl_H ' = karaciğere giren ilaç miktarı-karaciğerden çıkan ilaç miktarıdır.

$$\begin{aligned} \text{İlaç klirens oranı} &= Q \times C_{i\text{çeri}} - Q \times C_{dışarı} \\ &= Q \times (C_{i\text{çeri}} - C_{dışarı}) \text{ ve ünitesi mg/dk'dır.} \end{aligned}$$

Q; karaciğer kan akımı (1.5 L/dak.). C-içeri ve C-dışarı; sırasıyla karaciğere giren ve çıkan ilaç miktarıdır. Bu değeri karaciğere giren kandaki ilaç miktarına bölerek çıkarma oranı (/eksraksiyon- çıkarma- oranı = ER) elde edilir:

$$ER = \frac{Q [C_{içeri} - C_{dışarı}] - C_{içeri} - C_{dışarı}}{Q \times C_{içeri}}$$

ER venöz ve arteriyel kandaki konsantrasyon ile de hesaplanır. Klirens oranı 0- %100 (0-1) arasında değişir ve bu değer karaciğer metabolizmasının yeterlilik göstergesi olarak kabul edilir.

$$Kl_H = Q \times \text{Klirens oranı}$$

Proteine bağlanma göz önüne alınırsa: $ER = f_u \cdot Kl_{int}/Q + f_u \times Kl_{int}$. Burada f_u ; kandaki serbest ilaç fraksiyonu, Q; karaciğerde kan akımıdır. Kl_{int} ; teorik değer olan intrinsik klirens, proteine bağlanmayan ilacın karaciğer klirensini gösterir ve karaciğer enzimatik aktivitesinin göstergesidir.

Yüksek hepatik klirensi olan ilaçlarda hepatik klirens: Lidokain gibi hepatik klirensi yüksek olan ilaçlarda $ER > 0.7$ 'dir. Pratik amaçla f_u , kl_{int} ve Q değerlerinin C_{ss} -total ve C_{ss} -serbest üzerindeki etkilerini öngörmek için $ER = 1$ varsayılır. Bu durumda $Kl_H = Q$. Bu da klirensin ilacın giriş oranına bağlı olduğu anlamına gelir. İ.V. verilen ve ER'si yüksek olan ilaç için proteine bağlanma ve enzim indüksiyon/inhibisyonu gibi etkenlerin klirens üzerine etkisi yoktur, çünkü karaciğer ile ilaç klirensi o kadar yüksektir ki, proteine bağlanan ilaç bağlanma bölgesinden salıverilir ve metabolize edilir. Diğer yandan enzim indükleyici/inhibe edici ilaçların da birlikte verilmelerinin ilaç klirensi üzerine az bir etkisi vardır. Çünkü karaciğerin metabolik kapasitesi o kadar büyüktür ki enzim indüksiyon/inhibisyonuna bağlı küçük değişiklikler klinik olarak önemsiz kalır.

Proteine bağlanma yüksek klirensi olan ilaçların klirensini değiştirmese de total ilaç yoğunluğu ile terapötik ve toksik etkilerin arasındaki ilişkiyi değiştirebilir. Bilindiği gibi kandaki serbest ilaç farmakolojik olarak etkilidir; çünkü proteine bağlanan molekül farmakolojik olarak inaktiftir. Bağlanmanın yüksek olduğu durumlarda stearik olarak protein molekülü ilacın reseptöre bağlanma oranını azaltır. Diğer yandan proteine bağlanma, ilacın kandan etki bölgesine geçişini engeller. Dolayısıyla terapötik etki serbest ilaç yoğunluğu ile yakından ilgilidir.

Yüksek klirensli ilaç için, ilacın proteinden salıverilmesi veya protein reseptör bağlanma bölgelerine bağlanması serbest fraksiyonu sırasıyla artırır ve azaltır; fakat total konsantrasyon değişmez. Böylece total konsantrasyon/terapötik veya toksik etkileri arasındaki ilişkiyi değiştirir. Bu gibi f_u değişikliği total C_p 'ye bağlı terapötik alanın da değişimine neden olur. Proteine bağlanma, çıkarma oranını saptar. Eğer klirens yalnız serbest fraksiyonu içeriyorsa proteine bağlanma çıkarma oranını ve klirensi değiştirir. Bu etki ilacın proteine bağlanma/ çıkarma oranının üzerine olan afinitesine bağlıdır. İlacın renal tübülerde anyon taşıyıcı sisteme olan afinitesi yüksek ise, proteine bağlı olan ve olmayan fraksiyonu atılır (propranolol kandaki bağlı bölümü yüksek çıkarma oranı ile karaciğer tarafından alınır). Düşük çıkarma oranlı ilaçların yalnız serbest fraksiyonu atılır.

Düşük klirensli ilaçlarda ise klirens kan akımına bağlı değildir (i.v. veya pp verilen fenitoin, fenobarbital, valproik asit, karbamazepin, teofilin gibi). Tersine karaciğer enzim aktivitesine ve proteine bağlanma oranına bağlıdır. Klirens, K_{int} ve serbest ilaç fraksiyonuna bağlıdır.

$Kl_H = f_u \times K_{int}$. Fakat yüksek hepatik klirensi olan ilaçlarda (propranolol) Klirens = hepatik kan akımıdır.

Kl_H enzim indüksiyonu ile artar, enzim inhibisyonu ile azalır: f_u değişikliği çok önemlidir. Bu da total konsantrasyon-yanıt ilişkisi değişikliğinden kaynaklanır. Simetidin (mikrozomal inhibitör); diazepam, teofilin ve fenitoin klirensini azaltır ve bazı ilaçların yarı ömrünü artırır. Yüksek klirensli ilaçların klirensi plazma proteinlerine bağlanmadan bağımsızdır. Yüksek klirensli ve düşük klirensli (fenitoin, diazepam gibi) ilaçların yarı ömrü değişik şekilde proteine bağlanmadan etkilenir; çünkü yarı ömür hem Vd hem de Kl 'nin fonksiyonudur. Diazepam yarı ömrü böbrek yetmezliğinde 37 saat, sağlıklı insanlarda 92 saattir. Propranolol bağlanması %90'dan %95'e yükseldiğinde ($f_b = 0,05$) yarı ömrü 3.6 saatten 2.1 saate azalır. Vd ise 315 L'den 196 L'ye düşer. Dokuya bağlanma ise klirensi etkilemez, dağılımı etkiler; dokuya bağlanmanın azalması Vd ve $t_{1/2}$ 'yi azaltır.

Yüksek hepatik klirensli ilaçlarda f_u sabit olduğunda Q değişikliği total C_{ss} ve serbest C_{ss}'yi aynı şekilde (ters olarak) etkiler. f_u değişikliği C_{ss} serbest ile orantılıdır, fakat C_{ss} toplamı etkilemez. Enzim indüksiyonu/inhibisyonuna sekonder olan K_{int} değişikliği, C_{ss} total veya C_{ss} serbesti etkilemez.

Düşük hepatik klirensli ilaçlarda Q değişikliği total ve serbest C_{ss}'yi etkilemez, f_u ise total C_{ss}'yi değiştirir. Fakat serbest C_{ss}'yi etkilemez. f_u 'nun sabit kaldığı durumda K_{int}, total ve serbest C_{ss}'yi ters yönde değiştirir. f_u , total C_{ss}'yi değiştirdiğinden terapötik/toksik etkiyi önemli ölçüde değiştirir (yani terapötik alanı değiştirir).

$$Klerans = Q \times \frac{f_u \times K_{int}}{(Q + f_u \times K_{int})} = \frac{Q \times K_{int}^{Toplam}}{Q + K_{int}^{Toplam}}$$

ER aşağıdaki gibi olduğundan:

$$E_R = \frac{f_u \times K_{int}}{(Q + f_u \times K_{int})}$$

Klirens = E x Q.

Lidokain, propranolol ve morfin gibi kan akımı sınırlı ilaçlar: E çok yüksek olur ve E=Q.

Hepatik klirensi hepatik kan akımı veya K_{int} dayalı olup olmadığına göre ilaçlar iki kategoriye ayrılır:

1. Kan akımı ile sınırlı ilaçlar: aldosteron, propranolol, nortriptilin, morfin,

2. Kapasite sınırlı ilaçlar: K_{int} Kan akımından (karaciğere sunulan ilaç miktarı) etkilenmeyecek kadar küçüktür. 1. derece kinetiğe tabidir. Metabolizma kan akımından bağımsızdır. Fakat ilaç yoğunluğuna dayalıdır (serbest fraksiyon, iki grup içerir:

a. Yüksek (>%80)oranda proteine bağlananlar. Kl proteine bağlanma oranından etkilenir.

-Fenitoin, varfarin, kinidin, diazepam, digitoksin gibi.

b. Düşük oranda proteine bağlananlar. Klirens proteine bağlanma oranı değişikliğinden etkilenmez.

-Teofilin, amilobarbiton, kloramfenikol, parasetamol, antipirin gibi.

Klirens ile ilgili örnekler: İdrardan atılma oranı ve atılma için kalan ilaç miktar hesaplaması aşağıdaki tabloda verilmiştir:

1. Bir ilaçtan 500 mg i.v. verildikten sonra belli aralıklarla idrar örnekleri toplanmış ve idrardaki ilaç yoğunluğu her zaman dilimi sonrasında ölçülmüştür (1., 2., ve 3, sütündeki veriler (Tablo 73).

Tablo 73. İdrar ile atılan ilacın AKM ve diğer parametrelerin hesaplanması

Zaman (saat)	İdrar hacmi (ml)	Konsan-trasyon (mg/ml)	Atılan miktar ΔU (mg)	Kümülatif atılan miktar U (mg)	Orta nokta zaman t_{midpt} (saat)	Δt (Saat)	Atılma oranı $\Delta U/\Delta t$ (mg/saat)	AKM (mg)
0-0.5	30	3.43	103	103	0.25	0.5	206	397
0.5-1	35	2.34	82	185	0.75	0.5	164	315
1-2	60	1.95	117	302	1.5	1	117	198
2-4	140	0.85	119	421	3	2	59.5	79
4-8	224	0.30	67	488	6	4	16.8	12
8-12	250	0.04	10	498	10	4	2.5	2
12-24	800	0.0025	2	500	18	12	0.17	-
24- ∞	-	-	-	500				

AKM: idrardan atılacak kalan miktar.

- İkinci ve üçüncü sütunun çarpımı= ilgili zaman aralığındaki atılan miktar ΔU (sütün 4);
- Dördüncü sütündeki ΔU verilerin kümülasyonu, her zaman diliminin sonuna kadar olan kümülatif atılan miktarı verir, U (sütün 5). Beşinci sütündeki verilerin toplamı = toplam atılan miktar, U^∞ ;
- Atılma oranı , $\Delta U/\Delta t$, ΔU değerini zaman aralığı, Δt , uzunluğuna bölerek elde edilir;
- AKM= $U^\infty - U$ (5. sütündeki her tek değer).

2. Amikasin klirensi 1.3 mL/dakika/kg'dır (91 mL/dakika/70kg); %98 oranında idrarla atılır. Dolayısıyla 70 kg ağırlığında bir insanın 89 mL plazması, böbrek yoluyla bir dakika içinde amikasinden arındırılır.

3. Sefaleksinin klirensi 4,3 mL/dakika/kg düzeyindedir. 70 kg ağırlığında bir insanda total klirensı 301 mL/dk'dır. Bu ilacın %91'inin böbrek ile atıldığı göz önüne alınırsa bir dakika içinde 273 mL plazma hacmi böbrek ile sefaleksinden arındırılır.

4. Propranolol büyük oranda karaciğer ile metabolize olur ve klirensi büyük oranda burada yer alır. Propranolol klirensi 12 mL/dakika/kg ise 70 kg bir hastanın plazmasının bir dakikada 840 mL'si karaciğer ile propranolol'den arındırılır.

5. Labetalol gibi bazı ilaçlar büyük oranda alyuvarlarda (RBC) depolanır. $C_{RBC}/C_p = 1.8$. Bu nedenle klirensi karaciğere giren kan miktarından fazla olur (1750 mL/dakika).

$$\frac{Kl_p}{Kl_{kan}} = \frac{C_{kan}}{C_p} = \frac{1 + H(C_{RBC} - 1)}{C_p}$$

Bu durumda hematokrit (Hct) değeri 0.45 ve RBC/plazma oranı hesaba katıldığında Labetalol klirensi 1290 mL/dakika olarak hesaplanır.

İlaç klirensinde rolü olan diğer bir mekanizma P-gp.'dir. Bu proteinler kanser hücrelerinden ilaçları attıkları gibi sindirim sisteminden de bazı ilaçları atarlar ve böylece biyoyararlanımı azaltırlar. Bu nedenle P-gp azaltan veya artıran ilaçlar, P-gp ile atılan ilaçların kinetiğini değiştirir. Digoksin P-gp'ye bağlanır ve bu nedenle bağırsaktan atılır. Kinidin P-gp'yi azaltır ve digoksinin klirensini %45 oranında azaltır. Rifampin ise P-gp'yi artırır. Bu etki, oral digoksin plazma düzeyinin kinidin ile arttığının ve rifampin ile azaldığının mekanizmasını açıklığa çıkarmaktadır. Greylfurt çeşitli glikozid yapılı flavonoidler (narengin) ve furokumarinler içerir. Glikozidler, bağırsak florası ile aglikon ve şekere dönüşür. Aglikonlar elektron yüklü etken maddeler olup CYP3A gibi sitokromlara tersinmez bağlanır ve uzun süreli şekilde yıkar. Dört saat içinde %47 sini, 24 saat içinde de %30'nu inhibe etmesine devam eder. Greylfurt ayrıca mRNA translasyonunu inhibe eder, fakat DNA transkripsiyonunu etkilemez. CYP3A üzerinde bu etkiler bilinirken, P-gp ile ilgili çeşitli ve hatta çelişkili veriler vardır: etkisi yok, inhibe eder veya aktive eder gibi. Fakat P-gp ile ilintili olan eflüks proteini MRP2'yi inhibe eder. Greylfurt hepatik CYP aktivitesini etkilemez. Bu nedenle parenteral verilen ilaçlar ile etkileşmez. CYP3A ile metabolize olan ve aynı anda P-gp ile atılan ilaçların kinetiğini değiştirmez (vinblastin, digoksin, losartan gibi). Greylfurt digoksinin Cmax ve AUC değerlerini değiştirmez. Digoksin klirensi verapamil ile de %30 oranında azalır. Emilim, dağılım ve klirens gibi önemli kinetik parametrelerin ilişkisi ve hesaplanması Tablo 74'te verilmiştir.

Tablo 74. Bazı temel farmakokinetik parametreler ve ilişkileri.

İlişki	Parametreler
<i>Emilim</i>	Emilim oranı= Emilim oran sabiti x Emilim için kalan miktar Emilen miktar= Biyoyararlanım x Doz
<i>Dağılım</i>	Vücuttaki miktar = Dağılım hacmi x Plazma ilaç yoğunluğu Plazma serbest ilaç = Serbest fraksiyon x Plazma ilaç yoğunluğu
<i>Klirens</i>	Klirens oranı= Klirens x Plazma ilaç yoğunluğu Klirens oranı= Klirens oranı sabiti x Vücuttaki miktar Klirens oranı= $0.693/t_{1/2}$ x Vücuttaki miktar Böbrek klirens oranı= Böbrek klirensi x Plazma ilaç yoğunluğu Metabolizma oranı= Metabolik klirens x Plazma ilaç yoğunluğu

Renal klirensi etkileyen değişkenler diyaliz ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlama konusunda ele alınacaktır.

İlaçların etkileri, dinamik değişikliğin yanı sıra çeşitli kinetik değişiklikleri de gösterir. Bu değişiklikler genetik, yaş, ağırlık (kilo alma), cinsiyet, hastalık ve ilaç verilmiş saati gibi etkenlerden kaynaklanabilir. Bazı durumlarda farmakokinetik parametreler belirgindir ve doz ayarlaması gerektirir; çünkü normal oranda verilen dozlar sub-terapötik veya toksik etkilere yol açabilir.

I. Genetik-kalıtısal değişiklikler ve ilaç etkisi: Genetik polimorfizm; ayrı karaktere sahip olan bireylerin popülasyonun normal bireyleri olarak yan yana var olmalarından ortaya çıkan bir varyasyon tipidir. Bu özellikler ilaçların farmakolojik etkilerini ve metabolizmalarını etkiler. Bireyler normalin yanı sıra, hızlı ve yavaş metabolize edici olarak tanımlanır.

Genetik polimorfizm iki şekilde olur:

- a. Sürekli-kesintisiz varyans gösteren dağılım (multi genetik ve çevresel etkenlere bağlı).
- b. Kesik-süresiz tek alele bağlı. Zeka ve tansiyon gibi polijenik kontrol altında olan bazı ilaçların metabolizması anne ve baba parametreleri arasında bir değişiklik gösterir. Kalıtsal ve çevresel etkenlerin göreceli rolü bir değişkenin (örneğin ilaç yarı ömrü) kardeş (fraternal-dizigot) ve özdeş ikiz (monozigot) arasındaki farklardan hesaplanabilir. İlaç metabolize edici aktivitesindeki bozukluk genelde otozomal resesif (OR) kalıtsallık gösterir, fakat otozomal dominant (OD) da görülebilir (Tablo 75).

Genetik polimorfizmde yavaş ve hızlı metabolizma polimorfizmi ilaca göre klinik etki azaldığı ve toksik etkiler arttığı için önemlidir. Polimorfizmden sorumlu olan CYP450 izozimleri bilinmeye başlanmıştır. Buna göre hangi hastalarda hangi ilaçların metabolizmasının değişebileceği ve toksisiteye neden olacağı bilinebilmektedir ve böylece o ilacın verilmemesi ile toksisitenin önlenmesi mümkün olmuştur. Kardiyovasküler ve psikoaktif ilaçların çoğu CYP2D6 ile metabolize olur ve polimorfizm gösterir. Yavaş metabolize CYP2D6 enkainid, flekainid, metoprolol, perfenazin ve omeprazol gibi ilaçların metabolizma bozukluğu sonucu ters etkilerinin artmasından sorumlu tutulur. Diğer yandan hızlı metabolize edicilerde CYP2D6 fenotipi ile yüksek akciğer ve idrar kesesi kanseri arasında bir bağlantı olduğu kaydedilmiştir. Mefenitoin metabolizma değişikliğinde CYP2C19 mutasyonu S- mefenitoin 4'-stereo hidroksilasyon polimorfizmden sorumludur.

$$\text{Kalıtsallık (H)} = \frac{\text{Kardeş ikiz arasındaki varyans} - \text{özdeş ikiz arasındaki varyans}}{\text{Kardeş ikiz arasındaki varyans}}$$

H, 0 ile 1 arasında değişir. Bazı ilaçların metabolizması, özellikle proteine bağlanma oranı düşük olanlar, büyük oranda genetik kontrol altındadır. Antipirin, bishidroksikumarin, fenilbutazon, halotan, salisilat ve alkolün H değeri özdeş ikizlerde sırasıyla 0.98, 0.97, ve 0.99 kardeşlerde ise 0.47, 0.66 ve 0.38 olarak bulunmuştur. Diğer yandan bazı ilaçların metabolizmasının yanı sıra, plazma proteinine bağlanmaları ve klirensleri genetik kontrol altındadır (nortriptilin).

Tablo 75. Genetik polimorfizme bağlı ilaç metabolizma değişikliği

Metabolizma bozukluğu	Mekanizması	Kalıtım	%	İlaç
Akalazyza	RBC katalaz yok	OR	1	H ₂ O ₂
Hızlı asetilasyon	Karaciğer-NAT artar	OD	40	İNH, Hidralazin, Sülfonamidler, Fenelzin, Dapson, Prokainamid
Süksametoniyum Duyarlılık Direnç	Anormal PPKE Normal PKE artışı	OR O	1:2500 1:1000	Süksametoniyum
Fenasetin MetHb	Karaciğer arilasetamid deasetilaz eksikliği	OR	Ender	Fenasetin
Debrisokin OH	Anormal CYP450	OR	1-30	Debrisokin, Fenformin, Guanoksan, Fenasetin, Nortriptilin
Glukronidasyon	UDP-GT eksikliği	OD	-	Parasetamol
Fenitoin	Anormal CYP450	OD	-	Debrisokin metabolizmasına bağlı fenitoin
Dikumarol	=	-	-	Varfarin, Bishidroksikumarin
Etanol Duyarlılık artışı Klirens artışı	Yavaş Metabolizma Atipik AD	- O	- 4-20	Alkol Alkol
Amilobarbiton	UDP-GT eksikliği	OR	-	Amilobarbiton
G6PD, favizm	80 ayrı G6PD	X kromozom	-	Kinolinler, analjezikler
Steroid-glokom	-	OR	5	Glukokortikoidler
Varfarin direnci	Duyarsız: Vitamin K oksidasyon/ redüksiyon	OD	-	Varfarin
Hb-Zurich: hemolizi	Hb zincirindeki 63. histidin yerine arginin	OD	-	Sülfonamidler
Hb H: ilaç hemolizi	4 ̢ zincirli Hb	OR	-	G6PD gibi
Met Hb	redüktaz eksik.	OR	1:100	=
Malign hipertermi	SR Ca+ geri alınım bozukluğu.	OD	1:2000 0	Anestezikler (Halotan), Süksametoniyum
Feniltiyöüre ve Fenilkarbamidin tat alma kaybı	Tat alma reseptör bozukluğu	OR	1:3	N-C=S içerenler: Tiyöürasil
Akut porfiri	ALAS	OD	-	Barbitürat, Kloral, Klorokin, Alkol, Sülfü, Fenitoin, Griseofulvin

AD: Alkol dehidrojenaz; ALAS: aminolevulinik asit sentaz; G6PD: glukoz-6-fosfat dehidrojenaz. Karaciğer-NAT; karaciğer N-asetil transferaz. MetHb; methemoglobin. OD: otozomal dominant. OR: otozomal resesif.

Genetik bozukluğuna bağlı kinetik değişiklikler:

A. Asetilasyon (otozomal):

a. İzoniazid (INZ) gibi ilaçları bazı insanlar hızlı ve bazıları da yavaş şekilde metabolize eder. Bu kişilerde INZ 10 mg/kg verildiğinde bimodal bir kinetik çeşidi görülür.

a1. Homozigot E^aE^a 'de olduğu gibi heterozigot olan ve E^ae^a alel taşıyanlar da hızlı metabolize edicidirler. Hızlılarda aktif ilaç miktarı azalırken asetil hidrazin oluşumuna bağlı hepatit oluşur. Hızlı asetilasyona bağlı olarak daha az klinik etki, ama daha sık karaciğer nekrozu görülebilir. Bu durumda INZ asetil INZ'ye ve daha sonra asetil hidrazine dönüşür. Bu son ürün asetil (aktif) ve diasetil hidrazin olmak üzere iki (inaktif) moleküle dönüşür.

a2. e^ae^a homozigot'a bağlı, yavaş metabolize edenlerde ana bileşik, INZ'nin klinik etkisinin artmasının yanı sıra toksik etkileri de artar (nöropati).

b. Fenitoin yavaş asetilleyicilerde INZ ile birlikte verildiğinde toksisite oluşur. INZ fenitoinin metabolizmasını (hidroksilasyon) inhibe ederek, fenitoin kan düzeyini artırır. Antinükleer antikor (ANA) ve lupus eritematosus (LE) sendromu görülebilir.

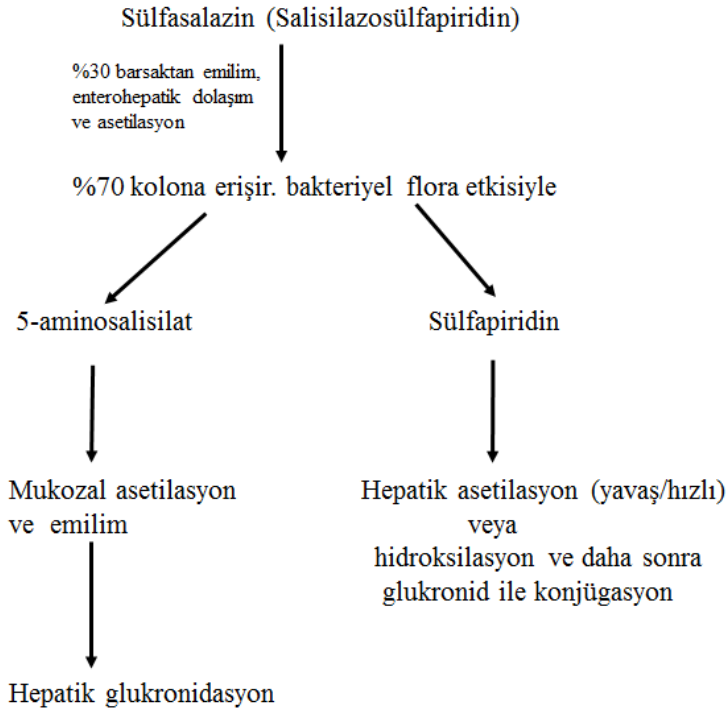
c. Prokainamid (PA) %50 ana bileşik değişmeden ve %20-40 arasında N-asetil PA (NAPA) olarak böbrek ile atılır. Yüksek NAPA/PA oranı (> 1.3) hızlı metabolizmayı gösterir ve daha yüksek doz verilmesini gerektirir. Bu oran yavaş asetilleyicilerde ise 0.5 değerindedir. Bu durumda daha düşük dozun verilmesi gerekir. 6 ay süreyle prokainamid alan hastaların %40'ında ve özellikle yavaş> hızlı metabolize edicilerde ANA oluşur. Daha yavaş metabolize edenlerde ise prokainamid-LE görülür.

d. Hidralazin yavaş metabolize edenlerde ve 200 mg /gün dozunun üzerinde alındığında anti-nükleer antikor oluşur. LE ve RA gibi durumlara neden olur.

e. MAOI'leri yavaş metabolize edenlerde fenelzin gibi MAOI'leri toksisiteye neden olur.

f. Sülfonamidler asetilasyon ve glukoronid konjügasyonu ile metabolize olur. Asetilasyon durumu hepatik metabolizmayı etkilemektedir. Sülfametazin ve sülfasalazin metaboliti olan sülfapiridin (Şekil 95) polimorfik asetilasyon gösterir.

Yavaş metabolizma oranı hemolize neden olur. Asetile edilmiş sülf inaktiftir ayrıca daha fazla proteine bağlanır, daha az suda çözünür ve böbrek klirensi (filtrasyon, yeniden emilim ve salınım) daha fazladır. Sülfadimidin gibi bazı sülf ilaçların metabolizması farmakogenetik değişim gösterir. Sülfadimidin yavaş asetilleyicilerde %10, hızlılarda ise %60-70 arasında asetile edilir. Sülfonamidler böbrekte filtre olduktan sonra yeniden emilim ve tübüler salınım gösterirler. İdrar pH'sı sülfonamidlerin ve metabolitlerinin klirensini etkilemektedir: Alkalinizasyon klirensi artırır, daha düşük PKa (5-7) tübüler yeniden emilimi azaltır. Gece idrar daha fazla asidik olduğundan klirens yavaşlar. Yavaş asetilleyicilerde sülfasalazin plazma yoğunluğu 54 $\mu\text{g/mL}$ ve fakat hızlı asetilleyicilerde 31 $\mu\text{g/mL}$ düzeyindedir.



Şekil 95. Sülfasalazin kinetiği

Sülfanilamid, PABA ve PASA gibi ilaçlar da asetilasyon ile metabolize olur fakat monomorfizm gösterirler: Birden fazla N-asetil transferaz vardır. Hepatik sülfametazin N-asetil transferaz aktivitesi (kandaki değil) İNH asetilasyon fenotipini yansıtır.

Dapson, aminoglutetimid, kafein ve klonazepam asetilasyonu polimorfizm gösterir. Diyabetik nöropatiklerde daha hızlı asetilasyon görülür. Hızlı asetilasyon bir detoksifikasyon mekanizması olarak kabul edilebilir. Boya sanayisinde çalışanlarda, aril aminlere maruz olanlar ve yavaş metabolize edicilerde mesane kanseri oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Dapson (DDS) → Monoasetildapson (MAD)

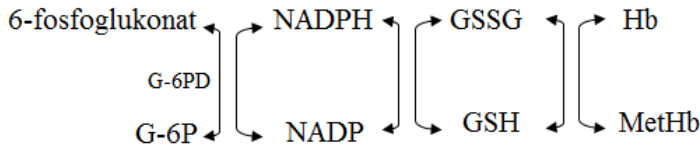
100 mg DDS verildikten 3 saat sonra 'metabolit/ana bileşim' oranı ölçülür. Eğer MAD/DDS oranı 0.14-0.28 (%50) arasında ise durum yavaş asetilasyonu gösterir. 0.42-1.06 (%44) hızlı metabolizmayı gösterir.

B. Hidroliz: Süksametyum normalde plazma psödokolinesteraz ile metabolize olur ve etkisi 6 dakika devam eder. Normalde metabolizma genotipi $E_1^u E_1^u$ (%94)'dir. Bu kişiler karaciğer hastalığı, yetersiz beslenme, soğuk ve genel anestezi durumlarında daha duyarlı olurlar. $E_1^a E_1^a$ homozigotu taşıyanlarda (1:2500) süksametyum etkisi uzar ve 1-2 saat sürer. $E_1^u E_1^a$ heterozigot taşıyanlar ise (%4) metabolizma değişikliği göstermezler. Psödokolinesteraz kesik dağılım gösterir. Eğer bütrikolin substrat olarak kullanılıyorsa, enzim inhibisyonu dibukain ile ölçülürse, 3 ayrı fenotip söz konusu olur: $E_1^u E_1^u$, $E_1^u E_1^a$, $E_1^a E_1^a$. Diğer yandan, eğer benzoilkolin substrat olarak ölçülüyorsa, 10^{-5} M dibukain normal

plazma psödokolinesteraz %80 oranında inhibe eder, fakat atipik kolinesteraz daha az etkilenir. Bu durumdaki dibukain inhibisyon yüzdesi dibukain sayısı olarak adlandırılır.

Florür, psödokolinesteraz aktivitesindeki polimorfizmi gösterir. Fakat buradaki kişiler dibukain direnci ile tanımlanan kişiler değildir. Burada başka bir enzim varyantı bulunmuştur. $E_1^a E_1^f$ heterozigotu $E_1^a E_1^a$ heterozigotuna göre orta derecede süksametyum duyarlılığı gösterir. Burada sessiz olan gen E_1^s alelidir ve E_1 bölgesinde bulunur. Bu fenotipte iki alt tip yer almaktadır: 1. tipte fonksiyonel enzim tamamen yoktur, 2. tipte ise normal enzimatik yoğunluğun %2'si vardır. Yüksek kolinesteraz aktivitesi (E_{cyn}) süksametyum direncine neden olur.

C. Methemoglobinemi: Nitrat, nitrit, klorat, sülfonamid, sülfon, nitrobenzin, nitrotoluen, anilin, fenasetin gibi ilaçlar hemoglobini methemoglobin'e (metHb) dönüştürür. G6PD eksikliği olanlarda metHb daha belirgin şekilde görülür (Şekil 96) ve indirgenmiş glutasyonu (GSH) oluşmaması hemolize neden olur.



Şekil 96. Glukoz-6-fosfat dehidrojenazın (G6PD) normal fonksiyon şeması.

Kalıtsal nedenlerle fenasetinin parasetamola dönüşmemesi sonucu oluşan hidroksi fenasetin ve hidroksi fenitidin, methemoglobinemiye neden olur. Bazı hemoglobin varyantları (HbM, HbH) taşıyanlarda okside edilmiş metHb aktif olan ve indirgenmiş Hb'ye dönüşmez ve bu nedenle metHb oluşur. NADH-metHb redüktaz eksikliğinde nitrat, klorat, dapson ve primakin metHb ve siyanoza neden olur.

Klinik önemi olan 15 ayrı G6PD eksikliği bilinmektedir. Bunlarda A ve B tipi olanlar özellikle de enzimin normal düzeyin %30 oranından daha az olması durumlarında hemolizi görülür. G6PD eksiliğinde bakla, hibiskus çiçeği ve çeşitli ilaçlar hemolize neden olur. Bu ilaçlara örnek olarak; analjezikler (asetil salisilat, fenasetin, asetanilid, antipirin, aminopirin), antimalarial ilaçlar (primakin, pamakin, pentakin, kuinakrin ve kinin), antibakteriyeller (sülfonamidler, sülfonlar, nitrofurantoin, kloramfenikol ve PAS), kinidin, probenesid, vitamin K ve naftalin verilebilir.

Debrisokinin alisiklik (aromatik olmayan hem alifatik hem de siklik olan bileşik) hidroksilasyon bozukluğu: En çok kalıtsal polimorfizm gösteren ilaçlara örnek olarak debrisokin ve mefenitoin gösterilebilir. Debrisokin hidroksilaz aktivite azalması, CYP2D6 genindeki mutasyonu yansıtır. Oksidasyon yetmezliği ölçümü için kullanılır; 10 mg debrisokin ağızdan verilir daha sonra metabolizma oranı hesaplanır:

Metabolizma oranı = Dozun %'si Debrisokin olarak / Dozun %'si 4-hidroksi debrisokin olarak.

Eğer bir hastada yukarıdaki oran 0.6-1.5 ise kuvvetli, 19.3-22.9 ise zayıf metabolize edici olarak tanımlanır. Bazı ilaçlar debrisokin hidroksilasyonuna bağlı bir polimorfizm gösterir. Yüksek veya düşük

metabolizma oranı olan ilaçlar klinik etkilerini azaltıp veya toksik/karsinojenik etkilerini artırarak ilaçların etkilerini değiştirir. Polimorfizm gösteren ilaçların (fenformin, nifedipin, mefenitoin, metoprolol, propranolol, timolol, dekstrometorfan, ve fenasetin) metabolizması ile debrisoekin oksidasyonu arasında oksidatif fenotip korelasyonu olduğu kaydedilmiştir.

Metabolizma oranı toksikolojide de büyük öneme sahiptir. Hızlı metabolize edicilerde aflatoksinin karsinojenik etkisi artar. Diğer yandan sigara içen ve hızlı metabolize edicilerde, akciğer kanser oranı yavaş metabolize edicilere göre 4-5 kat daha düşüktür.

Sülfoksidasyon polimorfizmi; otozomaldır ve tam olarak resesif değildir. Nitrojen oksidasyonuna analogdur. Fakat her iki işlem bağımsızdır. Kükürt içeren karbosistein fenotipik değişiklik gösterir. Bozuk sülfoksidasyon ile penisilaminde görülen ters reaksiyon arasında bir ilişki vardır.

Alkol dehidrojenaz (AD) polimorfizmi; AD oranı bazı kişilerde atipik olarak artış gösterir. Fakat alkol oksidasyon oranı bu kişilerde yüksek değildir.

Steroid-glokom; bazı insanlarda steroidler (%0.1 deksametazon) geçici (tersinir) olarak göz içi basıncını artırır. Steroidlere olan yanıtı göre genel olarak popülasyon 3 gruba ayrılır:

- a. 5 mmHg artışı,
- b. P^LP^L (%66),
- c. 5-15 mmHg, P^LP^H (%29),
- d. >15 mmHg, P^HP^H (%5).

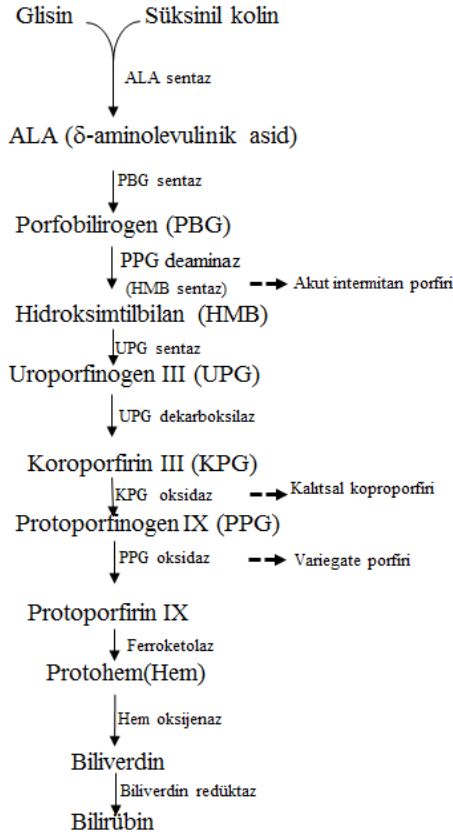
Steroidlere olan oküler basınç yanıtının polimorfik olması rağmen göz içi basınç kısmen de olsa polijenik kontrol altındadır. P^LP^L genotiplilere göre, P^LP^H genotipi olanlarda 18 kat, P^HP^H genotipi olanlarda ise 101 kat daha fazla glokom görülür.

Varfarin direnci: Vitamin K; faktör II, VII, IX ve X aktivasyonu için gereklidir. Bu işlemin sonucu vitamin K okside olur ve yeniden aktive olması gerekmektedir (redüktaz ile indirgenme). Varfarin redüktazı inhibe ederek etkisini gösterir. Varfarine karşı dirençli olan kişiler varfarine duyarlı olmayan redüktaza sahiptirler.

D. Malign hipertermi: Genel anesteziğin ender olan fakat öldürücü bir komplikasyonudur. Genelde halotan ve süksinilkolin bu duruma neden olur. Malign hipertermi; ateş, rijidite ve asidoz ile karakterizedir. Taşikardi, terleme, siyanoz ve solunum hızlanması da görülür. Hastalığın çeşitli tipleri vardır. En yaygın şekli (halotanın neden olduğu) Mendeliyen dominant olarak kalıtsallık gösterir. Genotip frekansı 1:20000 oranındadır. Hastalığı, çeşitli kas hastalıkları tetikleyebilir. Bunlara miyopati, miyotoni kongenita gibi durumlar örnek olarak gösterilir. Hastalığa maruz kalan kişilerde kreatinin fosfokinaz yüksek olur. Hasta olabilenlerde iskelet kasının kafeine in-vitro duyarlılığı artar ve kafein ile kuvvetli kasılma gösterir. Bu nitelik hastalığın olabilirliğinin öngörülmesinde kullanılır. Malign hipertermimin nedeni kalıtsal nedenlere bağlı olarak kas hücre zarında kalsiyumun hücre zarına bağlanmasının bozulmasıdır. Dolayısıyla kalsiyum, halotan ve kafein gibi ilaçlarla kolayca yerinden çıkarılır ve klinik belirtilere neden olur. Diğer yandan kalsiyumun kas fiberinden sarkoplazmik

retikulum geri alınımında bir bozukluk söz konusu olabilir. Sonuç olarak Ca^{+2} sürekli troponine bağlı kalır ve sözü edilen belirtilere neden olur.

Tiyöürasil, tiyokarbamid ve tiyopenton tatmama polimorfizmi: Tiyöürasil anti-tiroid ilaçtır. Bazı kişiler seyreltilmiş çözelti tadını alabilirken, diğerleri kristal şeklinde dil üzerine uygulandıktan sonra tadını alabilirler. Adenomatöz guatr hastalarının yüksek oranı tat almayanlardır. Toksik yaygın guatr durumunda tat alabilen hastaların oranı daha yüksektir. Akut intermitan porfiri, varyant porfiri ve kalıtsal koproporfiri gibi üç tipi vardır. Her üç tip, Hem sentezi yolağındaki bazı enzimlerin kalıtsal olarak eksikliğine bağlıdır. Bazı ilaçlar hastalığı artırır. Porfiride, özellikle varyant porfiri ve kalıtsal koproporfiri tiplerinde, deri lezyonları da görülür. Akut olmayan porfiriya kutanea tarda durumunda cilt lezyonu vardır fakat ilaçlar akut deri lezyonlarını artırmazlar. Alkol, estrogen, demir ve poliklorine olmuş aromatik bileşikler ile bu lezyonlar artar. Porfiri metabolizması ve porfiriye neden olan enzim eksiklikleri Şekil 97’de verilmiştir.



Şekil 97. Porfiri metabolizması. Porfiriye neden olan enzim eksiklikleri verilmiştir.

Akut porfiri: Porfirinin ölümcül olan akut belirtilerini (nörolojik, psikiyatrik, kardiyovasküler ve gastrointestinal) artıran ilaçların tümü idrarda 5-ALA ve porfobilinojeni artırır. Bu ilaçların tümü enzim indükleyici değildir; fakat hepsi hepatik 5-ALA sentaz düzeyini artırır ve bu nedenle de nörolojik, psikiyatrik, kardiyovasküler ve deri belirtilerini artırır. Bu ilaçlardan ALA sentezi artıran ilaçlar: Hipnosedatifler: Barbitürat, glutetimid, dikloralfenazon, meprobamat, klordiazepoksid.

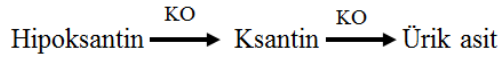
Antikonvülzanlar: Fenitoin, Etosüksemid; Oral hipoglisemikler: Sülfonilüre bileşikleri. Diğer ilaçlar: Alkol, östrojen, demir, griseofulvin, sülfonamidler, metildopa, imipramin, pentazosin, ergot, teofilin, rifampin, pirazinamid, kloramfenikol. Bu ilaçlardan, bir ilacın bazen tek dozu akut nöbetin şiddetini artırır, fakat bazen porfiri reaksiyonunu şiddetlendirmek için ilacın tekrar verilmesi gerekir.

İlaç duyarlılık artışı ile karakterize olan genetik bozukluklar:

A. Down sendromlu çocuklar atropin benzeri anti-kolinerjiklere aşırı derecede duyarlıdırlar.

B. Gut: Kalıtsal pürin metabolizma bozukluğu kaydedilmiştir. Aşağıdaki ilaçlarla kötüleşir.

1. Alkol: Metabolizma sonucu NADH, NAD⁺ 'den sentez olur, piruvatı laktata dönüştürür. Laktat da ürat klirensini engeller.
2. Tiyazid, etakrinik asit ve furosemid gibi diüretikler ürik asit klirensini bozarlar.
3. Allopurinol: ksantin oksidazı (XO) inhibe ederek ürik asit sentezini azaltır.



Allopurinol ksantin oksidazı (XO) inhibe ederek ürik asit oluşumunu inhibe eder. Allopurinol pürin total sentezini de inhibe eder. Fakat hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) etkisi az olan veya bozulan kişilerde allopurinol bu etkiyi oluşturmaz. Bu nedenle, bu kişilerde böbrekte ksantin taşı oluşumuna yol açar. Lesch-Nyhan sendromunda olduğu gibi, HGPRT aktivitesinin tamamen kayb olduğu durumlarda hiperürisemi ve bebeklerde koreoatetoz, spastisite, mental retardasyon ve kompulsif self-mutilasyon görülür.

C. Azotiyopürin ve 6-merkaptopürin gibi ilaçların vücutta etkili olmaları için aktive HGPRT gerekmektedir. HGPRT aktivitesi normal olmayan kişilerde bu ilaçların terapötik etkileri elde edilemez.

D. Gilbert hastalığı: Kalıtsal hepatik konjugasyon enzim (glukoronil transferaz) eksikliğinin neden olduğu kronik hiperbilirübinemidir. Kolesistografik ajanlar ve östrojen, bilirübin alınımını bozarak bu hastalıkta görülen sarılığın şiddetini artırır.

E. Transketolaz eksikliği: Tiaminin alınması azaldığında, kronik alkolizmde olduğu gibi, transketolaz aktivitesi azalır. Diğer yandan bazı kişilerde kalıtsal olarak transketolazın kofaktörü olan tiamin pirofosfata afinitesi azalır. İşte bu nedenle bazı kronik alkoliklerde *Wernicke-Korsakof Sendromu* görülürken, diğer alkoliklerde, malnütrisyonlu olsalar bile, bu sendrom görülmez.

II. Vücut Ağırlığı ve Kinetik:

İlaçların etkileri yağ oranı ve total ağırlığa göre değişebilir. Temelde doz vücut ağırlığına göre ayarlanır. Doz ile ağırlık arasında bir korelasyon saptanmıştır. Fakat ağırlık ile klirens arasında böyle bir bağ söz konusu değildir. Farmakolojide dozlar genelde standart ağırlık olan 70 kg'a göre hesaplanır (her 70 kg = bir vücut ağırlığı). Buna rağmen çok zayıf ve obezlerde ve çocuklarda dozlar $70 \pm \%50$ oranına varan bir varyasyon gösterir. Bu durum yağda çözünürlüğü düşük olan ilaçlarda dikkate alınmalıdır (digoksin gibi). Bu ilaçlar yağ dokusuna dağılmaz ve obez bir hasta için total ağırlığa göre hesaplanır. Doz aşımı

ve toksisiteye neden olabilir. Digoksin klirensi cinsiyet ve kreatinin klirensinden çok, yaş ve vücut ağırlığına bağlıdır. Klirens prematüre yenidoğan, miadında doğan çocuklardan daha azdır. Diğer yandan aminoglikozid ve vankomisin gibi yağda dağılımı az olan ilaçların yağ dokusundaki oranı normal dokunun %40 civarında olur. Gentamisin'in görel V_d 'si obezlerde 19 L, normal insanlarda ise 13 L'dir. Total vücut ağırlığına göre hesaplandığında V_d obezlerde 0.185 L/Kg, normalde ise 0.244 L/Kg'dır çünkü obezlerde ilaç yağsız dokulardan fazla obezliğe bağlı olarak artan boşluklara dağılır (%40). Bu ilaçların total dağılım hacimleri, normal hastalarda obezlere göre daha az olmasına karşın kilo başına düşen dağılım değeri daha yüksek olur (Tablo 76).

Tablo 76. Obez ve normal ağırlıklı hastalarda total dağılım hacmi farkı.

İlaç	Obez Hastalardaki V_d	Normal kilolu hastalardaki V_d
<i>Gentamisin</i>	19 L	13 L
<i>Amikazin</i>	26.1 L	18.2 L
<i>Vankomisin</i>	50 L	33 L

Obez olanlarda ideal ağırlığa göre verilen aminoglikozid dozu ile normal insanlara göre daha az doruk konsantrasyon elde edilir (mg/kg). Diğer yandan total ağırlığa göre verilen mg/kg dozlar yüksek doruk ilaç düzeyine yol açar. Aşırı obezlerde dağılım hacmine göre doz ayarlanması önerilmiştir.

Amikasin için: $V_d = 0.26$ [ideal ağırlık (70kg) + 0.38 (yağ kütlesi)]

Yağ kütlesi: Total ağırlık- ideal ağırlık. 150 kg ağırlığında olan bir erişkin hasta için:

$$\text{Yağ} = 150 - 70 = 80$$

$$V_d = 0.26 [70 + 0.38 \times 80] = 26.1 \text{ L}$$

0.26 L/kg faktörü normal ağırlıkta olanlardaki dağılımdır. 0.38; obezlerde artan vücut kitlesine olan amikasin dağılımıdır. 150 kg ağırlığında bir obez insanda dağılım 26.1 L; normalde ise dağılım 18.2 L'dir. Bu nedenle bu ilaçların obezlere verilen dozları normal hastalara göre %40 fazla olmalıdır (mg olarak veya mg/kg ideal ağırlık). İdeal ağırlığa göre hesaplanan vankomisin dağılımı obezlerde daha yüksek olmasına karşın, total ağırlığa göre hesaplanan dağılım obezlerde daha küçüktür. Bu sonuç vankomisin'in artan kilolara olan sınırlı dağılımına bağlıdır. Bazı ilaçlar için, obez ve normal ağırlıklı hastalardaki dağılım hacmi karşılaştırması Tablo 76'da verilmiştir. Vankomisin ile ilgili diğer önemli bir özellik, klirensinin obezlerde (188 mL/dak) normallerden iki kat yüksek olmasıdır (81mL/dak): Bu sonuç, obezlerde yüksek kreatinin klirensine eşlik eder (180 mL/dak obezlerde; normallerde ise 138 mL/dak). Obezlerde klirens artışı tüm aminoglikozidler için geçerlidir. Teofilin obezlerde tam olarak metabolize olur (aminoglikozidler, vankomisin, digoksinin tersine), V_d 'si yüksek olur çünkü teofilin yağda dağılır. Yükleme dozu total vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır. Diğer yandan, teofilin'in mutlak klirensi (mL/dak) obezlerde değişmez, fakat yarı ömrü artar (dağılım artışına bağlı). Dolayısıyla,

teofilin sürdürme dozu ideal ağırlığa göre hesaplanmalıdır (mg veya mg/kg). Buna göre obezlere normal ağırlıklı olanlara verilen aynı total teofilin günlük dozu verilir (mg veya mg/kg olarak), fakat daha az sıklıklarla verilmelidir (yarı ömür artışına bağlı).

İdeal vücut ağırlığı:

Erkeklerde = 50 kg ± 150 cm'nin üzerindeki veya altındaki her 2.5 cm için 1 kg (veya 5 fitten fazla her inç için 2.3 kg; fit =30.48 cm). Kadınlarda = 45 kg ± 150 cm'nin üzerindeki veya altındaki her 2.5 cm için 1 kg (veya 5 fitten fazla her inç için 2.3 kg). Yağsız ağırlığı ölçmek için yağ yüzdesi önceden ölçülmelidir: Vücuttaki yağ %'si; 90- 2(boy-inç- göbek-inç)

Net yağsız vücut ağırlığı = (100- yağ%) x ağırlık (kg). Yağsız ağırlığın yaş ve hematokrit ile olan ilişkisi Tablo 77'de verilmiştir.

Tablo 77. Yaş, yağsız ağırlık ve hematokrit parametrelerinin istatistiksel ilişkileri.

Yaş- yıl	KIKr (ml/dak)	Yağsız ağırlık- Kg	Hct- %
75-85	100-130	75-85	40-45
65-74	80-99	65-74	35-39
55-64	60-79	55-64	30-34
45-54	40-59	45-54	25-29
35-44	20-39	35-44	20-24
25-34	0-19		

Vücut yağ yüzdesi diğer yöntemlerle de ölçülebilir. Bunlardan bir tanesi karın ve uyluk deri büküm ölçümüdür:

$$\text{Yağ \%} = (4.95/\text{vücut yoğunluğu} - 4.42) \times 100$$

$$\text{Erkek vücut yoğunluğu} = \begin{cases} 1.1093800 - 0.0008267 (\text{karın, göğüs ve uyluk deri büküm toplamı}) \\ + 0.0000016 (\text{karın, göğüs ve bu deri büküm toplamı})^2 \\ - 0.0002574 (\text{Yaş}) \end{cases}$$

$$\text{Kadınlarda vücut yoğunluğu} = \begin{cases} 1,089733 - 0,0009245 (\text{triseps, karın, suprailyak deri büküm toplamı}) \\ + 0.0000025 (\text{triseps, karın ve suprailyak deri büküm toplamı})^2 \\ - 0.0000979 (\text{yaş}) \end{cases}$$

Buna göre yağsız vücut ağırlığı aşağıdaki denklemlere göre yapılabilir:

$$\text{Yağsız vücut ağırlığı (erkek)} = 50 \text{ kg} + 2.3 \times (5 \text{ ayak üzerindeki boy, inç})$$

$$\text{Yağsız vücut ağırlığı (Kadın)} = 45 \text{ kg} + 2.3 \times (5 \text{ ayak üzerindeki boy, inç})$$

Yağsız ağırlıktan vücut yüzey alanı (YA) aşağıdaki gibi ölçülür:

$$\text{Erkek YA} = (\text{Yağsız ağırlık, kg})^{0.425} \times (\text{Boy, cm})^{0.725} \times 0.007184$$

Kadınlarda bu elde edilen değer 0.85 ile çarpılır.

III. Yaşa bağlı kinetik değişiklikler:

Yenidoğan, bebek ve çocuklarda doz hesaplaması: Yaş tanımını Tablo 78'de verilmiştir. Bu yaş gruplarında olan hastalar küçük erişkin olarak görülmemelidir; çünkü hızlı gelişim ve metabolik aktivite söz konusudur. Yenidoğanlarda yaş ve kilo, yüzey alanın tersine, gelişimsel değerlerin tahmini tam olarak kolay değildir.

Tablo 78. Yaş tanımı.

Kategori	Yaş
Prematüre	<38 hafta
Yenidoğan	Doğum- 30 gün
Bebek	1- 24 ay
Küçük çocuk (okul öncesi)	1- 5 yıl
Büyük çocuk (okul çağı)	6 -12 yıl
Ergenlik- gençlik	13-18 (12-20) yıl
Yetişkin	21-65 yıl
Yaşlı	> 65 yıl

Çocuklar genelde mg/kg olarak dozu erişkinlerden daha fazla tolere ederler. Örneğin gentamisin dozu 3 aylık (6 kg) çocuklarda erişkinin iki katıdır, beş yaşındaki (20 kg) çocuklarda ise 1,5 katıdır. >10 yaşındaki çocuklarda total vücut sıvısı (TVS) ve ekstraselüler sıvı (ESS) oranı daha yüksektir: TVS ve ESS çocuklarda vücudun %78 ve %45'ini, erişkinlerde ise %60 ve %20'sini oluşturur. Buna göre yenidoğanda proteine bağlanmayan bir ilaç aynı dozda verilirse, ilacın kan düzeyi erişkinin yarısı, iki yaşındaki bir çocukta ise erişkinin %70'i olur. Yaşa bağlı vücut sıvısı değişikliği Tablo 79'da verilmiştir.

Tablo 79. Yaşa bağlı vücut komponent değişikliği.

Yaş	Kilo (kg)	Mineral (%)	Yağ (%)	Protein (%)	Su (%)
Prematüre	2	2	6	12	80
Miadında	3.5	3.2	13.4	13.4	70
Bir yıl	10	3	22.4	13.4	61.2
On yıl	31	4.2	13.7	17.3	64.8
On beş yıl	60	4.3	13	18.1	64.6
Erişkin	70	5.5	18	16.5	60
İleri yaş	65	4	30	12	54

Yenidoğanlarda albümin ve total protein yoğunluğu düşüktür, 10-12 ay sonra erişkin düzeyine yaklaşır.

Düşük bağlanma düzeyi proteinlerde yapısal özellik ile birlikte yenidoğanlarda yüksek düzeyde dolaşımda bulunan bilirübin ve serbest yağ asitleri gibi kompetitif endojenlerden de kaynaklanabilir. Bu durumun sonucu serbest ilaç fraksiyonu artar ve buna bağlı farmakolojik/ toksikolojik etkiler de artar. Diğer yandan ilaç dağılımını önemli derecede etkileyen hücre içi/dışı su oranında önemli değişiklikler gösterir (Tablo 80).

Tablo 80. Yaşa göre vücut sıvısı yüzdesi.

Yaş (ağırlık kg)	Total vücut sıvısı%	Hücre içi sıvı%*	Hücre dışı sıvı %*
>3 ay fetüs	92	27	73
Prematüre (1,5)	83	40	60
Bebek (3,5)	75	44	56
5 ay (7)	60	50	50
1 yıl (10)	59	60	40
Ergenlik**	60	60	40
Yetişkinlik (18-21 yıl)	60	60	40

*: Total vücut sıvısının yüzdesi. **Kızlarda 10/11-15-17 yıl, erkeklerde 11/12-16-17.

Pediyatri, doğumdan erişkinlik gençlik çağına kadar uzanan süre ile ilgilidir. Bu çağ birçok farmakokinetik özelliklere sahiptir. İyi bir farmakolojik etkiyi elde etmek ve toksik etkileri azaltmak için bu parametreler dikkate alınmalıdır:

1. Emilim değişikliği: sindirim sisteminin gelişmemiş olması emilimi genelde eksik kılar. Bağırsak uzunluğu 20 haftalık fetüslerde 125 cm ve 30 haftada 200 cm uzunluğuna erişir. Miadında doğanlarda 275 cm uzunluğuna gelir. Yenidoğan/ bebek için yeterli olsa da doğumdan sonra uzamaya devam eder: bir yaşında 380 cm, 5 yaşında 450 cm, 10 yaşında 500 cm ve 20 yaşında 575 cm uzunluğa gelir.

Alfa amilaz ve pankreatik enzimler doğumda 4 ay sonraya kadar yeterince gelişmemiştir. Gastrik salgısı ve hacmi azdır (pH>4). Gastrik aside duyarlı penisilin emilimi artarken fenobarbital gibi ilaçların iyonizasyon artışına bağlı emilimi azalır. Yenidoğanlarda ilk ay içinde oluşan fizyolojik değişikliklerden bir tanesi gastrik pH'da görülür. Doğumdan sonra gastrik mukoza gelişmeye başlar. Gastrik pH doğumda 6-8'dir, birkaç saat (24 saat) içinde azalmaya başlar (2 civarına kadar azalır); fakat tekrar on (10) gün sonra nötr düzeyine yükselir (doğumdan birkaç gün sonraki aklorhidri'ye bağlı olarak). Gastrik asit azalmaya başlar, düzeyi 1-3 yıl sonra yetişkin düzeyine erişebilir (pH=2-3; Kg başına salgılanan miktar erişkin düzeyinde olur). Bu nedenle gastrik boşalma yavaş olur ve asidik olan ilaçların emilimi azdır. Yenidoğanlarda, gastrik boşalma süresi uzundur (8 saat). 6 ay sonra erişkin düzeye erişir. Bu aşamada bağırsak florası da gelişir. Aklorhidri'ye bağlı olarak yenidoğanlarda emilim yüksektir. Ağızdan verilen ampisilin emilim oranı yenidoğanlarda %60 ve erişkinlerde %30'dur. Yenidoğanlarda kullanılan ve emilimi yüksek olan diğer ilaçlar; digoksin, sülfonamidler, diazepam ve trimetoprimdir.

Büyük çocuklarda emilim erişkinlerdeki gibidir; fakat imipramin, klonazepam, valproat ve fenobarbiton gibi bazı ilaçların emiliminin erişkinlerden daha fazla olduğu görülmüştür.

Gastrik hidrolitik enzimler 6 ay sonra gelişir. Bu nedenle preparatların yapısı ilacın parçalanması ve emilimini etkiler. Kloramfenikol palmitat emilimi azdır. Aynı nedenlere bağlı olarak, fenitoinin emilimi yetersizdir. Bu durum doz artışını (15-20mg/kg/gün) gerektirmektedir. İlaç verilmiş yollarından yenidoğanlarda rektal yoldan emilim yeterli oranda sağlanır. Rektal supozituar verildiğinde iyi bir terapötik etki elde edilir. Bu yolla verilen; asetil salisilat, asetaminofen, proklorperazin, prometazin ve gliserin örnek olarak gösterilebilir. Genel olarak; ampisilin, eritromisin ve amoksisilin gibi aside duyarlı ilaçların emilimi yenidoğan ve bebeklerde erişkinlerden daha iyidir. Fenitoin ve fenobarbital gibi organik asitlerin emilimi azdır. Fenitoinin biyoyararlanımı erişkinlerde tam iken, yenidoğan ve dört (4) aylık bebeklerde %75 civarındadır. Buna karşı, bazik ilaçların emilimi erişkinlerden daha iyidir.

Erişkinlerde gastrik boşalma bifaziktir: birincisi hızlı (1020 dak), ikincisi ise üssel ve yavaştır. Bebeklerde ise bu durum monofazik, lineer ve yavaştır. Antral kasılma birinci haftada artsa da gastrik boşalma 6-8 ay sonra erişkin düzeyine gelir. Bağırsak hareketleri yenidoğanlarda önce yavaştır, daha sonra büyüyen bebeklerde hızlanır (salınımı uzatılmış ilaçların (teofilin) emilimi tam olmaz). Aktif ve pasif emilim işlevleri doğumdan 4 ay sonra gelişir. Ayrıca beslenme, varsa verilen diğer ilaçlar, yatar pozisyon gastrik nöromusküler kavşağın iyice gelişmemesi emilimi etkileyen diğer etkenlerdir. Asetaminofen gibi emilimi gastrik boşalmaya dayanan ilaçların emilimi normal erişkin düzeyine 6-8 ay sonra ulaşır. Diğer yandan doğum sırasında yenidoğanlara anne tarafından geçen gastrin ve glukagon emilimi yavaşlatırlar. Genel olarak yenidoğanlarda, çocuklara göre, emilim yavaştır ve buna bağlı maksimum Cp elde etme süresi uzundur. Yenidoğan ve bebeklerde emilimi değiştiren diğer etkenler (Tablo 81).

Tablo 81. Yenidoğan ve bebeklerde ilaç emilimini değiştiren etmenler.

Etmen	Doğumda	1 gün-1 ay	1 ay-2 yıl*	Erişkine göre	Kinetik çıkarım	İlaç örneği
Sindirim Sistemi						
Mide pH geçiş süresi	1-3 Uzun	>5 Uzun	Erişkin gibi Azalır	Yüksek Uzun	BY** Geç emilim	Fenitoin, Penisilin G, Fenobarbital, Digoksin, sülfonamidler
Bağırsak CYP3A4 GST Geçiş süresi İlaç taşıma Yüzey alan Flora Rektal emilim	Gelişmemiş Gelişmiş Kısa Gelişmemiş Az Gelişmemiş Çok iyi	Gelişmemiş Artar Kısa Gelişmemiş Gelişmemiş Çok iyi	Başlar Artar Artmış Gelişmiş Artmış Gelişmiş Erişkin gibi	Az Yüksek Kısa Az Düşük Az gelişmiş	BY artar BY düşer BY düşer BY düşer BY artar BY artar	Midazolam Busulfan Gabapentin
Epidermal hidrasyon	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	BY artar	Steroidler
Kas içi kan akımı	Az	Az	Değişik	Değişik	Değişik	

*pH, yüzey alanı ve rektal emilim erişkin düzeyinde, diğer parametreler artmış veya gelişmektedir.

** Yüksek pH, zayıf asidik ilaçların (fenitoin, fenobarbital, gansiklovir) emilimini azaltır; fakat bazik ilaçlarınkini (penisilin, ampisilin, nafsilin) artırır. Uzun mide boşalma süresi, bağırsak küçük yüzey alanı ve hızlı geçiş emilimi azaltırken biyoyararlanımı (BY) düşürür. GST: Glutasyon.

Safra ve pankreas salgılarının gelişmemesi lipofilik ilaçların ve yağda çözülen vitaminlerin (D ve E) emilimini azaltır. Ayrıca, bağırsak mukozasının gelişmemesi, düşük bağırsak motilitesi ve proteolitik enzimatik aktivite, azalmış IgA salgısı ve lenfosit B, yüksek bağırsak permeabilitesi nedeniyle protein, karbonhidrat, toksin ve bakteri/virüs emilimi yüksek olur. Taşıyıcıların sentezinin yetersiz kalmasından dolayı bunlar ile olan emilimde az olur.

Gabapentin L-amino asit ile taşındığı için ve bu taşıyıcının yetersizliğinde gabapentin emilimi az olur. Buna karşı, gabapentin böbreklerden atılır. Böbrek klirensi 1-2 yıl içinde gelişir. Bu etken gabapentinin (proteine bağlanması düşüktür) klirensinin ve biyoyararlanımının düşük olmasına neden olur. Bağırsak mikroflorasının ilaç metabolizmasında rolü vardır (hidrolizis, indirgenme). Fetal süreçte sindirim sistemi steril iken mikroflora doğumdan sonra 4-8 saat içinde gelişir. İki yıl içinde de digoksini metabolize eden bakteri (kolonik anerobik Eubacterium lantum) izole edilmiştir. Ancak mikroflora beslenmeden (emzirmede laktobasili, yapay besinlerde ise klostridyumdur) de etkilenir.

Neonatal 2-3 haftaya kadar kas dokusu gelişmemiştir ve yüksek oranda su içerir. Bu nedenle, yenidoğanlarda i.m. verilmiş yolu tercih edilmemelidir (ampisilin ve aminoglikozidler hariç). Yenidoğanlarda parenteral yol hastanede, aşılanmada ve insülin injeksiyonunda uygulanır. Kaslar az gelişmiş olduğundan kan akımı düşüktür. Uygulama kol ve kalçaya değil uyluğun dış yüzüne yapılmalıdır. İlaç dozları verilirken anne ve baba doz ve dozlar arası süreye önem vermelidirler.

Rektal bölgede küçük yüzey alana karşın damarlanma iyidir. pH alkalindir (erişkinlerde nötr). Bu etkenlerle birlikte sıcaklık derecesi rektal emilimi erişkinlere göre farklı kılmaktadır.

Ciltten emilimde genelde daha duyarlı, ince stratum korneum, yüksek hidrasyon ve yüksek yüzey alanı/kilo oranına bağlı olarak özellikle kasık ve yüz bölgelerinde yüksektir. İnflamasyon ve cildin örtülmesi emilimi artırır. Deriden emilim yaş ilerledikçe azalır: Fetüs (30 hafta) ve yenidoğanlarda emilim sırasıyla erişkinden 100-1000 ve 3-4 kat daha fazladır. Prematürelde, deri geçirgenliği iki hafta sonra zamanında doğanların düzeyine gelir. Üç (3) aylık bebeklerde teofilin ile yapılan apne tedavisinde deriden uygulama ile yeterince plazma yoğunluğu elde edilir. Ancak lidokain ve kortikosteroidlerin uygulamasında 8-12 aylık bebeklerde zehirlenme görülmüştür.

İntranazal yolla emilimde küçük bir alan olması ve hidrofilik ilaçlar için emilim yetersizliğinden dolayı erişkinlerdeki gibi fazla avantaj sağlamaz. Ancak midazolam, fentanil, butorfanol, ketamin, sufentanil, kortikosteroid, antihistaminikler, sumatriptan ve dezmpressin gibi ilaçlar denemiştir. Fentanil (1,4 µ/kg) oral morfin ile karşılaştırıldığında benzer analjezik etki fakat intranazal fentanil ile karşılaştırıldığında daha hızlı bir etki elde edildiği görülmüştür.

2. Dağılım değişikliği: Yenidoğan ve bebeklerde yağ oranı %10-15, sıvı oranı ise vücudun %80-90'ını oluşturur. Bu oran erişkinlerde %55-60 oranına düşer. Yetişkinin tersine, vücut sıvısının %56'sı ekstraselüler, %44'ü hücre içi sıvıdan oluşur (Tablo 44). Peditride hidrofilik ilaçların (amikasin, vankomisin, parasetamol gibi) dağılımı yüksek olur; fakat lipofiliklerin (propofol, tiyopental gibi) düşük

olur. Gentamisinin Vd'si yenidoğan ve bebeklerde 0,5-1,2 L/Kg, erişkinlerde ise 0,2-0,3 L/Kg'dir. Bununla birlikte yenidoğanlarda plazma protein bağlanması düşük olur. Ayrıca yüksek olan bilirübin, ilaçları bağlandıkları proteinden kaydırır. Bu nedenle çoğu ilaçların Vd'si yenidoğanlarda ve bebeklerde erişkinden daha yüksektir. Örneğin teofilinin Vd'si yenidoğanlarda 1L/kg, 6 yaşındaki çocuklarda 0.48L/kg olarak tespit edilmiştir. Digoksinin Vd'si yenidoğanlarda erişkinden az olacak şekilde fazla iken, bebeklerde 3 kat daha yüksektir. Fakat etosüksimid ve klindamisin için bunun tersi tespit edilmiştir. Yenidoğanlarda bazı ilaçların proteine bağlanma oranı düşüktür fakat bu 3 aydan sonra normal erişkin düzeyine erişir (imipramin, fenilbutazon ve sulfonamidler). Diğer yandan yenidoğanlarda albümin düzeyi erişkin düzeyine yakın olmasına rağmen total plazma protein düzeyi düşüktür. Bunun kinetik sonucu olarak ilaçların serbest fraksiyonu artar. Klirensin artması ve $t_{1/2}$ 'nin kısalması beklenir. Fakat yenidoğanlarda diğer etkenlere bağlı olarak (yüksek dağılım, metabolizmanın gelişmemesi) bazı ilaçların klirensi fazla değişiklik göstermezken $t_{1/2}$ uzar (Tablo 82).

Tablo 82. Yaşa göre kinetik değişiklikler.

	Klirens	$t_{1/2}$	Vd
Yenidoğan: 2-3 gün	±	+++	+++
Bebek: 1-12 ay	+++	+	++
Çocuk: 4-9 yıl	+++	+	+
Erişkin: 16-37 yıl	++	+	+
Yaşlı: 65 yıl üzeri	+	++	+

+: gelişme derecesi; ±: az gelişmiş.

Proteinlere bağlanma: İlaç bağlayıcı plazma proteinleri genelde azdır ve bir yıl sonra erişkin düzeyine yaklaşır. Bu nedenle ilaçların serbest fraksiyonu erişkinlerden daha yüksektir. Fenitoinin total serum düzeyi 10 mg/L'dir. Proteine bağlanma oranı erişkinlerde %90'dır ve serbest ilaç yoğunluğu 1 mg/L'dir. Yenidoğanlarda ise bu oran %70'e düşer ve serbest ilaç miktarı 3 mg/L düzeyine yükselir ve toksisiteye neden olabilir. Fentanilin serbest fraksiyonu yenidoğan, bebek, çocuk/erişkinlerde sırasıyla %20, %12 ve %8 dir.

Protein düzeyinden başka diğer başka etkenler de proteine bağlanmayı değiştirir:

- Düşük ilaç bağlanma kapasitesi olan fetal albümin,
- Proteinlerdeki bağlanma bölgeleri için ilaçlarla yarışan diğer maddelerin var olması; bilirübin, esterifiye olmayan serbest yağ asitleri.
- Düşük kan pH'sı.

Yenidoğan ve bebeklerde; biyoyararlanım, proteine bağlanma ve ilk geçiş az iken dağılım hacmi yüksektir. Renal klirens ise başlangıçta düşüktür ancak zamana bağlı olarak artar ve 6 aydan sonra

erişkin düzeyine gelir. İlaç dağılım, bağlanma, metabolizma ve klirensini değiştiren etmenler Tablo 83'te verilmiştir.

Tablo 83. İlaç dağılım, bağlanma, metabolizma ve klirensini değiştiren etmenler.

Etmen	Erişkine göre	Kinetik çıkarım	İlaç
Dağılım Su:Yağ	Artmış	Vd artar (hidrofilik)	Gentamisin,Fenobarbital Diazepam, Lorazepam
Proteine bağlanma	Azalmış	Vd azalır (lipofilik) Serbest fraksiyon artar	Sufonamid
Hepatik metabolizma Faz I	Azalmış	Hepatik klirens azalır	Teofilin, Kafein, Midazolam
Faz II UGT	Azalmış	Hepatik klirens azalır	Morfin
Renal atılma GFR*	Azalmış	Renal klirens azalır	Aminoglikozid
Renal tübüler emilim /salgılanma	Azalmış	Renal klirens azalır	Digoksin

*GFR, doğumdan sonra ilk 20 ay içinde hızla artar. Daha sonra, 140 aya kadar kademeli artmaya devam eder.

3. Metabolizma değişikliği: Yenidoğanlarda metabolizma genelde yavaştır, bir şekilde artar ve 6 ay-12 yıl arasındaki yaşlarda doruğa erişir ve daha sonra azalır. Bu pediatriye daha yüksek mg/kg doz gerektirir. Örneğin teofilin daha hızlı şekilde atılır. Çocuklarda teofilin $t_{1/2} = 3.7$ iken erişkinlerde 5,5 saattir. Terapötik konsantrasyon olan 10–20 $\mu\text{g/mL}$ elde etmek için çocuklarda 24 mg/kg verilir, 12-16 yaşındaki çocuklara 18 mg/kg, 16 yaş üzerindekilere ise 13 mg/kg verilir. Buna göre erişkinin mg/kg dozu çocuklara verilirse sub-terapötik konsantrasyon elde edilir. Buna karşın çocuk teofilin dozu erişkinlerde toksisiteye neden olabilir. Bebeklerde, oksidasyon ve hidroksilasyon enzimleri ve endojen substrat metabolizması için gereken enzimlerin erken dönemde var oldukları bilinmektedir.

İlaç metabolizması yenidoğanlarda düşüktür. Bu durum birkaç ay devam eder. Metabolizma 2-10 yaş arasında yükselir daha sonra erişkin düzeyine geriler. Fetüse özgü CYP450 olan CYP3A7 vardır. Zamanında doğan bebeklerde bu enzimler doğumdan 3 gün sonra yeterli miktarda sentezlenir. Eksik olan glukronidasyon ve N- dealkilasyon enzimleridir. Bilirubin glukoronil transferaz enzimi ile konjüge olur. Bu enzimatik sistem 1-2 hafta sonra artsa da erişkin düzeyine farklı zamanlarda erişilir. CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9GT gibi enzimler hala aktive değildir. Diğer yandan bazı enzimler (UGT2B7) fetüste vardır, doğumdan sonra artar ve 2-6 ay sonra tam aktif hale gelir. Aktivitesi gelişmemiş veya eksik olan bebeklerde “grey-baby” sendromu olarak bilinen ve kusma, karın şişliği, solunum düzensizliği, siyanoz, kardiyovasküler yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanan ciddi bir duruma neden olur. UGT1A6 gibi bazı enzimler aylar-yıllar (10 yıl) sonra erişkin düzeyine gelir. Ayrıca CYP3A7 ve 2C9 gibi enzimler yenidoğanlarda bazı ilaçların metabolizması için gerekirken, önemleri

daha sonra azalmaya başlar ve yerlerini diğer CYP'ler alır. Bu dönemden önce bilirubin konjugasyonu azaldığından veya bilirubini proteine bağlanma bölgelerinden kaydıran ilaçlar verilirse (sulfa, asetil salisilat, kafein), serbest bilirubin serum düzeyi artar. Bu düzey 12-20 mg/dL' ye eriştiğinde kan-beyin engelini aşar ve kernikterusa neden olur. 21 mg/dL'de dönüşü olmayan beyin zedelenmesine ve ölüme neden olabilir. >12 mg/dL bilirubin tedavisi için floresan ışını bilirubini deride zararsız metabolite dönüştürür. Bunun yanı sıra hiperbilirubinemi tedavisinde bazı ilaçlar da yararlıdır. Bunlardan fenobarbital, hepatik enzim indükleyici etkiye sahiptir ve bilirubinin proteine bağlanmasını artırır. Doğumdan birkaç gün önce anneye veya direkt olarak yenidoğana hemen doğumdan sonra verilir. Bilirubin ve asetaminofenin konjugasyonu gecikirken, morfin konjugatı doğumda erken dönemde gelişir.

Doğumdan sonra sindirim sistemi hala steril olup normal floranın gelişimi için bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle flora gelişmesinden önce erişkinlerdeki konjüge bilirubinin sterkobilinojene dönüşmesi ve feçesten klirensi eksik kalır. Diğer yandan, emzirme de glukoronidasyonu iki şekilde etkilediği için bilirubin ve ilaç konjügasyonunu değiştirir:

- Mekanik etki: Süt bağırsak hareketini arttırarak geçiş süresini kısaltır ve bilirubinin emilimini ve dolayısıyla da enterohepatik döngüyü azaltır. Anacak, anne sütü epidermal büyüme faktörü (EGF), glukoronil transferaz inhibitörleri (3-alfa-20-beta pregnandiol), glukoronidaz içerdiğinden bağırsakta konjugasyon az olur ve gerçekleşmez. Ayrıca sütteki lipoprotein lipazın üretmiş olup arttırdığı esterifiye olmayan serbest yağ asitleri de glukoronil transferazı inhibe ederek bilirubin konjugasyonu ve dolayısıyla klirensini azaltır.
- Glukoronil transferaz gelişiminden önce verilirse konjugasyon yolu ile metabolize olan ilaçlar bazı ters etkilere neden olur veya ilaçların metabolizma tipi değişir. Kloramfenikol “grey baby” sendromu olarak bilinen ve kardiyovasküler şok, siyanoza ile giden bir tabloya neden olur. Gerektiğinde kloramfenikol ilk haftada 100 mg/kg/gün yerine 25 mg/kg/gün dozda kullanılabilir. Sulfa ilaçları kernikterus, fenasetin metHb, oksijen retrolental fibroplazi, opiyatlar ise solunum depresyonuna neden olurlar.
- Metabolizma tipi değişen ilaçlardan asetil salisilat, fenobarbiton ve fenitoin sıfır derece kinetiğe dahil olurlar. Kafeinin $t_{1/2}$ 'si uzar; erişkinlerde kafein $t_{1/2}$ 'si 4 saat iken yenidoğanlarda 4 gündür. Büyük çocuklar, ilaçları erişkinlerden iki kat daha hızlı metabolize ederler. Bu durum CYP450 bağımlı karışık-oksidasyon ile metabolize olan ilaçlar için kaydedilmiştir (antipirin, fenilbutazon, digoksin, fenobarbiton, klindamisin gibi). Bunun bir nedeni, karaciğer/ vücut oranının büyük çocuklarda, erişkinden %50 daha yüksek olmasıdır. Metabolize edici enzimlerin aktivasyonu farklı zamanlarda olur: doğumda aktif olarak CYP3A7, UGT vardır. Metabolizma iki ayrı faz olarak ele alındığında her faza ait olan enzimler farklı gelişimsel özellik gösterirler.

Yenidoğanlarda ilaç duyarlılığı: SSS yavaşça gelişir ve 8 yaşında yetişkin düzeyine erişir. Pediatriye santral sinir sisteme olan dağılım erişkinlerden farklıdır. KBE gelişmemiş olur ve geçirdir. bu nedenle yenidoğanlar fenobarbital, morfin, kloral hidrat, meprobamat ve klorpromazin gibi ilaçların depresan etkilerine duyarlı olurlar. Kodein ve meperidin bu etkilere neden olmazlar. Santral sinir sistem hacmi vücut yüzey alanına göre daha büyüktür. Çocuklarda santral sinir sistemi hacmi erişkinlerin %80-90'ına 4-6 yaşında, vücut yüzey alanı ise bu değere 16-18 yaşında erişir. Bu nedenle çocuklarda yüzey alanına göre verilen doz (metotreksat) beyinde yetersiz düzeye yol açabilir. Diğer yandan dikkate alınması gereken bir konu SSS hacminin vücut yüzey alanına göre daha büyük oluşudur. Yenidoğan ve bebeklerde termoregülatör merkez matüre değildir ve stabil olamaz. Bu nedenle yetişkinlerde ateş düşürücü etkisi olan bazı ilaçlar (asetil salisilat, asetaminofen), toksik dozda alındıklarında hipertermiye neden olurlar.

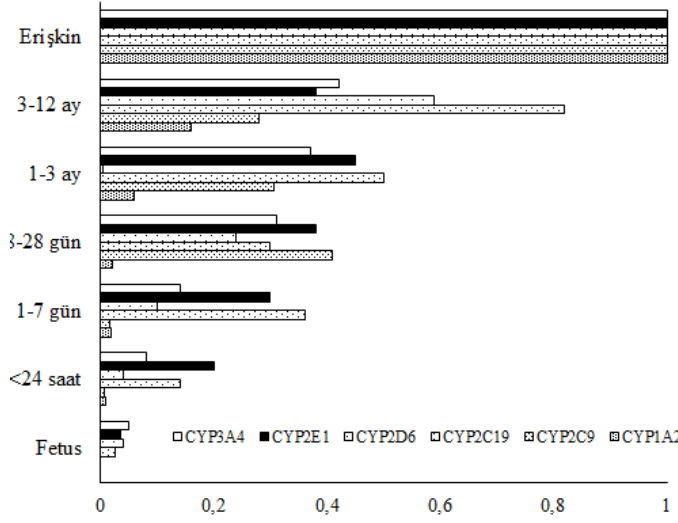
Pediatriye Faz I metabolizma: CYP 1-4 ksenobiyotik metabolizmasını, diğer CYP'ler ise endojen bileşimlerin metabolizmasını sağlar. Fetal karaciğerin CYP450 içeriği erişkinin %30-60 arasındadır, 10 yaşında erişkin düzeyine erişir. Bu sitokromlar farklı zamansal değişim gösterirler. Genelde düzey ve aktiviteleri düşükken, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi sitokromların aktiviteleri bir aylık yenidoğanlarda erişkinlerin %20-40'ı arasındadır. Diğerlerin aktivitesi daha düşüktür (Tablo 84).

Tablo 84. Metabolizmaya dayalı pediatrik ilaç kullanımı

Sitokromal enzim	Prenatal	Yenidoğan	Bebek	Çocuk	Ergen
<i>CYP1A1</i>				1 yıl (22) 10 (35)	
<i>CYP1A2</i>	-	±	1-3 ay (+) <1 (30)	2 yıl (81) >3 yıl (100)	
<i>CYP2C9</i>	1 trimester (1-2) 2 ve 3. trimester (30)	(50)	1 yıl (50)	++	+++
<i>CYP2C19</i>	(12-15)	(30)		10 yıl (100)	
<i>CYP2D6</i>	-	+	++	>5 yıl (60)	+
<i>CYP2E</i>	-	-	1 yıl (40)	10 yıl (100)	
<i>CYP3A4</i>	±	1 ay (30-40)	+	+	+
<i>CYP3A5</i>	-	-	-	(100)	(20-30)
<i>CYP3A7</i>	(100)	-	-	-	-

***CYP1A1*:** Karaciğerden fazla akciğer, meme, plasenta ve lenfositlerde bulunur. İlaçlardan başka aril hidrokarbon ve polisiklik aromatik hidrokarbon gibi karsinojen bileşiklerin metabolizması ve aktivasyonunda rol oynar. Sigara, yalıtım ve yanan koruyucu malzemelerin dumanında bulunur.

CYP1A2: CYP1A2 total sitokromların %13'ünü oluşturur. CYP1A2 kafein ve teofilin'i (az olsa 2E1 ve 3A4) metabolize eder. Ayrıca, pediatrik popülasyonda ilaç metabolizmasını değiştiren Faz I enzimlerin gelişimi Şekil 98'de verilmiştir.



Şekil 98. Faz I sitokrom enzim aktivitesi gelişimi.

Faz I enzimleri ile metabolize olan ilaçlar Tablo 85'te verilmiştir

Tablo 85. Pediatrik-erişkin metabolik izozim aktivitesi

İzoenzim	Pediatrik popülasyon aktivitesi	İlaç grubu	İlaçlar
<i>CYP1A2</i>	↓ 2 yıla kadar	Antidepresan, Bronkodilatör Diüretik, Anestezik	Duloksetin, Teofilin, Triamteren Ropivakain
<i>CYP2C9</i>	↓ 2 yıla kadar	Antikoagulan, Antiepileptik NSAİ	Varfarin, Fenitoin, Diklofenak, İbuprofen, Naproksen
<i>CYP2C19</i>	↓ 10 yıla kadar	Antidepresan, BDZ, PPI	Sitalopram, Sertralin, Diazepam Lanso-, Ome- ve Pantoprazol
<i>CYP2D6</i>	↓ 12 yıla kadar	Analjezik, Antidepresan, Antihistamin, Antipsikotikler β-Blokerler	Kodein, Tramadol, Amitriptilin, Desipramin, Doksepin, İmipramin, Fluoksetin, Nortriptilin, Paroksetin Venlafaksin, Difenhidramin Risperidon, Labetalol, Metoprolol
<i>CYP3A4</i>	↓ 2 yıla kadar	Analjezik, Antiepileptik Antifungal, Antihistamin Antiretroviral, Benzodiazepin Anestezikler	Alfentanil, Fentanil, Karbamazepin Itrakonazol, Ketokonazol, Loratadin Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Alprazolam, Midazolam Lidokain, Bupivakain
<i>CYP3A5</i>	Çocuk/gençler		Takrolimus, Midazolam
<i>CYP3A7</i>	Fetus, postnatal ilk hafta		Dehidroepiandrosteron
<i>MAO A</i>	↓ 2 yıla kadar		
<i>MAO B</i>	↓ 2 yıla kadar		

CYP2C: Yenidoğanlarda az düzeyde bulunur, bir aylıkta erişkin düzeyinin %30'u kadardır. Fenitoin CYP2C9 ile metabolize olur. Yarı ömrü erken doğanlarda 75 saat, bir haftalık miadında doğmuş olanlarda 20 saat, iki haftalıklarda 8 saat. Vmax çocuklarda erişkinden daha yüksektir. Genelde, terapötik yoğunluğu elde etmek için CYP2C9 ile metabolize olan ilaçların dozu erişkinlerden %50-100 yüksek olmalıdır.

CYP2C19: Fetal dönemde görülür ve doğum sonrası beş (5) ay içinde artmaya devam eder. Proton pompası inhibitörü omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol bu izozim ile metabolize olur. Genelde bir yaş üzeri çocuklarda doz ayarlaması gerekmez.

CYP2D6: Antidepresan, beta-bloker, antiaritmik, kodein, kaptopril ve ondansteron gibi farklı ilaçları metabolize eder. Doğumdan bir hafta sonra artmaya başlar. Yenidoğanlar hariç doz ayarlaması gerekmez.

CYP2E: Etanol ve parasetamol gibi küçük molekülleri metabolize eder.

CYP3A: Erişkinlerde en yaygın izozimdir. Steroidlerin yanı sıra, ilaçların büyük bir bölümünü metabolize eder. CYP3A erken gelişir. CYP3A4 erişkinlerde yaygındır.

CYP3A5: Çocuk ve gençlerde yaygındır. Erişkinlerde %20-30 düzeyine düşer. CYP3A5 takrolimus metabolize eder. Polimorfizmi takrolimus doz hesaplamasında dikkate alınmalıdır.

CYP3A7: Fetal karaciğerde yaygındır, ilerleyen yaş ile düzeyi düşüşe geçer ve erişkinlerde çok düşüktür. CYP3A7 bazı erişkinlerde saptanmıştır; az da olsa CYP3A7, CYP3A4 ile dehidroepiandrosteron ve sisapridin metabolizmasına katılır. Bu nedendendir ki yenidoğanlarda (çocuk ve erişkinlere göre) sisapridin klirensi daha az ve toksisitesi (uzun QT) daha çöktür. CYP3A4 ile metabolize olan midazolamın biyoyararlanımı ve klirensi yenidoğanlarda üç ay ve üzeri bebeklerden daha düşüktür. Yaşa bağlı sitokromal aktivitenin ilaçların yarı ömrü üzerindeki etkisi Tablo 86'da verilmiştir.

Tablo 86. Yenidoğan, bebek, çocuk ve erişkinlerde bazı ilaçların yarı ömrü (saat).

İzozim	İlaç	Yenidoğan	Bebek	Çocuk	Erişkin
CYP1A2	Kafein	95	7	3	4
	Teofilin	24-36			3-9
CYP2C9	Fenitoin	30-60	2-7	2-20	20-30
CYP2C19	Fenobarbital	70-500	20-70	20-80	60-160
	Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
CYP3A	Karbamazepin	8-28	—	14-19	16-36
	Lidokain	2,9-3,3	—	1-5	1-2,2

MAO: Prefrontal korteks MAO düzeyi doğum da en yüksektir. Daha sonra iki yıl boyunca hızlı düşüşe geçerek sabit bir düzeyde devam eder. MAOB aktivitesi ise doğumda düşüktür, çocukluğa kadar böyle devam eder ve daha sonra artar.

Metabolize ettikleri ilaçlardan morfin bir örnektir. Morfin büyük ölçüde glukoronik asit konjugasyon ile 3- ve 6-glukoronidlere (M3G ve M6G) metabolize olur. M6G güçlü analjezik etkiye sahiptir. M3G ve M6G prematüre yenidoğanlar ve çocuklarda bulunsa da M3G/morfin ve M6G/morfin oranı çocuklarda yenidoğanlardan daha yüksektir. Bu da morfinin glukoronidasyonunun doğumdan sonra giderek arttığını göstermektedir. UDP-glukuronosil transferaz (UGT) ayrıca anti-epileptikleri metabolize eder (lamotrijin, benzodiazepin, klonazepam, lorazepam gibi). Bu da büyük ölçüde glukoronidasyon ile metabolize olan ilaçların kilogram başına olan dozunun yenidoğanlarda düşük tutulmasını, çocuklarda ise erişkin dozunun verilmesini göstermektedir.

Pediatride Faz II metabolizma: Sitokromal sistemin doğumdan birkaç ay sonra gelişmesine karşın Faz II enzimlerinin bazıları (tiyopürin metiltransferaz, TPMT) ve sulfotransferaz (ST) fetal evrede bile gelişmiştir (Tablo 87). Ancak Faz II enzimleri daha yavaş gelişir. Bu nedenle Faz II ile metabolize olan ilaçlar yenidoğanlara verilmemelidir; çünkü toksik etkilere neden olur. Gelişmemiş enzimatik sistem sonucu veya genetik bozukluğa bağlı konjüge olan endojen bileşikler (bilirubin gibi) sarılık ve 'kernikterus'a yol açar.

Tablo 87. Pediatrik popülasyonda faz II metabolik enzim gelişimi.

	Fetüs	0-1 ay	1 ay-1 yıl	Erişkin	Ontojeni
<i>UDP Glukuronosil transferaz (UGT)</i> UGT1A1 UGT1A6 UGT2B7	- - +	+ + +	+ + +	+ + +	2-6 ayda erişkin düzeyi Ergenliğe kadar gelişir 2-6 ayda erişkin düzeyi
<i>Sulfotransferaz (SULT)</i> SULT1A3	++	+	+	-	*Azalış
<i>Glutasyon S-transferaz (GST)</i> GSTA1/2 GSTM GSTP	+ + ++	++ ++ +	++ ++ +	++ ++ -	*Artış *Artış **Azalış
<i>Epoksid hidrolaz (EPH)</i> EPHX1 EPHX2	+ +	+ +	+ +	+ +	Her iki izozimin gelişimi gebelik süresinden bağımsızdır.
<i>N-asetiltransferaz (NAT)</i> NAT2	+	+	+	+	Polimorfizmi ontogenisinden daha önemlidir.

*Doğumdan sonra; ** Postnatal sürede.

Glukoronidasyon: Sitokrom sisteminde olduğu gibi farklı gelişimsel özelliği olan izozomlar da söz konusudur. Bazı izozimler fetüste varken (UGT2B7) diğer izozimler daha geç gelişirler ve gelişmeye devam ederler. N-metiltransferaz 2 yıl, üridin 5 difosfat UGT 7-10 yıl arasında tam gelişir. Zidovudin

ve lorazepam klirensi yenidoğanlarda düşüktür. Çocuklarda ise ketoprofen, zidovudin, lorazepam ve lamotrijinin klirensi erişkinler gibidir. Faz II metabolizma endojen bileşiklerin metabolizmasında rol oynar. Bilirubin, androsteron ve testosteron glukoronidasyonu fetal karaciğerde erişkinin %14'ü düzeyindedir. Ancak fetal UGT erişkinin %1'idir. Genelde ilaç veya endojen bileşiklerin glukoronidasyonu 3 ay ile 3 yıl veya daha geç olarak erişkin düzeyine gelir. Ayrıca, serotonin fetal ve erişkinlerde aynı düzeyde konjüge olan bir endojen bileşiktir. UGT analjezik metabolizmasında da önemlidir.

Asetilasyon: Erişkinlerde karaciğerde sitozolik olan *N*-asetiltransferaz (NAT) yenidoğanlardan dört kat daha fazladır. NAT2 genetik kontrol altındadır, yavaş ve hızlı asetilatör olarak iki genotip söz konusudur. Doğumda NAT 2 aktivitesi yavaştır. Hızlı asetilasyon dört yıl içinde gelişir. Ancak *N*-asetilasyonda polimorfizm yaştan daha etkilidir.

Metilasyon: Kafeinin N3 ve N7 demetilasyonu postnatal dönemde artmaya başlar. N de-metilasyonu bebeklerde erişkinlerden daha fazla önemlidir. N1 matürasyonu 19. aya kadar gecikir. Teofilinin N7 ile kafeine demetilasyonu yenidoğanlarda gelişmiştir. Fakat oksidatif demetilasyon eksiktir ve birkaç ay içinde gelişir ve iki yıla kadar gelişmeye devam eder. Demetilasyon eksikliğinden teofilin tedavisi gören bebeklerde kafein birikebilir. Bu nedenle teofilinin sürdürme dozu azaltılmalıdır.

Sulfasyon: Önemli ölçüde sulfotransferaz aktivitesi gebeliğin ikinci trimesterinde başlar. Parasetamol, yenidoğanlarda primer olarak önemli ölçüde sulfasyon ile konjüge olur. Yaş ilerledikçe glukoronidasyon baskın olur ve erişkinlerde glukoronidasyon ile konjüge olur.

Renal Klirens değişikliği: Normal doğum süresinden sonra, yenidoğanlarda böbrek aktivitesi yetişkinin %33'ü kadar olur. Prematürelere bu oran %15 dir ve ilk 2 yıl içinde gelişir. Renal plazma akımı doğumda düşüktür (12 mL/dk), erişkin düzeyine gelindiğinde 140 mL/dk'ya ulaşır.

Yenidoğanda GFR 2-4 mL/dakika iken 2-3 gün içinde 8-20 mL/1,7 m²/dak olur. Böbrek aktivitesi 1 hafta sonra artmaya başlar ve bir ay içinde yetişkinin %50'si oranına erişir. Altı (6) ay (9-12 ay) sonra yetişkin düzeyine ulaşır (bazı kaynaklarda 3-5 ay).

GFR postnatal yaş değil gebelik yaşı ile orantılıdır. Buna göre prematürelere GFR'si miadında doğanlardan daha düşüktür. Ayrıca prematüre doğanlarda ilk haftada GFR artışı (13.9 mL/dakika/1.73 m² /hafta) miadında doğanlardan daha azdır (94.1 mL/1.73 m² /hafta). Bundan sonraki haftalarda prematürelere GFR'si düşük bir düzeyde devam eder. GFR ve tübüler işlevlerin gelişimi 6 aydan sonra (1-3 yıl içinde) gelişmeye başlar (Tablo 88).

Buna göre ve diğer etkenlerle birlikte, yenidoğanlarda ilaçların, özellikle büyük oranda böbrek ile atılanların, doz ayarlaması ve ilaç kan düzey tespiti yapılmalıdır (aminoglikozid, penisilin). Gentamisin t_{1/2}'si erişkinlerde 2 saat, 1-4 hafta yaşındaki yenidoğanlarda 3 saattir. Bir hafta yaşındaki yenidoğana her 12 saatte bir verilirken, 2-4 hafta yaşındakilere her 8 saatte bir verilir. Bazı ilaçların (aminoglikozid) böbrekten atılmaları düşük olduğundan prematürelere birikim söz konusu olabilir.

Tablo 88. Yaşa bağı kreatinin klirensi

Yaş	Kreatinin klirensi (mL/dak./m ²)
Erken doğum	5-10
1-2 Hafta erken doğum	10-12
Yenidoğan	10-15
1-2 Hafta	20-30
6 ay	73
Erişkin	73

Renal tübüler salgı GFR'den daha geç (yedi ay) erişkin düzeyine erişir. Bu nedenle organik asitlerin (penisilin, sulfonamid, sefalosporin) böbrekte olan atılmaları gecikir. Diğer yandan doğumda organik anyon taşıyıcıların aktivitesi erişkinlerin %20-30'u oranındadır, 7-8 ay sonra erişkin düzeyine gelir. Furosemid organik anyon taşıyıcıların substratı olarak yarı ömrü prematüre, miadında doğan ve erişkinlerde sırasıyla 19.9, 7.7 ve 0.5 saattir. Diğer yandan, çocuk ve ergenlerde digoksin tübüler salgılama ile atıldığından bu işlemin inhibisyonu (amiodaron gibi ilaç tarafından) digoksin kan düzeyini çocuklarda artırır. Tübüllerden yeniden emilimin de ilaç kinetiğinde rolü vardır.

Böbrek tübüler ilaç salgısı 6 ay sonra erişkin düzeyine erişir. Bu nedenle yenidoğanlarda diüretik etkiyi elde etmek için erişkin dozundan daha yüksek doz verilmelidir. Sonuç olarak ilaçların yarı ömrü yenidoğanlarda uzun olur: fenitoin, barbitürat, analjezik ve kardiyak glikosid ilaçların yarı ömrü yenidoğanlarda erişkinlerinden 2-3 kat kadar yüksek olur. Taşıyıcı peptidler ile az bilgi olsa da, önemli efluks moleküllerinden olan P-gp, hepatik P-gp gebeliğin 11.-14. haftasında sentezlendiği, postnatal süre içinde gelişip iki yaş çocuklarda erişkin düzeyine erişmiş olduğu kaydedilmiştir.

Cilt hiperpermeabl, büyük yüzey alanına sahip ve termoregülatör yönden olgunlaşmadığından fazla duyarlıdır. Bu duyarlılık alerjik veya toksik etkilere neden olabilir. Alerjik reaksiyonlar daha yaygındır. Ani bir şekilde (ürtiker, anjionörotik ödem ve anafilaksi) ve gecikmeli olarak görülebilir (eritema multiforme, döküntü). Padiatride cilt reaksiyonuna neden olan ilaçlara; sulfonamidler, tetrasiklinler, penisilin, izoniazid, sefalosporinler, barbitürat, fenitoin, kloral hidrat, narkotikler, fenotiazinler, asetil salisilat, indometazin, iyot, griseofulvin, topikal antihistaminikler örnek verilebilir. Yukarıdaki kinetik özelliklere göre FDA tarafından bazı ilaçların kullanımı düzenlenmiştir (Tablo 89).

Çocuklarda, ilaçlar diğer yan ve ters etkilere de neden olabilirler:

- Büyüme eksikliği: Tetrasiklin, kortikosteroidler.
- Erken cinsel gelişim (erken ergenlik): Androjenler.
- Nörotoksite: Heksaklorofen.
- L-DOPA'nın prepubertal etkileri.
- Kafa içi basınç artışı: Kortikosteroid, nalidiksik asit, vitamin A, vitamin D ve nitrofurantoin.
- Sarılık: Novobiosin, sulfonamid, vitamin K.
- Kemik/diş renklenmesi: Tetrasiklinler.

Tablo 89. Bazı ilaçların pediatrik endikasyonu*

İlaç	Kullanım	İlaç	Kullanım	İlaç	Kullanım
Amikasin	√	Furosemid	√	Pantoprazol	X
Amiodaron	X	Gabapentin	≥3 yıl	Paroksetin	X
Amoksisilin	√	Gentamisin	√	Fenobarbital	√
Ampisilin	√	Hidralazin	X	Fenitoin	√
Amfoterisin B	√	İzoniazid	√	Propofol	≥3 yıl
Karbamazepin	√	Ketoprofen	X	Propranolol	X
Setirizin	≥ 6 ay	Lamotrijin	≥2 yıl	Rifampin	√
Siklosporin	√	Lansoprazol	≥1 yıl	Risperidon	≥10 yıl
Simetidin	≥16 yıl	Lidokain	√	Sufentanil	≥2 yıl
Klindamisin	√	Lorazepam	X	Teofilin	√
Diazepam	≥ 6 ay	Metoklopramid	√	Tolbutamid	X
Diazoksit	√	Midazolam	√	Takrolimus	≥16 yıl
Digoksin	√	Morfin	≥ 1 ay	Tramadol	≥16 yıl
Eritromisin	√	Nifedipin	X	Verapamil	X
Fentanil	≥ 2 yıl	Omeprazol	≥ 1 yıl	Varfarin	X
Fluoksetin	≥ 7 yıl	Ondansetron	≥ 4 yıl	Zidovudin	√

*: FDA tarafından onaylanmış; √: Doğumdan sonra kullanılabilir; X:Pediatrik kullanım onaylanmamış.

Yaşlılarda kinetik değişiklikler: Yapısal ve işlevsel değişikliklere bağlı ilaç kinetiği büyük ölçüde değişir. Yağ oranı 25-75 yaş arası %15-30 artar, hücre içi su %42'den %33'e düşer. Bu nedenle hidrofilik ilaçların dağılımı azalır, lipofilik olanların ise artar. Albümin düzeyinde %15-20 oranında bir azalma ilaçların serbest fraksiyonunu ve toksisitesini artırır. Anemi de alyuvarlara bağlanan ilaçların toksisitesi için risk faktörüdür. Seksen yaşında karaciğer kitlesi %20-50 azalır, çoğu faz I sitokromal enzimlerin aktivitesi %30 azalır; fakat faz II metabolizma korunur.

Yaşa bağlı hastalıklarda, sağlık kalitesinin yükselmesiyle, ilaç kullanımı artmaktadır (asetil salisilat, vitamin B12, antibiyotikler, hormonlar, diüretikler gibi). Yaşlılarda (>65 yaş) değişik (yüksek) plazma ilaç yoğunluğuna yol açan kinetik değişikliklerin yanı sıra çeşitli etkenler de ilaç etkisini değiştirmektedir (daha çok ters etkileşimi artırır). Bunun nedenleri:

1. Daha çok ilaç alma, uyum azalması (%60) veya unutkanlık.
2. Homeostaz inaktivasyonu.
3. Sistemlerin, özellikle SSS, ilaçlara karşı daha duyarlı olmaları.
4. İmmun sistem aktivitesinin azalması ve buna bağlı alerjik reaksiyonların artmasıdır.

Yaşa bağlı olan çeşitli fizyolojik değişiklikler sonucu, yaşlılarda çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik değişiklikler söz konusudur (>65 veya 70 yaşın üzerinde). Fakat yaşlılıkta yaş

etkeninden başka hastalık ve cinsiyet de değişik kinetik parametrelere yol açabilir. Ayrıca kullanılan ilaçlar yaşlılıkta değişik kinetik özellikler gösterirler. Bazı ilaçların emilimi değişirken (haloperidol, fenobarbital) emilimi az değişen (digoksin) veya emilimi değişmeyen (aminopirin, asetil salisilat, lorazepam, fenilbutazon, diazepam indometazin, metronidazol, penisilin, praktolol) ilaçlar da söz konusudur. Diğer yandan klobazam'ın $t_{1/2}$ ve V_d 'si artar; fakat plazma klirensi ve proteine bağlanması azalır ve emilimi değişmez. Genelde kinetik değişiklik çalışmalarının klirens indeksi alınarak yapıldığında daha güvenilir olduğu kaydedilmiştir. Bunu yapmak için V_d , BY ölçümü ve ilacın i.v. olarak verilmesi gerekmektedir. Zayıf bazik SSS ilaçlarının etkilerinin ortaya çıkması gecikir.

Sigara kullanımı: Gençlerde propranolol daha hızla metabolize olur. Fakat yaşlılarda, sigaraya bağlı, propranolol metabolizması fazla değişmez çünkü sigara ile enzim indüksiyonu az olur. Fakat bu prensip antipirin için geçerli iken teofilin için geçerli değildir. Serum albümin düzeyi azalır (%20). Bunun sonucu olarak serbest ilaç fraksiyonu artar, fakat böbrek klirensi azaldığından bazı ilaçların klirensi değişmez (fenitoin). Total fenitoin klirensi, metabolizma ve plazma proteinlerine bağlanmayı yansıtır. Yüzey alanı, boy ve ağırlık ilişkisine dayanarak çocuklarda verilen erişkin doz fraksiyonu nomogramlar ile ölçülebilir.

Yaşlılarda kinetik değişiklikler aşağıda verilmiştir:

1. Emilim değişikliği: Yaşlılarda yutma bozukluğundan dolayı ilaçlar, sıvı formülasyonda veya sert katı formülasyonlar ezilerek ve yemeğe katılarak verilir. Fakat bu bazı ilaçlarda geçersizdir: Bazı ilaçlar koruyucu tabakanın yok olması sonucu hastada rahatsızlığa neden olur (pentoksifilin). Zaman ayarlı salıverilen ilaçların ezilip verilmesi durumunda karında şişkinlik olur. Teofilin toksisiteye yol açabilir. Emilim $t_{1/2}$, V_d ve klirens yaşlılarda belirgin bir şekilde değişir ve doz ayarlaması gerektirir.

Yaşlılarda gastrik asit salınımı azalır ve mide pH'sı artar. Bunun sonucu olarak yaşlılarda önemli kinetik değişiklikler görülür ve emilimin azalmasına neden olur. Örneğin mide asidine bağlı olarak ilaçların çözünürlüğü azalır, aktif şekle dönmesi gereken ilaçların farmakolojik etkisi azalır (klonazepam'ın desmetildiazepam'a dönüşümü). Mide hareketi ve bağırsak kan akımı azalır ve sonuç itibarıyla sindirim sistemi motilitesi azalır, gastrik boşalma azalır ve bağırsağa geçiş süresi 5 kat uzar. Mide boşalma süresi %15 azalır ve önemli değişikliklere yol açar. Bunlar:

- a. Ülserojenik ilaçların gastrik mukoza ile teması artar ve böylece ülserojenik etkileri artar (NSAİD).
- b. Antasit ilaçların şelatlayıcı etkileri artar.

Diğer yandan midede emilimi yavaş veya az olan ilaçların emilimi artar. Emilim bozukluğuna bağlı olarak ishal sıklığı artar. Yaşlanma aktif taşımayı etkiler; şeker (galaktoz), vitamin (B1, folik asit), mineral (Ca, Fe) gibi önemli maddelerin taşınması olumsuz olarak değişir. Buna düzensiz ve dengesiz diyet de eklenirse yaşlılarda vitamin ve mineral desteğinin gerekli olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan pasif taşıma mekanizmaları yaşlanmayla etkilenmez.

Yaşlılarda portal kollateral dolaşım oluşur ve bu nedenle dolaşım bir ölçüde karaciğerden kayar. Bu kayma sonucu ilk-geçiş etkisi azalır. Böylece ilk geçişe uğrayan ve yağda çözünürlüğü yüksek olan ilaçların biyoyararlanımı artar (propranolol, labetalol, verapamil). İlaçların suda çözünmemeleri, ilk

geçiş ve sindirim sistemi dolaşımının %50 oranında azalması nedeniyle ilaçların emilim oranı yaşlanmaya bağlı olarak azalır (daha az ölçüde total emilim miktarı). Bağırsaklarda bağlayıcı doku proliferasyonu, amiloidoz, duodenal divertikülit, villus yüksekliği azalması ve mukoza yüzey alanı azalması gibi morfolojik değişiklikler ortaya çıkar. Bu fizyolojik değişiklikler, yanlış/tutarsız farmakolojik yanıtlara yol açar. Yatağa bağımlı olan yaşlılarda i.m. emilim azalır (bölgesel kan akım değişikliği). Emilim, hastalıklardan da etkilenir.

Yaşlılarda kalp debisi 25-65 yıl yaş arasında %30-40 arasında bir düşüş gösterir. Splanknik kan akımı %30-40 arasında azalır. Akut konjestif kalp yetmezliği p.o. ve i.m. yol ile olan emilimi azaltır ve ilaçların i.v. verilmesini gerektirir. Bazı kritik durumlarda veya belli preparatlarda jenerik preparatlar fazla değiştirilmemelidir, çünkü farklı preparatların fazlaca değiştirilmesi çok farklı biyoyararlanıma yol açar (tolbutamid, fenitoin, furosemid, digoksin).

2. *Dağılım değişikliği*: Yaşlılarda $t_{1/2}$ 'nin uzaması iki etkene bağlıdır: ($t_{1/2} = 0.693 \times Vd / Kl$)

- Metabolizma azalmasına bağlı klirens azalması
- Vd artması

Fakat burada da ilaçlar farklı kinetik değişiklikler gösterirler. Kafeinin klirensi azalmazken Vd'si azalır. Asebutolol, morfin ve metronidazolun Vd ve klirensi aynı anda azalır. Yaşlılarda yağsız ağırlık düşüş gösterir. Yağ oranı 18-85 yaş arasında artar (%20-40). Buna karşın total vücut suyu azalır (%10-15). Bu değişiklikler dokuya bağlanması yüksek olan (digoksin) veya suda çözünürlüğü fazla olan ilaçların etkisinin ortaya çıkma zamanını ve etki süresini değiştirir (alkol, Li⁺, morfin). Fakat digoksin gibi polar olan ilaçların Vd'si yaşlılarda azalır. Polar bileşiklerin toksisitesi artar. Suda çözünürlüğü yüksek olanlar daha yüksek doruk konsantrasyon oluştururlar (alkol). Yağda çözünen ilaçların ise vücutta tutulma süreleri uzar. Genel olarak yaşlılarda total vücut ağırlığının ve proteinin azalması ve yağ oranının artması sonucu lipofilik ilaçların Vd'si artar (diazepam, lidokain). Bunun yanı sıra bu ilaçların etkilerinin başlama süreleri de uzar. Bu ilaçların yağ dokusunda tutulmaları, toksisiteye yol açabilecek kadar, etki süresini uzatır.

3. *Metabolizma değişikliği*: Yaş ilerledikçe metabolizma genelde azalır; fakat bu tüm ilaçların metabolizmalarının azalması anlamına gelmez. Yaşlılarda karaciğer küçülür, kan akımı azalır ve enzimatik aktivitesi azalır. Dikkate alınması gereken bir gerçek tüm ilaçların kinetiğinin yaşa bağlı değişmemesidir (Tablo 90).

Tablo 90. Yaşa bağlı oksidasyon değişimi.

Oksidasyonu değişen ilaçlar	Oksidasyonu değişmeyen ilaçlar
Alprazolam, Klobazam, Klordiazepoksid, Klormetiazol, Diazepam, Desmetildiazepam, Midazolam, Propranolol, Nortriptilin, Teofilin	Digitoksin, Etanol, Lidokain, Metoprolol, Prazosin, Varfarin

Diazepamın ve klordiazepoksidin $t_{1/2}$ 'si uzar ve V_d 'si artar. Trisiklik antidepresanlar ise kinetik değişiklik gösterir. İmipramin, desipramin, amitriptilinin kan düzeyi yaşlılarda yüksektir; fakat nortriptilinde genç ile yaşlı arasında önemli bir fark görülmemiştir. Buna bağlı yaşlılarda daha fazla postural hipotansiyon, idrar tutulması, taşikardi ve konfüzyon görülür. Buna karşın farklı ilaçların kinetiği çeşitli değişiklikler gösterebilir. Lorazepamın $t_{1/2}$, klirens ve V_d 'si yaştan bağımsızdır. Teofilinin metabolizması yaşlılarda değişmez, klirensi yaşa bağlı değildir, fakat kronik kalp yatkınlığı gibi hastalıklar teofilin kinetiğini etkiler.

Karaciğerde değişen diğer bir parametre ise intrinsik hepatik enzimatik sistemin aktivitesinin azalmasıdır. Kan akımı %40 oranında azalır ve karaciğer hacmi azalır. Klirensi etkileyen diğer önemli bir değişken intrinsik karaciğer enzimatik aktivitesinin azalmasıdır. Burada en fazla etkilenen Faz I ile metabolize olan ilaçlardır (amilobarbiton, diazepam, klordiazepoksid, klorazepat ve prazepam gibi benzodiazepinler). Karma-fonksiyonlu oksidasyon sistemi (MFOS) çeşitli nedenlere bağlı olarak azalır:

a. Ekstrahepatik (steroid)

Bu değişiklikler erkeklerde kadınlardan daha belirgindir çünkü testosteron MFOS'i uyarır, östrojen ise inhibe eder. Erkeklerde hipotalamus (CRH azalır)- hipofiz (FSH ve LH azalır)-testis (testosteron azalır) ekseninde belirgin bir aktivite azalması söz konusudur.

b. Düz endoplazmik retikulum (SER) ve MFOS içeriğinin kaybı

c. MFOS enziminin veya Hem protein değişikliği

d. MFOS lipid yapısal değişikliği

MFOS miktarının yanı sıra niteliği de değişir: Spesifik aktivitesi ve afinitesi azalır. Karaciğerde mRNA düşüşüne bağlı CYP450 azalır. Epoksid hidroksilaz farklı değişikliklere uğrar. Diğer enzimatik sistemlerde de aktivite azalması söz konusudur: Hidroksilasyon, N-demetilasyon (amitriptilin, imipramin, tiyridazin ve teofilin), γ -ALA sentezi, glutatyon (%40 azalır), glutatyon-S-transferaz (%75 azalır).

Mikrozomal zarda yağ asitlerinde ve lipid değişikliğine bağlı enzim aktivite kaybına yol açan, çeşitli yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklik zar sınırlığı ve buna bağlı katalitik aktiviteyi etkiler. CYP450 ve CYP450-redüktazın boyutsal hareketi, MFOS ile birleşmeleri için ve MFOS aktivitesi için çok önemlidir. Yaşlanmaya bağlı olan kolesterol/ fosfolipid artışı veya yağ asitlerinin doyması sınırlığı azalır, böylece MFOS aktivitesini azaltır.

Yaşlılarda faz II metabolizma mekanizmaları belirgin şekilde değişmez. Faz II ile metabolize olan ilaçların, karaciğer enzim azalmasından dolayı metabolizmaları etkilenmez ve yaşlılarda tercih edilir (izoniazid, oksazepam, lorazepam, temazepam, indometazin, propranolol ve ketoprofen). Fakat sitozolik olan ve bazı ilaçları metabolize eden N-asetil transferazın bazı izoenzimleri yaşlılarda değişir. Bu izoenzimlerin 2 çeşidi vardır; hızlı ve yavaş tipleri. Yaşlılarda yavaş izozim oranı daha yüksektir. Diğer yandan yaşlılarda biliyer salınım ve safra asiditesi azalır. Ouabin'in plazma klirensi ve biliyer klirensi azalır.

Etanol, doza bağılı olarak, sitozolik alkol dehidrojenaz ile metabolize olur. Fakat doz arttıkça CYP2E ve mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS), alkolü %20-25 oranında metabolize eder. Yaşlılarda alkol daha az metabolize olur, doruk alkol yoğunluğu artar ve böylece yaşlılarda alkol etkisi ve toksisitesi artar.

İlaç doz ayarlaması yönünden, böbrek fonksiyonu ölçümünde uygulanan testlerin karaciğer için benzeri yoktur. Seçici olmayan testlerden yararlanılabilir: ALT, albümin, protrombin zamanı ölçümü gibi .

4. Atılma değişikliği: 25-65 yaş arasında kalp debisi %30-40 arasında bir düşüş gösterir, karaciğer kan akımı azalır. Klirensi büyük ölçüde karaciğer metabolizmasına bağılı olan ilaçların (propranolol, lidokain, narkotik analjezik) plazma yoğunluğu artar. Yaşlılıkta böbrekte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler, ilaç klirensini karaciğerden daha fazla etkiler. 20-90 yaş arasında GFR her yıl için 1 mL/1.73 m² düşüş gösterir (%50 oranında bir düşüş gösterir, ortalama %35; >20 yaşta GFR 1 mL/dak/1.73 m² oranında düşer). Böbrek ile atılan ilaçların klirensi azalır (digoksin, Li⁺, aminoglikozidler).

$GFR = 153.2 - 0.96 \times \text{yaş}$.

GFR' nin izlenmesi için serum kreatinin düzeyi ölçümü yaşlılarda çok yararlı olmaz, çünkü yaşlılarda kas kitlesi zaten çok azalmıştır. Önemli bir artış yalnızca böbreğin büyük derecede bozulmasında oluşabilir. BUN ölçümü de çok geçerli bir yöntem değildir. Hidrasyon, diyet ve kanın yapısal değişikliği ile büyük ölçüde değişir. Yaşlılarda GFR tahmini için en doğru yöntem kreatinin klirensi (KIKr) ölçümüdür. KIKr, GFR ve tübüler salınım ile bağlantılıdır. KIKr daha önce verilen, yaş ve ağırlığı dikkate alan genel denklemle ölçülür. Bu denklemi iskelet kas küçülmesine göre modifiye etmek gerekmez. Fakat 85 yaşın üzerindeki hastalarda bu çok doğru olmaz. Böbrek fonksiyonunda %30 oranında bir azalma varsa, böbrek ile atılan ilaçlar için doz ayarlaması gerekir.

$\text{Serum Kreatinin} = \text{Kreatinin Sentezi} / \text{KIKr}$

Serum kreatinin düzeyi değişmezken KIKr azalır; erişkinde 122, yaşlılarda 56 mL/dk'dır. Fakat yaşlılarda kas kitlesinin azalmasına bağılı serum kreatinin düzeyi artmaz. Bu nedenle yaşlılarda KIKr' ne dayanan böbrek fonksiyonu (GFR) saptanmasının bazı kısıtlamaları vardır. KIKr <30 mL/dak ise belirgin dozaj ayarlaması yapılmalıdır. GFR azalması kardiyak glikozid, antibiyotik ve diüretikler gibi ilaçların klirensini azaltır.

Yaşa bağılı böbrekte diğer bazı değişiklikler de yer alır. Tübüler salgılama ve emilim azalır (%7 / her 10 yıl). İşlevsel nefron sayısı daha düşüktür. Spontan glomerüler skleroz artar. Bu değişiklikler kuşkusuz böbrek fonksiyonunun azalmasından sorumlu tutulabilir. 80 yaşındaki bir insanın böbreği 20 yaşındakine göre %30 daha küçüktür.

Böbrekten primer olarak atılan ilaçlar:

Kırk yaş üzerinde her bir yıl için GFR 1 mL/dk azalır. Yaşlılarda GFR azalışı serum kreatinine yansımaz. Bu nedenle yaşlılarda hesaplanan kreatinin klirensi doğru olmayabilir (Asetazolamid, amantadin,

aminoglikozidler, digoksin, metotreksat, fenobarbiton, furosemid, silasporin, klorpropamid, sulfametoksazol, sefaloridin, simetidin, disopiramid, Li⁺, prokainamid, tetrasiklin ve doksisisiklin hariç). Böbrekte diğer önemli bir değişiklik tübüler salgılamının azalmasıdır. Bunun sonucu plazma kreatinin ve urat yoğunluğu artar. Klirensi önemli ölçüde böbrekten olan ilaçlar için doz ayarlaması gerekir. Aksi takdirde sağlıklı erişkin dozu verilirse, ilaç vücutta birikir ve toksisiteye neden olur. İlaçların polar metabolitleri böbrekten atıldığı için vücutta birikir. Bunlar eğer aktif metabolitler ise, yan veya ters etkilere neden olurlar (desipramin).

Yaşa bağlı dinamik değişiklikler: Yaşlılarda kinetik değişikliklerin yanı sıra, tedaviyi önemli ölçüde etkileyen, duyarlılık ve toleransı önemli ölçüde değiştiren dinamik değişiklikler de yer almaktadır. Bu değişiklikler farklı organlarda değişik reseptör duyarlılığı sonucu ortaya çıkar. Bu etkiler ilaçların etkisinde artış şeklinde görülebilir: Örneğin nitrazepamın farmakolojik etkisinin artışı beynin duyarlılık artışına (kabus, halüsinasyon, insomnia ve ajitasyon) bağlıdır. Etki artışı fizyolojik bozukluğun uzantısı olabilir. Sık görülen ortostatik hipotansiyon durumları fenotiazin, β -bloker, TSA, diüretik gibi ilaçlarla daha da artar. Değişken yanıtlar, nörotransmitterlerin azalması, hastalık veya fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir. Yaşlılarda reseptör sayısı ve afinitesi azalır. β -reseptörlere olan yanıt azalır. Nörotransmitterlerden asetil kolin, dopamin ve serotonin depoları boşalır ve transmitter miktarları azalır. Monoamin oksidaz aktivitesi azalır. Ayrıca baroreseptörlerin tansiyon değişikliğine olan duyarlılığı bozulur. Ağrı eşiği yükselir ve ağrı toleransı artar. Hedef organda oluşan yanıt değişikliği, ilaçlara olan farmakolojik etkinin artışı (barbitürat, benzodiazepin) veya azalmasıdır (β -bloker, β -agonist). β -bloker ve β -agonistler gibi bazı ilaçların dinamiği yaşlılarda çok değişir: BY artarken, bu ilaçlara olan reseptör yanıtı azalır. Örneğin kalptaki β -reseptörlerin duyarlılık azalması β -blokerlerin ve agonistlerin BY artışı ile denkleşir (ilk geçişin de azalması). İzoproterenol taşikardisi azalır; fakat ilacın ilk geçişi azaldığı için biyoyararlanımı artar. Miyokarda yaşa bağlı digoksin bağlanma bölgelerinin azalması yaşlılarda digoksin duyarlılık artışına neden olur. Varfarin yaşlılarda daha fazla pıhtılaşma faktörü sentezini inhibe eder. Yaşlılara verilen bu ilaçların dozları normal erişkin dozuna göre azaltılmalıdır. Diğer bir örnek, teofilinin inotropik etkisi yaşa bağlı olarak artar, fakat bronkodilatör etkisi azalır. Narkotik analjezik, antihipertansif, antiparkinson, fenotiyazin ve antidepresanların etkisi de yaşlılarda değişir ve doz ayarlaması gerektirir. Yaşlılarda tardif diskinezi sıklığı ve tersinmez olması da artar. Kalsiyum kanal blokerlerin farmakolojik etkileri genelde azalır fakat buna karşın hepatik ve böbrek klirensi de azalır. Diğer yandan, verapamil rasemik ilaçtır. Farklı farmakolojik ve farmakodinamik niteliğe sahip olan S ve R enantiomer oranı içerir. Yaşlanma, S/R verapamilin böbrek veya hepatik klirensini azaltarak, S/R oranını değiştirir ve değişik farmakodinamik yanıtlara yol açar. Bu değişiklikler yaşlılarda verapamilin terapötik düzeylerde toksisite veya duyarlılık artışına nasıl yol açtığıнын nedenini açıklamaktadır. Yaşlılıkta aynı rasemik ilacın farklı enantiomerlerinin kinetik değişikliği jenerik biyoeşdeğerlikte çok önemlidir.

Yaşa bağı plazma ve doku proteinlerine bağlanma değişikliği: Yaşlılarda total protein değişmezken, albümin azalır (%15-20) fakat γ -globülin artar. α 1-asit glikoprotein değişmez (veya artar). Albüminin azalması bağı/serbest fraksiyonu azaltır. Asidik ve yüksek oranda proteine bağlanan ilaçların serbest fraksiyonu ve Vd'si artar (naproksen, diflunisal, salisilat, asetazolamid, fenitoin, petidin, tolbutamid, valproat, varfarin). Buna karşı bazı ilaçların kinetiğinde önemli bir değişiklik görülmemiştir (penisilin ve diazepam). Bazı ilaçların toksik veya ters etkileri artar: NSAİD'ler, daha fazla gastrik ülser neden olduklarından, daha fazla mide kanamasına neden olurlar. Meperidinin eritrositlere bağlanması azalır ve serbest fraksiyonu artar. Fenitoinin proteine bağlanması azalır fakat klirensi artar (serbest fraksiyon düzeyi artmaz), nöbet kontrolü daha düşük kan düzeyinde sağlanabilir. Pentobarbital etkisindeki artış bağı/serbest oranı ile değil, beyindeki artan konsantrasyon ile ilişkilidir. Propranololun bağı/serbest oranı değişmeden kan düzeyi artar, eritrosite bağlanması azalır. Bağı/serbest oranından bağımsız olduğundan, plazma kararlı durum konsantrasyonu bu oranın değişmesinden fazla etkilenmez. Değişen bağı/serbest ilaç fraksiyonu Vd'yi etkiler.

Yaşlılarda diğer ilginç bir değişiklik, ilaçlara olan duyarlılık artışıdır. Yaşlılarda benzodiazepin gibi SSS ilaçlarına olan duyarlılık artışı bilinmektedir. Buna karşın erkek yaşlılarda androjen duyarlılığı azalır.

IV. Cinsiyete bağı kinetik değişiklikler:

Genelde erkeklerde androjenler metabolizmayı daha fazla etkiler. Androjenlere bağı olarak hepatik metabolizma kadınlardan daha yüksektir (östrojen, benzodiazepin, salisilat). Erkeklerde proteine bağlanma kadınlardan daha fazladır. Kadınlarda erkeklere göre düşük total vücut sıvısı (Tablo 91) ve protein miktarına bağı kinetik değişiklikler beklenir: İlaçların (alkol) etkisi kadınlarda daha yüksektir.

Tablo 91. Total vücut sıvısı yüzdesi.

Yaş (yıl)	Erkek	Kadın
10-18	59	57
18-40	61	51
40-60	55	47
>60	52	46

Alkolün Vd'si erkeklerde 0.7 L/kg, kadınlarda ise 0.6 L/kg'dır. Kadınlarda plazma serbest klordiazepoksid erkeklerin 2 katıdır. Klordiazepoksidin $t_{1/2}$ 'si erkeklerde 9 saat, kadınlarda 15 saattir. Fakat total klirenste önemli bir fark yoktur. Alkol klirensi erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir: Temazepamın $t_{1/2}$ 'si erkeklerde 12 saat iken kadınlarda 17 saattir.

V. Gebelikte ve emzirmede ilaç kinetiği: Gebelik sırasında ilacın anneden fetusa geçişi ve bazı ilaçların annede plasental dolaşımı etkilemesi ve plasentayı geçerek bebeği direkt olarak etkilemesi söz konusudur.

1. *Emilim:* Hormonal etkenlere bağlı gastrik ve bağırsak hareketi azalır. Mide boşalması azalır. Hızlı etki elde etmek için ilaçlar genelde parenteral verilir.

2. *Dağılım:* Kan hacmi 1/3 artar. Plazma hacmi 2.5 litreden 4 litreye yükselir. Hematokrit azalır. Vücut sıvısı, özellikle ekstraselüler sıvı artar. Gebelikte sık rastlanan ödemden dolayı 8L fazla sıvı ekstraselüler hacime eklenir. Bu nedenle suda çözünen ilaçların Vd'si artar, total klirens değişmeden, $t_{1/2}$ uzar. Gebelikte diğer bir değişiklik plazma proteinlerinin azalmasıdır: Albümin 5-10 g/L bir azalma gösterir. Endojen maddeler (özellikle hormonlar) α 1-asiik glikoproteindeki bağlanma bölgeleri için ilaçlarla yarışır. Bağlı ilaç oranı azalır; fakat Vd artar. Sonuç olarak serbest ilaç yoğunluğu değişmez çünkü serbest fraksiyonun hem Vd hem de klirensi artar. Total ilaç azalması serbest ilaç fraksiyonu ile denkleşir. Örneğin fenitoinin total yoğunluğu azalır; fakat serbest fraksiyonu azalmaz. Böylece gebelikte fenitoinin doz artımına gerek olmaz.

3. *Metabolizma:* Karaciğerde metabolik enzimler hormonlarla indüklenir, böylece bazı ilaçların metabolizma oranı artar (karbamazepin).

4. *Atılma:* Böbrekten olan atılma artar çünkü böbrek plazma akımı 2 kat artar. Bazı ilaçların GFR'si 2/3 artar (digoksin, Li, ampisilin, sefaleksim, gentamisin). Klirens hamileliğin 28. haftasından itibaren artar.

İlaçların gebeliğe etkisi

***Analjezikler:** Opiyatlar plasentayı geçer. Morfin fetus solunumu baskılar. Salisilatlar erken gebelikte akondroplazi, hidrosefali, patent duktus arteriyozusun prematüre kapanması, iskelet anomalisi, hipoprotrombinemi, kanama ve kernikterus gibi bozukluklara neden olabilir.

***Anestezikler:** Lokal anestezikler yüksek dozda maternal hipotansiyona neden olur. Buna bağlı plasenta perfüzyonu azalır ve fetal distres sendromuna yol açar. Lokal anestezikler plasentayı yüksek oranda geçer, fetal metHb'ye neden olur (siklopropan). Anestezist olarak çalışan kadınlarda, nedense bir bağ saptanmasa bile, yüksek oranda düşük ve konjenital anomali oranı saptanmıştır.

***Antibiyotik ve antibakteriyeller:** Penisilin için hiçbir teratojen etki saptanmamıştır. Tetrasiklinler teratojendir, gebeliğin 18. haftasından çocuğun 8 veya 10 yaşına gelinceye kadar kemik ve diş renklenmesine ve büyümede azalmaya neden olurlar.

Sulfonamidler gebeliğin son trimesterinde kernikterusa neden olur. Trimetoprimin antifolat etkisi olduğundan gebelikte verilmemelidir. Novobiosin'in sulfa benzeri etkisi de kaydedilmiştir. Aminoglikozidlerin kullanımında 8. kranial sinirin zedelenmesi ve sağırılık kaydedilmiştir. Yenidoğanlarda glukoronid transferaz sistemi gelişmediğinden kloramfenikol "Grey-baby" sendromuna neden olur.

***Antiemetikler:** Gebeliğin ilk trimesterinde görülen kusmayı gidermek için meklozin ve siklizinin yaygın bir şekilde kullanımlarına karşın teratojen etkiler görülmemiştir.

***Sitotoksik ajanlar:** Metotreksat gibi ajanların antifolat etkileri vardır. Kraniyal anomaliye ve parmak kaybına neden oldukları bilinmektedir.

***Antikonvulzanlar:** Genel olarak epileptik annelerde zor doğum olasıdır. İlaç kullanımında tek ilaç ve minimum doz tercih edilir. Uygulanmakta olan tedavi protokolüne devam edilir. Folat ve vitamin K gebeliğin son aşamasında verilebilir. Epileptik annelerde fetal anomalilerin arttığı bilinmektedir. Bunun ilaçlara bağlı olup olmadığı kesin değildir; fakat folat inhibisyonunun sonucu anomaliler olabilir. Fenitoin, hidantoin sendromuna neden olur; kraniyofasial bozukluk, mikrosefali, parmak ve tırnak hipoplazisi, kanama, büyüme ve mental retardasyon görülür. Valproat, ayırık omurgaya neden olur. Karbamazepin en fazla tercih edilen ilaçtır; fakat valproat ile birlikte fetal sefalik büyümeyi engellediği kaydedilmiştir.

***Oral antikoagülanlar:** Kumarin ilk trimester döneminde nazal hipoplazi ve kondrodisplaziye neden olur. Gebeliğin son trimesterinde ise santral sinir sistem anomalilerine neden olur. Varfarin gebeliğin son aşamasında kanama komplikasyonuna neden olur. Fetal karaciğerde gelişmemiş hepatik enzim sistemi ve K vitamini eksikliği nedeniyle neonatal kanama kontrolü zordur. Heparin plasentayı geçemez ve bu nedenle tercih edilir. Fakat kronik kullanımı maternal osteoporozaya neden olur.

***Antidiyabetikler:** Sulfonilüre fetal anomalilere ve neonatal hipoglisemiye neden olur. Gebelik sırasında diyabet kontrolü için insülin tercih edilir.

***Hormonlar:** Androjen, östrojen ve progesteronun (sentetik preparatlar) yüksek dozları veya uzun süre kullanımı kadınlarda maskülinizasyona neden olur. Diethylstilbestrol verilen annelerin kız çocuklarında 15-20 yaşında vajinal adenokarsinom geliştiği kaydedilmiştir.

***Kortikosteroid:** Hipotalamus hipofiz adrenal eksenini geçici olarak baskılanır. Ender olarak yarı damak ve konjenital katarakt, kortikosteroidlerin gebelikte kullanımına bağlı olarak gelişir.

***Anksiyolitikler:** Diazepam ve barbitüratlar solunumu bastırır. Birlikte kullandıklarında hipotoni “floppy baby”, hipotermi ve emzirme bozukluğuna neden olurlar. Klorpromazine bağlı retinal zedelenme kaydedilmiştir.

***Alkol:** Günde 30-60 mL alkol alımı konjenital anomali oranını %10, kronik kullanımı ise %40 artırır. Alkol kullanımında düşük, kraniyofasial anomali, mental retardasyon, konjenital kalp hastalığı ve büyüme bozukluğu görülür.

***Li⁺:** Fetal guatr ve kardiyovasküler anomaliye neden olur. İyot ve anti-tiroid ilaç karbimazol plasentayı geçer ve fetusta hipotiroidizm ve guatra neden olur. Kullanılmaları gerekirse doz yarıya indirilmelidir.

***Antihipertansifler:** Tiyazidler trombositopenik morarmaya neden olurlar; diazoksid kıl folikülünü baskılayarak saç büyümesini engeller, β -blokerler bradikardi ve hipoglisemiye neden olur.

Emzirmede ilaç kullanımı:

Sağlık yönünden öneminin anlaşılmasına paralel olarak emzirme oranı giderek artmaktadır (2000’li yıllarda %70 üzerinde). Bununla birlikte ekonomik ve kültürel düzeyin yükselmesinin gebelik ve sonrasında ilaç kullanımında artışa neden olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ilaçların bebeklere

geçiş ve bunların da neden olabilecekleri sorunlar önem taşımaktadır. İlaçların etkisi 4 etkene bağlıdır: Anne, süt miktarı, ilaç ve bebek.

1. Anne primer etkendir. Kinetik kapasitesi, aldığı ilaç tipi, dozu, alımın yolu.
2. Süt miktarı (Tablo 92) ve içeriği. İçerdiği su, yağ, laktoz ve protein miktarı, pH'sı.

Tablo 92. Emzirmede alınan süt miktarı.

Yaş (hafta)	Süt (mL)*
1	20-45
2	30-90
4	40-140
6	60-150
12	75-165
16	90-175

*: Her 3-4 saat

3. İlaçların fiziko-kimyasal özellikleri. İlaçlar pasif difüzyon ve salgılanmalarının yanı sıra aktif şekilde de difüze olur ve salıverilirler, hatta yeniden emilim de gösterirler. Bilindiği gibi ilaçların süte geçmeleri yalnız süt içeriği değil, süt pH'sı, ilaç moleküler ağırlığı, pKa'sı ile de etkilenir. Düşük moleküler ağırlıklı, lipofilik ve bazik ilaçlar genelde süte geçerler.

Diğer yandan büyük moleküler ağırlıklı (heparin) ve proteine bağlanmaları yüksek olan ilaçlar (varfarin) süte kolayca geçemezler. Asidik ilaçlar genelde süte önemli bir ölçüde geçemezler.

Androjenler, klomifen, MAOI'leri, ergot alkaloidleri, bromokriptin, tiyazid diüretikler, L-DOPA, yüksek dozda piridoksin gibi ilaçlar süt sentezini azaltır. İlaçların özelliklerine göre bazı ilaçlar emzirmede kontrendikedir ve dikkatle kullanılmalıdır.

4. Bebeğin genel durumu ve aldığı süt miktarı: Emzirme ve ilaç alımı dikkate alınmalıdır fakat unutulmamalıdır ki; *gebeliğin hangi evresinde olursa olsun hiçbir ilaç risksiz değildir*. İlaç alımını kaçınılmaz olursa kısa $t_{1/2}$ 'li ilaçlar tercih edilir ve emzirmeden sonra alınmalıdır. Eğer tekrar alınıyorsa, ilaç almadan önce anne sütünü bir kavanoza boşaltmalı ve verinceye kadar uygun şekilde korumalıdır. İlaç alımını bebeğin uykusu ile ayarlanabilir. Bebek uyumadan önce ilaç alınır, uyku süresi içinde atılır. Amfetamin, bromokriptin, siklofosfamid, heroin, Li^+ , fensiklidin, kokain, siklosporin, ergotamin, marihuana, metotreksat emzirmede kaçınılması gereken ilaçlardır.

İlk süt kolostrum olarak bilinir, gebeliğin 4. ayma kadar görülebilir; fakat genelde doğum sonrası 3. ve 4. günlerde sentezlenir, 5-10 gün devam edebilir. Kolostrumun pH'sı 7,7 (normal süttten ve kandan daha bazik), %3-5 albümin, epitel parçacıkları (kolostrum cisimcikleri), Na, K, vitamin A içerir. Şeker ve yağ oranı düşüktür, spesifik gravitesi 1.03-1.06'dır (normal süt; 1.026-1.036). Birinci haftadan sonra ara süt sentezlenmeye başlar ve doğum sonrası birinci ayda normal süttten sentez olmasına kadar devam eder.

Ara sütte yağ ve şeker oranı artarken protein bir düşüş gösterir. Anne sütü alma kültürel ve toplumsal geleneklere bağlıdır. Bazı toplumlarda 6 aya kadar devam ederken, diğer bazı toplumlarda 4-6 yıla kadar devam ettiği bilinmektedir.

İlaçlar memede kapiller yatağından asini epiteline geçer ve buradaki süt ile karışırlar daha sonra süt kanallarına, laktiferöz dukta geçer ve sonunda emziren bebek tarafından alınırlar. İlaçların geçişi aktif süt salınımında artar. Sütte plazmadan daha geç bir süre içinde doruk ilaç yoğunluğu elde edilir. Süte geçebilen ilaçlar Tablo 93'te verilmiştir.

Tablo 93. Anne sütüne geçen ilaçlar ve bebek üzerindeki beklenen etkiler.

İlaç	Bebek üzerindeki etki
Emzirmede kontrendike: 1.Antikanser ilaçlar 2.Bromokriptin 3.Kloramfenikol 4.Ergot alkaloidleri 5.Klemastin 6.Altın tuzları 7.Fenindion	Metotreksat ve siklofosamid: immun bastırıcı ve diğer tehlikeli etkiler Emzirmeyi inhibe eder Kemik iliği depresyonu Doğum sonrası tek doz sakıncası olmazken, migrende tekrar kullanımı tehlikeli İritabilite, uyuşukluk, yemek yememe İsilik, hepatit, nefrit Kanama
Dikkatle kullanılması gerekenler:	
1.Alkol 2.Aminofilin 3.Amiodaron 4.Aminoglikozidler 5.Asetil salisilat 6.Atropin 7.Benzodiazepinler 8.β-Blokerler 9.Kalsiferol 10.Karbimazol 11.Klorpromazin 12.Klindamisin 13.Kortikosteroidler 14.Diüretikler 15.İodin, İodid 16.İzoniazid 17.Laksatifler 18.Lityum 19.Meprobamat 20.Metronidazol 21.Nalidiksik asit 22.Nitrofurantoin 23.Opiooid analjezikler 24.Penisilin 25.Fenobarbiton 26.Radiofarmasötik 27.Cinsel hormonlar 28.Sülfonamidler	Yüksek dozda veya alkoliklerde bebeği etkiler İritabilite Süte belirgin oranda geçer Terapötik indeks düşük ve t _{1/2} uzun Az kullanılabilir; yüksek veya çok tekrarlı doz zararlı Antikolinergik etki Tekrarı sedasyona neden olur Sotalol hariç güvenlidir Yüksek dozda hiperkalsemi Hipotiroidizm; fakat propil tiyourasil kullanılabilir Uyuşukluk Kanlı feçes Prednizolon >10 mg/gün kullanıldığında adrenal supresyonu yapar Bazıları emzirmeyi bastırır İyodin sütte konsantre olur. Vajinal preparatlarda povidon-iyodin ve öksürtük ilaçlarında kullanılmamalı Konvülzyon, nöropati, hepatik zedelenme. Kullanılmasında anne ve bebeğe piridoksin verilir Antraquinonlar (kaskara, senna, dantron) ve fenolftaleinler verilmemeli Kaçınılmalı, kullanıldığında bebek izlenmeli ve anne kan Li düzeyi ölçülmelidir Yüksek konsantrasyon oluşturur; sedasyon Tek dozdan sonra 12-24 saat emzirme kesilir; tekrarında süt verilmemeli G6PD eksikliğinde kanama G6PD eksikliğinde kanama Terapötik dozda güvenli; bağımlı annelerde yoksunluk sendromu Allerji haricinde güvenilir Anne kanında yüksek konsantrasyon varsa uyuşukluk yapar 125I ve 131I sütte 2 hafta tutulur, kısa yarı ömürlü izotoplarda emzirme geçici kesilir Galaktore, burun tıkanması ve solunum problemleri Östrojen, yüksek dozda progesteron ve androjenler emzirmeyi bastırır; kız bebeklerde androjenler maskülinizasyon, erkeklerde siproteron antiandrojenik etkisi vardır. Östrojen/progesteron kontraseptifler süte az geçerler fakat emzirmeyi bastırabilirler Sarılıkta kernikterus riski; G6PD eksikliğinde kanama; sulfafurazol ve sulfametoksazol (ve kotrimoxazol) ve sulfasalazin güvenlidir; sulfametoksipiridazin uzun t _{1/2} 'si vardır ve kaçınılmalıdır

Aşağıdaki etkenler plazmadan süte geçen ilaç miktarını gösterir:

1. Alınan ilaç miktarı (mg/dL) ve plazmadaki serbest ilaç oranı.

2. İlaç iyonizasyon derecesi ve pKa'sı.
3. Alınan süt pH'sı ve miktarı. Bu miktar çocuğun yaşı ve kilosuna göre değişir.
4. İlacın yağda çözünürlüğü.
5. Sütte protein oranı ve burada ilacın proteine bağlanma oranı ve çözünürlüğü.
6. Diğer total süt miktarını değiştiren etkenler: Memede kan akımı, hormonal etki, emzirme yeterliliği ve beslenme durumu.

İlaçların fetüs üzerindeki etkileri: İlaçlar fetusu gebeliğin aşağıda verilen 3 aşamasında etkileyebilir fakat anomali çok geç görülebilir (Ör: dietil stilbestrol kullanan annelerin kız çocuklarında 15-20 yaşlarında ortaya çıkan vajinal adenokarsinom):

- a. İmplantasyonda (5-17 gün): Düşüğe neden olur.
- b. Embriyo döneminde (17-57 gün): Organlar diferansiye olduğu için konjenital anomaliye neden olur (ekstremiteler yokluğu, kalp deformasyonu). Talidomid gebeliğin 4 -7 haftasında malformasyona neden olur.
- c. Fötojenik dönemde: Bu aşamada ilaçların etkisi daha azdır. Buna rağmen ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır. Teratojenik etki (Tablo 94): Prenatal süre içinde oluşan ve fakat postnatal sürede gözlenen ve ilaçların neden olduğu embriyo anomalileridir.

Tablo 94. İlaçların neden olduğu teratojenite.

Kesin teratojen olarak bilinen ilaçlar:

- Talidomid
- Androjen ve progestinler: Etisteron
- Östrojen: Dietilstilbesterol
- Sitotoksikler: Metotreksat, klorambusil, siklofosfamid, busulfan
- Antikonvülsanlar: fenitoin, valproat
- Etanol (kronik kullanım)
- Tetrasiklin

Teratojen potansiyeli olabilenler:

- Oral antikoagulan
- Kortikosteroidler
- Bazı sitotoksikler: Kolşisin, vinka alkaloidi, aktinomisin D, azatiyopürin
- Anorektikler
- Antikonvülsanlar: Karbamazepin, fenobarbiton, valproik asit
- Uçucu anestezipler
- Organik çözeltiler
- Li⁺
- Tüberküloz ilaçları: Rifampin, PAS
- Kinin ve vitamin D (yüksek doz)

Fetüste ilaç dağılımı ve metabolizması: Genelde annedeki gibidir, fakat karaciğer enzimatik aktivitesi daha azdır. Bazı ilaçlar belli organlara dağılır; Tetrasiklin (kemik), klorpromazin ve klorokin (göz), tiyoürasil (tiroid) gibi. Diğer yandan, karaciğer CYP450 sistemi gebeliğin ilk 3 ayı içinde aktivite gösterir. İkinci trimester döneminde aktivitesi artar ve fetusta metabolitleri görülebilir.

VI. Hastalıklarda ilaç kinetiği:

Hastalık sonucunda ilaçların farmakokinetik parametrelerinde de değişiklikler olur. En çok görülen direkt değişiklik dağılım hacminde olur. İlaç bağlanması ve dağılımı arasındaki ilişki aşağıdaki formülde de özetlenebilir:

$$Vd = V_B + (F_B \cdot V_T / F_T)$$

Vd: dağılım hacmi; V_B: kan hacmi; V_T: ekstraselüler hacim; F_B: kandaki serbest ilaç fraksiyonu; F_T: dokudaki serbest ilaç fraksiyonudur.

Karaciğer Hastalıkları: Karaciğer önemli bir ilaç metabolizma organıdır. Karaciğer hastalığının ilaç kinetiğini belirgin şekilde etkilemesi beklenmektedir ve bazı ilaçların verilmemesi gerekmektedir. Bu ilaçlar:

A. Komayı arttıran ilaçlar:

Santral sinir sistem depresanları: Fenobarbiton, fenotiyazinler.

Tiyazid ve kıvrım diüretikler (furosemid).

Opiyatlar: Petidin, difenoksilat, pentazosin.

Amonyak içeren veya amonyağa dönüşen bileşikler.

TSA: Özellikle sedatif olanlar: Amitriptilin.

MAOI'leri: Özellikle seçici olmayanlar.

B. Sodyum tutulumu ve yük aşımına neden olan ilaçlar:

Na içeren antasitler: Karbenoksolon, penisilinler (Na içeren karbenisilin), fenilbutazon.

C. Sindirim sistemi kanama riskini artıran ilaçlar: K vitamin Emilimini (kolestiramin, parafin) veya bağırsakta oluşumunu azaltan ilaçlar (bazı geniş spektrumlu antibiyotikler).

NSAİD: Salisilatlar, indometazin, fenilbutazon.

Diğer ilaçlar: Propil tiyoürasil ve alkol.

D. Terapötik ya da toksik etkisi artan ilaçlar:

Oral antikoagülanlar (duyarlılık artışı). Teofilin, lidokain, azotiyopürin (metabolizma azalır, etki uzar/şiddetlenir veya toksisite oluşur).

Oral hipoglisemikler: Aşırı hipoglisemi riski; sulfonilüre, laktik asidoz riski; fenformin. Psödokolinesterazda azalma; Süksametyum. Diğer yandan karaciğer hastalığı, şiddetine göre de ilaç kinetiğini değiştirir. Bu değişiklikler özellikle kronik karaciğer hastalığında görülmektedir.

Karaciğer hastalığında 4 konu göz önüne alınmalıdır:

A. Karaciğer hastalığı: Hepatosit zedelenmesi ve dolaşım değişikliği; karaciğerde vasküler direnç artar, portal venler baypas edilir ve ekstrahepatik kollateral dolaşım oluşur. Sonuç olarak portal kanın %60'ı karaciğerden kaydırılır. Buna bağlı, ilaçlar daha az oranda karaciğere uğrarlar ve böylece metabolizmaları azalır. Karaciğerde protein sentezi, oksidaz enzimleri ve pıhtılaşma faktörleri azalır.

B. İntrinsik karaciğer ilaç klirensi, Kl_{int} : Karaciğer klirensi (Kl_H) iki önemli etkene bağlıdır.

$(Kl_H) = \text{Kan akımı (QL)} \times \text{çıkarma oranı (E)}$.

$$E = f_B \times Kl_{int} / (QL + f_B \times Kl_{int})$$

Kl_{int} etkisi ilaçların karaciğerdeki E değerlerine bağlıdır. Kl_H 'nin QL veya Kl_{int} 'e bağlı olmasına göre ilaçlar iki ana gruba ayrılır:

B1. QL ile sınırlı ilaçlar: $E > 0.7$: Metabolizma karaciğere gelen ilaç miktarına (QL) bağlıdır.

$$Kl_H = QL (Kl_{int} / (QL + Kl_{int}))$$

Kronik Karaciğer hastalığında hepatik kan akımı azalır, akut viral hepatitte artar, bu nedenle ilaçların hepatik klirensi de artar.

B2. Metabolizma kapasitesi ile sınırlı ilaçlar: $E < 0.7$ ve daha düşük olduğunda ilaçlar 1. derece kinetiğe tâbidirler. Metabolizma karaciğer enzimleri ve karaciğere gelen kandaki serbest ilaç miktarına bağlıdır. Bu ilaçlar iki ayrı grup içine ele alınırlar:

1. Proteine yüksek (> %80) oranda bağlı olanlar: Bu ilaçların klirensi proteine bağlanma ile etkilenir: Fenitoin, tolbutamid, diazepam, varfarin, kinidin, digitoksin.
2. Proteine bağlanmaları düşük olan ilaçlar: Bu ilaçların klirensi proteine bağlanma ile etkilenmez: Teofilin, amilobarbiton, kloramfenikol, parasetamol, antipirin.

Karaciğer hastalığının kinetik etkisi hepatosit azalması veya baypas oluşumuna bağlıdır. Karaciğer hastalığı her zaman ilaç metabolizmasının azaldığı anlamına gelmez. Bu durum karaciğer hastalığı özelliği ve etkilenen CYP450 izozimine bağlıdır. Karaciğer hastalığının ilaç metabolizması üzerine olan olumsuz etkisi, karaciğer hastalığında bozulmuş olan ilaç metabolizması enzimlerinin indüksiyonu ile iyileştirilebilir: Prednizonun enzim indükleyici etkisi ile fenilbutazon metabolizması düzeltilir. Kronik alkolizm ile siroz arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir. Sirozda alkol dehidrojenaz aktivitesi yarıya düşer. Buna karşı mikrozomal alkol oksidasyonu artar dolayısıyla kronik alkoliklerde alkol klirensi değişmez. Ayrıca kronik alkol kullanımında varfarin, aminopirin, fenitoin ve tolbutamid gibi ilaçların klirensi artar, akut alkol kullanımında ise ilaç metabolizması azalır. Bu konu alkoliklere ilaç verildiğinde dikkate alınmalıdır.

C. Plazma proteine bağlanma: Protein sentezi ve protrombin zamanı karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Karaciğer hastalığında protein sentezi azalır, dolayısıyla serbest ilaç fraksiyon oranı artar (tolbutamid %115, fenitoin %40 oranında artar). Diğer yandan metabolizması hepatik kan akımı ile sınırlı olan ilaçların (propranolol) proteine bağlanmasındaki azalma hepatik klirensi değiştirmez fakat dağılım ve yarı ömrü değiştirir. Çünkü:

$$t_{1/2\beta} = 0.693 \times V_d \beta / KI$$

Metabolizma kapasitesi ile sınırlı ve proteine bağlanmaya duyarlı olan ilaçlarda, eğer proteine bağlanma azalır ve fakat metabolizma kapasitesi veya dokuya bağlanma oranı değişmezse, Vd artar (varfarin, fenitoin) ve total plazma yoğunluğu azalır. Diğer yandan proteine bağlanmayla birlikte hepatik klirensi azalır, total ilaç konsantrasyonu değişmez veya artar, fakat serbest ilaç fraksiyonu artar. Bu durum, teofilin, prednizolon ve fenitoin gibi ilaçlarda görülen ters etkilere neden olur.

Karaciğer hastalığında albümin azalır. Bu nedenle bazı ilaçların (amilobarbiton, ampisilin) dağılımı artar. Ayrıca karaciğer hastalığında artan kan bilirubin oranı bazı ilaçların proteine bağlanmasını azaltır (kaydırma ile). İlaç ve albümin arasındaki bağlanma afinitesi de azalır.

D. Sindirim sisteminden ilaç emilimi: Karaciğer hastalığında ortaya çıkan portal hipertansiyon ince bağırsakta ödem ve mukozada yapısal değişikliklere neden olur. Karaciğer hastalığında metabolizma azalması ve porto-kaval anastomoz sonucu ortaya çıkan portal by-pass bağlı bazı ilaçların (propranolol) biyoyararlanımı artırır. Karaciğer hastalığında sindirim sisteminin yanı sıra diğer vital organların fizyolojisi de değişir. Beyinde metabolizma kapasitesi belirgin derecede değişir ve beyin ilaçlara daha duyarlı olur. Örneğin normal kişilerde sedatif bir ilaç komaya neden olmazken karaciğer hastalığı olanlarda komaya neden olabilir. Solunum depresanları hiperventilasyonu bloke ederek komaya neden olurlar. Amonyak içeren ilaçlar bağırsaklarda toksik metabolitlere dönüşürler ve karaciğeri baypas ettikleri için direkt olarak beyne geçerler ve komaya neden olurlar. Bazı amonyak metabolitleri psödo-nörotransmitterlere dönüşür. Bu durumda MAOI'leri komaya neden olur. Tiyazid gibi kaliüretikler ensefalopatiyi provoke eder (dolayısıyla amilorid gibi potasyum tutucu ilaçlar kullanılmalıdır). Karaciğer hastalığında asit ve ödem oluşur. Sodyum tutucu ilaçlar (fenilbutazon, karbenoksolon) veya sodyum içerenler (i.v. penisilin) ödemi daha da artırır. Pıhtılaşma kaskadı değişerek varfarinin antikoagülan etkisi akut viral hepatit durumunda artar.

Karaciğer ve böbrek hastalığında, hipoalbüminemiye bağlı olarak, albümine bağlanmada bir azalma, dağılım hacminde ise bir artış olur. Akut faz proteinlerdeki (AAG gibi) hastalığa bağlı artışlar bazik ilaçların bağlanmasını artırır ve dağılım hacmini azaltır. Bir ilacın doku bağlanmasındaki azalma, dağılım hacminde azalma ile sonuçlanır. Furosemidin dağılımı nefrotik sendromlu ve sirozlu hastalarda, sağlıklı kişilere göre, yaklaşık %50 daha fazladır. Bunun nedeni ise, plazma proteinlerine bağlanmanın azalmasıdır. Kinidin ve propranololun artan plazma protein'e bağlanması dağılım hacminde bir azalma ile sonuçlanır. Böbrek hastalarında, doku bağlanmasındaki bir azalma nedeniyle, digoksinin dağılım hacmi azalır. Plazma proteinlerine bağlanmanın ilaç klirensine direkt etkisi azdır. Sadece hepatik metabolizma ile atılan bir ilacın klirensi aşağıdaki formülde verilmiştir:

$$Klerans = \frac{HBF \times f_B \times Kl_1}{HBF + f_B \times Kl_1}$$

HBF: Hepatik kan akımı; f_B : Kandaki serbest ilaç fraksiyonu; Kl_1 : İlacın intrinsik hepatik klirensi' dir. Benzer bir denklem, klirensi sadece böbrek ile olan bir ilaç için de geliştirilebilir. Plazma proteinlerine bağlanmadaki değişikliklerin klirens üzerindeki etkisi, ilacın hepatik çıkarma oranına bağlıdır :

HBF/ $f_B \times Kl_1$ oranı).

Düşük hepatik çıkarma oranına sahip olan varfarin ve fenitoin gibi ilaçlar için $HBF > F_B \times Kl_1$ olur. Yukarıdaki formül aşağıdaki ilişkiye dönüşür:

$$KL = f_B \times Kl_1$$

Bir hastanın intrinsik metabolize etme yeteneğinde hiçbir değişiklik olmadığını varsayarak, düşük hepatik çıkarma oranı olan bir ilacın klirensi plazma protein bağlanması bozulmuş olan hastalarda daha yüksektir. Sonuç olarak ilacın kararlı durum düzeyleri bağlanma kapasitesi bozulmuş hastalarda daha düşük olacaktır. Yüksek hepatik çıkarılması olan ilaçlar için (propranolol, imipramin ve meperidin gibi) $HBF < f_B \times Kl_1$ olacağından $Kl = HBF$ olacaktır. Yüksek hepatik çıkarma oranı olan propranololun klirensi proteine bağlanmadan bağımsızdır (serbest fraksiyonu iki kat artsa bile). Yüksek çıkarma oranlı ilaçların kararlı durum konsantrasyonları, normal ve bağlanma kapasitesi azalmış olan hastalarda benzer olacaktır.

Bir ilacın bağlanmasındaki değişikliklerin yarı ömür üzerine etkisini tahmin etmek zordur çünkü yarı ömür klirens ve dağılım hacminin her ikisinin bir fonksiyonudur. Düşük hepatik çıkarma oranı olan ilaçların yarı ömürleri plazma protein bağlanmasındaki değişikliklere duyarlıdır; çünkü bu ilaçların klirensi kandaki serbest fraksiyona bağlıdır. Üremik hastalarda fenitoinin yarı ömrü sağlıklı kişilere göre daha kısadır. Diazepamın yarı ömrü böbrek yetmezliğinde 37 saat, sağlıklı kişilerde 92 saattir. Böbrek hastalığında, fenitoin ve diazepamın yarı ömürlerinin kısa olmasının nedeni plazma proteinlerine bağlanmanın azalması ve klirensin artmasıdır.

Bağlanmanın dağılım hacmine etkisi nedeni ile, yüksek çıkarma oranlı ilaçların yarı ömürleri de plazma bağlanmasındaki değişikliklere duyarlıdır. Plazma proteinlerine bağlanma artışı daha az bir dağılım hacmi ve daha kısa bir yarı ömre neden olur. İlaç bağlanmasındaki bir azalma daha büyük dağılım hacmi ve uzun yarı ömre neden olur. Propranololun bağlanması %90'dan ($F_B = 0.10$) %95'e ($F_B = 0.05$) artarken ilacın yarı ömrü 3.6 saatten 2.1 saate düşer. Bu bağlanma oranında görülen dağılım hacmi 315L'den 196 L'ye düşer. Propranololun klirensi temelde bağlanmadan bağımsızdır.

Dokulara ilaç bağlanmasındaki değişiklikler dağılım hacmini etkiler, fakat ilaç klirensini etkilemez. Bu nedenle doku bağlanmasındaki bir azalma, yarı ömür ve dağılım hacminde azalmaya yol açar. Doku bağlanmasındaki bir artış her ikisinde de artışa yol açar.

Klinik önemi: Dağılım hacmindeki değişiklikler ilaç bağlanması bozulmuş hastalarda (böbrek yetmezliği) bazı ilaçların (digoksin) yükleme dozunda değişiklik gerektirebilir (1.25 mg'ı yarıya düşürmek gibi).

Azalmış bağlanma ilaç klirensi ve C_{ss} 'yi etkilemektedir. Hastanın klirensinde değişiklik olmadığı takdirde, düşük hepatik çıkarma oranı olan bir ilacın C_{ss} 'si, plazma protein bağlanması bozulmuş hastada azalmıştır (bağlanması normal olan bir hastaya göre). Diğer yandan yüksek hepatik çıkarma oranı olan bir ilacın C_{ss} 'si normal veya bozulmuş plazma protein bağlanması olan hastalarda aynı olacaktır. Düşük bir çıkarma oranında C_{ss} 'ye ulaşmak için üremik hastalarda genellikle metabolize olan ilaç dozunu normal plazma bağlanması olan hastalara kıyasla artırmamız mı yoksa yüksek hepatik

çıkarma oranları olan ilaçlar için bağlanma değişiklikleri düşünmemiz mi gerekir? Teorik olarak ilaç etkilerinin, ilacın kan veya plazmadaki total konsantrasyonlarından ziyade serbest konsantrasyon ile daha yakından ilişkili olduğu düşünülür. Buna göre bozulmuş plazma protein bağlanması olan hastalarda serbest ilacın kararlı durumdaki konsantrasyonlarını incelemek uygundur. Burada:

$C_{ss} = K_o/K_l$. (K_o dozlama oranı; mg/dak, mg/saat, mg/gün)

Serbest ilaç yoğunluğu (C_{Fss}): $C_{Fss} = f_B \times K_o / K_l$,

Düşük hepatik çıkarma oranı olan ilaçlar için sadece hepatik metabolizma ile elimine edilenler için;

$K_l = f_B \times K_{l1}$ (K_{l1} ; karaciğer intrinsik klirens). Buna göre:

$C_{Fss} = f_B \times K_o / f_B \times K_{l1} = K_o / K_{l1}$

Bu denklem, düşük çıkarma oranı olan bir ilacın C_{Fss} 'sinin, plazma proteinlerine bağlanmasındaki değişikliklerden bağımsız olduğunu göstermektedir. Bu durumda normal ve bozuk plazma protein bağlanması olan hastalara, aynı günlük doz (K_o) verilmelidir. Bozulmuş bağlanmada total ilaç düzeyi düşük olmasına rağmen, C_{Fss} düzeyi normal ve bağlanma bozulduğunda da aynıdır.

Böbrek fonksiyonu bozulmamış ve karaciğer hastalığı bulgusu olmayan (kreatinin $K_l > 50$ mL/dk), nefrotik sendroma bağlı hipoalbuminemi olan (1,2-3,9 g/dL) hastalara ve sağlıklı kişilere fenitoin ve klofibrat verildiğinde nefrotik sendromlu hastalarda serbest fenitoin yüzdesinin (%19) kontrol grubuna göre (%10) yaklaşık iki kat fazla olduğu ve serbest fenitoin fraksiyonu ve albümin yoğunluğu arasında kuvvetli bir lineer korelasyon olduğu görülmüştür. Nefrotik hastalarda, bağlanma bozukluğunda fenitoinin kararlı durum yoğunluğu azalır (6,8 µg/ml'ye karşı 2,9 µg/mL). Çünkü total klirens 0,37 mL/dak/kg'dan 0,8mL/dk/kg'a yükselir. Fenitoinin serbest (bağlı olmayan) kararlı durum yoğunluğunda ise sağlıklı (0,7 µg/mL) insanlar ve nefrotik sendromlu hastalar (0,6 µg/mL) arasında belirgin fark yoktur. Benzer sonuçlar klofibrat ile de elde edilmiştir. Nefrotiklerde bağlanmanın (%11 serbest fraksiyon) sağlıklılara karşı (%4 serbest fraksiyon) bozulmasına rağmen ve kararlı durum plazma düzeyinin 131 µg/mL'den 46 µg/mL'ye azalmasına rağmen, kararlı durum serbest fraksiyonunun plazma klofibrat düzeyi sağlıklı (4,7 µg/mL) ve nefrotik hastalarda aynıdır (5 µg/mL).

Serbest ilaç C_{ss} 'si normal plazma protein bağlanması olanlarda ve nefrotik hastalarda farklı olmadığından, klofibrat veya fenitoin gibi ilaçların günlük dozlarında nefrotik hastalar için doz ayarlamasına gerek olmadığı önerilmiştir. Bu önemlidir, çünkü prensipte bu öneri düşük hepatik ekstraksiyon oranı olan çoğu ilaçlara, hastalık veya ilaç etkileşim sonucu plazma protein bağlanmasının bozulduğu koşullarda da uygulanabilir. Plazma protein bağlanması bozulmuş olan hastalarda, düşük kan veya plazma ilaç düzeyi, ilaç düzeyi monitörizasyonunda klinik önem taşımaktadır.

Bir ilacın önerilen terapötik konsantrasyon aralığının belirli derecede plazma protein bağlanmasına dayandığı unutulmamalıdır. Düşük çıkarma oranı olan ilaçlar için plazma bağlanmasındaki bir değişiklik terapötik konsantrasyon sınırında da bir değişiklik anlamına gelir. Örneğin epileptik hastalarda fenitoin için terapötik konsantrasyon sınırı 10-20 µg/mL olmasına karşın, normal hastaya göre plazmada 2 kat fazla serbest ilaç fraksiyonu olan ciddi böbrek yetmezliği olan epileptiklerde

fenitoinin terapötik yoğunluğu 5 ile 10 µg/mL'dir. Bir ilacın yeterli kan düzeyinden az olması hastanın daha yüksek günlük doza ihtiyacı olduğu anlamına gelebilir, fakat bu aynı zamanda hastanın yeterli şekilde dozu aldığını ancak ilacın plazmada daha az bağlandığını da ifade edebilir.

Fenitoin, klofibrat ve ilgili ilaçlar için geliştirilen prensipler yüksek hepatik çıkarma oranı olan ilaçlara uygulanmaz. Bu ilaçların klirensi hepatik kan akımına yaklaşır ve bağlanmadan bağımsızdır. Kararlı durumdaki serbest ilaç yoğunluğu aşağıdaki eşitlikte verilmiştir:

$$CF_{ss} = f_B \times K_o / HBF$$

Böylece verilen bir dozlama oranında (K_o), propranolol ve imipramin gibi ilaçların kararlı durumdaki total düzeyleri hastanın plazma protein bağlanma kapasitesinden bağımsız olacaktır fakat serbest ilaç düzeyleri, bağlanması bozuk bir hastada daha yüksek ve bağlanması artmış hastada ise daha düşük olacaktır. Yüksek hepatik çıkarma oranı olan bir ilacın ortalama kararlı durum yoğunluğu veya aynı günlük dozu, hastanın bağlanma durumuna bağlı olmak üzere, bazı hastalarda daha toksik veya daha az etkili olabilir.

Propranolol veya benzer karakterdeki ilaçlarda bağlanma değişikliklerinin sonucu klinik önemden ziyade teoriktir. Bu durum bu ilaçların çoğunun güvenlik sınırlarının yüksek olmasına bağlanabilir veya bunlar daha çok AAG'ye bağlanır. AAG yoğunluğu, hastalıkta azalmaktan çok (az bağlanma oranı), artar (daha fazla bağlanma oranı) ve konsantrasyondaki dalgalanma geçici olma eğilimindedir.

Hipoalbuminemi hastalarda fenitoinin yan etkileri %11 olurken, serum albümini normal olan hastalarda bu oran %4 bulunmuştur. Diğer yandan serum albümini 2,5 g/dL'den az olanlarda prednizonun yan etkilerinin iki kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Benzer durum klordiazepoksid ve benzodiazepinlerle de görülmüştür. Hipoalbuminemi hastalarda %9 SSS depresyonu görülmüştür, fakat normal serum albümini olan hastalarda bu oran %3 civarında kaydedilmiştir. Hipoalbuminemi hastalardaki ilaç yan etkilerinin yüksek oranda olmasının bir nedeni de hastada görülen azalmış plazma proteininin yanı sıra bozulmuş klirens rol oynayabilir. Ayrıca plazma protein bağlanmasının azalması da bir nedendir. Hepatik ve/veya böbrek fonksiyonunda azalma yüksek C_{ss} serum serbest konsantrasyonuna neden olurken, total ilaç düzeylerinde az oranda değişim olur veya hiçbir değişim olmayabilir. Azalmış plazma protein bağlanması olan hastalarda ilaç yan etki oluşumunun yüksek olmasının başka bir nedeni de serbest ilacın klirensinin genellikle değişmemesine karşın, ilacın yarı ömrünün daha kısa olmasıdır. Bozulmuş plazma protein bağlanması olan bir hasta normal doz ile tedavi edilirse, normal plazma protein bağlanması olan hastalarla uyumlu bir ortalama serbest ilaç yoğunluğu bulunur, fakat daha yüksek bir doruk konsantrasyon da görülür. Kararlı durum doruk-eşik konsantrasyon oranı serbest fenitoin için sağlıklı kişilerde sadece 1.25'dir, fakat hipoalbuminemi olan ve azalmış plazma protein bağlanması olan nefrotik hastalarda 2 katına çıkar. Fenitoin, diazepam ve klofibrat gibi ilaçların total günlük dozunda bir değişiklik önerilmezken, azalmış plazma protein bağlanması olan hastalarda bu ilaçların daha sık verilmesi önerilir. İlaç kinetiği genel olarak hastalık hallerinde değişir (Tablo 95).

Sindirim sistemi hastalıkları: Bu sistemdeki herhangi fizyolojik veya patolojik değişiklik ağızdan alınan ilaçların emilimini değiştirir:

- a. Gastrik boşalma:* Bazı ilaçların emilim oranını ve hızını azaltır. Migren mide boşalmasını azaltır ve böylece ilaçların emilimini de azaltır (asetil salisilat). Boşalmayı artırmak için metoklopramid kullanılır.
- b. İnce bağırsak hastalığı:* Mide boşalmasını ve mukozayı bozarak ilaç emilimini etkiler.

Tablo 95. Bazı ilaçların klirensini azaltan patofizyolojik durumlar.

Böbrek hastalığı	Amikasin, Gentamisin, Tobramisin, Kanamisin, Netilmisin, Digoksin, Prokainamid, N-Asetil Prokainamid, Metotreksat, Lityum, Vankomisin, Simetidin, Kloramfenikol
Karaciğer hastalığı	Fenitoin, Fenobarbital, Valproik Asit, Lidokain, Kinidin, Verapamil, Nifedipin, Teofilin, Kloramfenikol, Siklosporin
KVH	Verapamil, Nifedipin, Disopramid, Propranolol
KKY	Lidokain, Kinidin, Teofilin
Hipotiroidizm	Digoksin

KVH: kardiyovasküler hastalık; KKY:kronik kalp yetmezliği.

Çölyak hastalığı jejunumu etkiler, mikrovilluslar ve villusları zedeler ve emilimi azaltır. İntra luminal pH değişir, azalan mukozal enzim aktivitesi enterohepatik döngüyü değiştirir. Farklı ilaçların kinetiği farklı şekilde değişir: Ampisilin kinetiği değişmezken, amoksisilin ve pivampisilin emilimi azalır. Sefalekssin, klindamisin, fusidik asit, sulfametoksazol ve trimetoprimin emilimi artar. Diğer yandan Crohn hastalığı genelde terminal ileumu etkiler fakat ince bağırsak ve kolonun her bölümünü etkileyebilir. Klindamisin ve sulfametoksazol emilimi artar, trimetoprim emilimi ise azalır ve bu nedenle bakteriyel direnç oluşabilir.

c. Pankreatik hastalık: Steatore lipofilik moleküllerin emilimini azaltır. Klindamisin, sefalekssin gibi ilaçların emilimi azalır. Dikloksasilin klirensi artar ve bu durum doz artımını gerektirir.

Kardiyovasküler sistem hastalıkları: Kinetik olarak bir ilacın plazma klirensi, klirens organının intrinsik klirensi, kan akımı ve plazma protein bağlanması tarafından belirlenir. Kardiyovasküler hastalıklar bu değişkenlerin birini veya daha fazlasını etkileyebilir. Konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) kalp debisinin azalması nedeni ile hepatik perfüzyon azalır. Bu değişiklikler, propranolol, pentazosin ve lidokain gibi yüksek hepatik çıkarılması olan ilaçların klirensini azaltır.

Kardiyak fonksiyondaki değişiklikler, AAG gibi ilacı bağlayan proteinlerin konsantrasyonlarını, kan veya sıvı pH'sını değiştirebilir veya endojen bağlanma inhibitörlerinin oluşumuna neden olabilir. Bu etkiler plazma ve dokudaki ilaç bağlanmasını etkileyebilir. KKY aynı zamanda karaciğerdeki ilaç metabolizmasını da etkiler fakat bunun temeli açık değildir. Aminopirin klirensi KKY olan hastalarda 30 mL/dk, kontrol sağlıklı gruplarda 125 mL/dk olarak bulunmuştur. Aminopirin ve teofilin gibi ilaçların metaboliti KKY olan hastalarda azalır. Lidokainin klirens de karaciğer kan akımındaki

değişikliklere duyarlıdır. Hemodinamik dolaşımı bozulmuş miyokard enfarktüsülü hastalarda lidokainin plazma düzeyi %50 artar. Lidokainin C_{ss} düzeyi kardiyak indeks ve karaciğer kan akımına belirgin şekilde bağlıdır. Kalp debisi bilindiği zaman istenen plato yoğunluğuna ulaşmak için gerekli lidokain infüzyon hızını saptamak amacı ile bir nomogram geliştirilmiştir. Bu metoda göre 80 mL/dk/kg gibi normal kalp debisi olan hastada 3 µg/mL lidokain yoğunluğuna ulaşmak için dakikada 28 µg/kg infüzyon hızı gerekmektedir (70 kg için yaklaşık 2 mg/dk/70 kg). KKY olan ve kalp debisi 40 mL/dk olan bir hastada aynı düzeye ulaşmak için 12 µg/kg/dk lidokain infüzyonu gerekir (0.8 mg/dk/70 kg). Buna göre azalmış kalp debisi olan hastalarda lidokain klirensinin düşmesine bağlı olarak gelişen toksisiteyi önlemek için lidokain dozunun azaltması gerekir.

Propranolol, metoprolol ve diğer β- blokerlerin klirensi karaciğer kan akımına bağlıdır. Bu ilaçlar hipertansiyon tedavisinde yaygın şekilde kullanılır. Sınırdaki hipertansiyon hastaları bazen yüksek kalp debisine sahip iken, kronik hipertansif hastalarda kalp debisi normal veya düşük olur. Bu hastalarda (kalp debisi = 83 mL/dk/kg) propranolol klirensinin hipertansif hastalarda görülenin (kalp debisi = 111 mL/dk/kg) sadece %50'si olduğu bildirilmiştir.

Oral kinidin kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılmıştır. Kardiyak hastalarda dozun %20'si böbrek ile atılır ve hepatik çıkarma oranı %20-25 oranındadır (0.20-0.25). Kinidinin farmakokinetiği KKY olan ve olmayan kardiyak hastalarda i.v. enjeksiyondan sonra saptanmıştır. Her iki grupta yarı ömrü yaklaşık aynıdır (6-7 saat) fakat, sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, KKY olan hastalarda kinidinin böbrek klirensi %50 daha az ve total klirensi %35 daha azdır. Bu da KKY olan hastalarda kinidinin daha az sürdürme dozuna gereksinim olduğunu göstermektedir. Kinidin'in dağılım hacmi KKY olan hastalarda azalır: KKY de V_d = 1.8 L/kg, kontrol grubunda ise V_d = 2.7L/kg'dır. KKY olanlarda V_d'nin küçük olmasının nedeni hızlanmış plazma protein bağlanması (olasılıkla artmış akut faz proteinlerin düzeyine bağlıdır) veya bozulmuş doku bağlanması gibi etkenler olabilir.

Prazosin vazodilatör etkilerinden dolayı KKY' de yararlı bir antihipertansif ajandır. 5 mg'lık bir oral dozdan sonra kan düzeyinin altındaki toplam alana karşı zaman eğrisi KKY olan hastalarda sağlıklı bireylere göre yaklaşık 2 kat daha büyüktür. Prazosin yarı ömrü KKY hastalarında 6 saat, kontrol hastalarında 2.5 saattir. Bozulmuş metabolizma nedeniyle KKY'li hastalarda prazosin dozunun azaltılması gerekir.

Teofilinin klirensi sigara içen kişilerde (55 mL/saat/kg), sigara içmeyen kontrollere göre (39 mL/saat/kg), KKY olan hastalarda azalır (26.5 mL/saat/kg) ve teofilin toksisitesi artar. Bu nedenle KKY'de teofilinin sürdürme dozu %50 oranında azaltılmalıdır. Kardiyovasküler sistem hastalıklarında değişen farmakokinetik parametreler:

a. Emilim değişikliği: Kalp yetmezliği mukozal ödeme ve malabsorbsiyona neden olur. Bunun yanı sıra, sindirim sisteminde kan akımı azalır, splanknik vazokonstrüksiyona neden olur ve dolayısıyla emilim de azalır. Kardiyovasküler hastalıklarda emilimi azaltan (prokainamid) veya düzensiz kılan ilaçlar (digoksin) sindirim sisteminde motilite azalması, salgı azalması ve pH değişikliği gibi diğer bozukluklara da neden olur.

b. Dağılım: Kronik kalp yetmezliği bazı ilaçların Vd'sini azaltır: Kinidin ve prokainamid'in dağılımı normalin 1/3 düzeyine düşer. Dağılımın azalması ilacın plazma yoğunluğunu artırır. İyi perfüze olan organlar (kalp, beyin) toksisiteye neden olabilecek düzeye kadar daha fazla ilaç alırlar. Dağılım hacminin azalması, ilacın dokuda perfüzyonunu ve kan/doku partisionunu azaltır (lidokain). Fakat dağılımı zaten düşük olan ilaçların dağılım hacmi değişmez (furosemid). Kardiyovasküler hastalıklardan, miyokard enfarktüsü α 1-asit glikoproteini artırır. Bu nedenle bazik ilaçların, proteine bağlanmalarında artışa bağlı olarak, efikasitesi azalır (dizopiramid). Ayrıca kardiyak fonksiyon değişikliği, kan ve diğer sıvıların pH'sını değiştirerek ve bağlanma inhibitörünün üretimini artırarak ilaçların plazma ve dokuya bağlanmalarını değiştirir.

c. Atılma: Karaciğer ve böbrek klirensi azalır. Perfüzyon azalmasına bağlı karaciğer çıkarma ve metabolizma kapasitesi azalır. Hepatik çıkarması yüksek olan ilaçların (>%70) metabolizması belirgin şekilde azalır. Sonuç olarak ana ilacın ve metabolitlerin $t_{1/2}$ 'si uzar. Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ile birlikte yer alırsa, lidokain ve iki metabolitinin (mono-etil- glisin ksilidid (MEGX) ve glisin ksilidid (GX)) yarı ömrünü ve kararlı durum konsantrasyonunu artırır. Kardiyovasküler sistemde kullanılan diğer ilaç teofilinin $t_{1/2}$ 'si de artar ve klirensi azalır. Kalp yetmezliğinde GFR azalır, fakat böbrekte tübüler geri alım artar. Bu nedenle kalp yetmezliğinde ilaçların klirensi azalır (prokainamid) ve metabolitlerin birikimi ortaya çıkar.

Konjestif kalp yetmezliğinde doz ayarlaması:

1. İlk önce yağsız ağırlık saptanır ve buna göre yüzey alanı hesaplanır.
2. KIKr hesaplanır.
3. İlacın klirensi ölçülür (Ör: digoksin).

$$Kl_{\text{digoksin}} = (1.303 \times KIKr) + (20 \text{ mL/dak}/1.73 \text{ m}^2) \text{ veya } Kl_{\text{digoksin}} = 1.07 \times KIKr + 28$$

4. Kararlı durumdaki yoğunluğa bağlı verilmesi gereken doz ölçülür.

$$\text{Doz} = C_{\text{SS}} \times Kl_{\text{digoksin}} \times \tau / F.$$

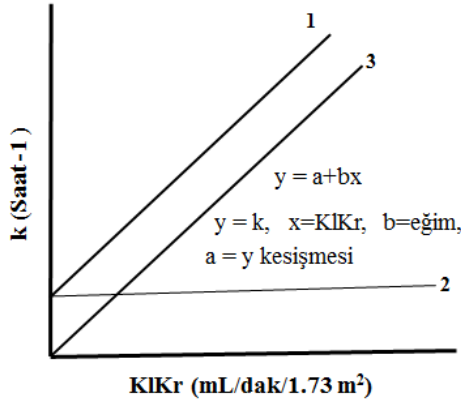
Böbrek hastalıkları: İlaçların böbrekten klirens oranlarına göre kinetiklerini değiştirir:

1. Klirensi tamamen böbrekten olan ilacın klirensi belirgin olarak değişir: $Kl_{\text{böb. olmayan}}=0$; $a>0$
2. Klirensi tamamen böbrek dışı olanlar: $Kl_{\text{böb. olmayan}} >0$, $a=0$
3. Klirensi böbrek ve böbrek dışı olanlar: $Kl_{\text{böb. olmayan}} >0$, $a>0$.

Ke ile KIKr arasındaki lineer ilişki ilacın klirens tipine göre değişir (Şekil 99).

Klirensi yüksek oranda böbrekle olan ilaçlardan biri sefaleksindir. Sefaleksinin $Kl=4.3 \text{ mL/dak/kg}$ 'dir. İdrar ile değişmeden atılan oran= %91'dir. 70 kg ağırlığında erkek hastada total $Kl = 4.3 \times 70 = 300 \text{ mL/dak}$. 'dır.

Böbrek $Kl = 0.91 \times 300 = 273 \text{ mL plazma/dakika}$ 'dır.



Şekil 99: Böbrek hastalığında KIKr ve ke ilişkisi.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması: Böbrek yetmezliği, böbrek ile yüksek oranda atılan ilaçların birikimine neden olur. Bu nedenle doz ayarlamasında dozu veya dozlar arası süreyi değiştirmek gerekir. Bu amaçla kreatinin klirensi (KIKr), mL/dak aşağıdaki denklemlerle ölçülür:

a. erkeklerde $KIKr = (140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık, kg} / 72 \times \text{Serum kreatinin, mg/dL}$. (kadınlardaki KIKr=erkek değeri x 0.85).

$KIKr = 1.23 (140 - \text{yaş, yıl} \times \text{Ağırlık, kg}) / \text{Plazma kreatinin } \mu\text{M}$ (kadınlarda 1.23 yerine x1.04)

Bu denklem GFR'yi doğru şekilde yansıtan KIKr ölçümü istendiğinde kullanılır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde bu denklem kullanılamaz (serum kreatinin > 5 mg/dL).

b. $KIKr (\text{mL/dak}/72 \text{ kg}) = (140 - \text{yaş}) / \text{Serum kreatinin, mg/dL}$

c. $KIKr (\text{yüzey alanına göre mL/dak}/1.73 \text{ m}^2)$ erkeklerde = $98 - 0.8 (\text{yaş} - 20) / \text{Serum kreatinin, mg/dL}$ (kadınlarda erkek değeri x 0.9)

Bu denklem doz ayarlamasında normal böbrek fonksiyon fraksiyonu ölçümünde ve normal KIKr ile karşılaştırılmada tercih edilir.

Kreatinin klirensi (KIKr) idrar ve plazma kreatinin yoğunluğu ile de hesaplanabilir:

$KIKr = (\text{İdrar } [kr] / \text{Plazma } [kr]) \times V$ (total idrar hacmi)

Kl ve klirens oran sabiti çeşitli işlevlere bağlıdır.

$Kl = Kl_{\text{böbrek}} + Kl_{\text{hepatik}} + Kl_{\text{diğer}}$

$k = k_{\text{böbrek}} + k_{\text{hepatik}} + k_{\text{diğer}}$ (genelde böbrek ve böbrek olmayan k alınır)

KIKr (mL/dak) başka bir yöntemle de hesaplanır:

$KIKr (\text{mL/dak}) = KIKr (\text{mg/saat}) \times 100 / \text{Serum Kr} (\text{mg/dL}) \times 1440$

Erkeklerde: kreatinin klirensi (mg/24 saat) = $\text{Ağırlık (kg)} \times [29.3 - (0.203 \times \text{Yaş, yıl})]$

Kadınlarda: kreatinin klirensi (mg/24 saat) = $\text{Ağırlık (kg)} \times [25.3 - (0.175 \times \text{Yaş, yıl})]$

Düzeltilmiş KIKr = ölçülen KIKr x $(1.0 - 0.03 \times \text{Serum Kr})$

$KIKr = (\text{İdrar Kreatinin} / \text{Plazma Kreatinin yoğunluğu}) \times \text{İdrar hacmi}$

KIKr, serum kreatinin, yaş ve ağırlık ilişkisinden hesaplanabilir. Böbrek fonksiyonu normal olan bir insana 10 milyon ünite penisilin verilirse, KIKr'i 20 mL/dk olan bir böbrek hastasına 2.8 milyon ünite

penisilin G verilmelidir. Sürdürme dozunda olduğu gibi yükleme dozuna da dikkat edilmelidir; çünkü KIKr'i azalmış olan böbrek hastasında yarı ömür uzar ve kararlı durum elde etme süresinin uzaması ve ilaç birikimi söz konusu olabilir.

Bazı ilaçların klirensi dolaylı olarak kreatinin klirensi ile orantılıdır:

Böbrek kanamisin klirensi = KIKr x 0.65

Digoksin klirensi = (0.88 KIKr + 0.33) ± %52

Digoksin dağılımı = (3.12 x KIKr + 3.84) ± %30

Kreatinin klirensinin yanı sıra böbrek fonksiyonu ve buna bağlı ilaç klirensi ürat klirensi ile de ölçülebilir, fakat KIKr daha güvenilirdir:

$$\text{Üre kleransı (mL.dakika}^{-1}) = \frac{\text{Üre atımı (mg.24 saat}^{-1}) \times 100}{\text{Kan üre (mg.100mL}^{-1}) \times 1440}$$

Böbrek kanamisin klirensi = Üre klirensi x 1.42

1.42 = 0.65 x ölçülen KIKr / ölçülen üre klirensi.

Üre klirensi protein tüketimi ile orantılıdır: Üre klirensi = 1/3 tüketilen protein miktarı. Genel olarak serbest protein tüketimi 1 g protein/kg düzeyindedir. Maksimum günlük protein tüketimi 60 g veya kontrollü olarak 18-40g arasında değişir. Böbrekten atılan değişmeyen ilaç fraksiyonu (*f*) böbrekten atılmış olan total ilaç fraksiyonunu:

$$k_{\text{böbrek}} = k(f),$$

$$k_{\text{böbrek olmayan}} = k(1-f),$$

$$k = k(f) + k(1-f)$$

Böbrek yetmezliğinde böbrek dışı klirens değişmediği için, *k(f)* x hasta fraksiyonel böbrek fonksiyonu (*Fx*) böbrek yetmezliğindeki klirens sabitesini (*k_{böbrek, yetmez.}*) gösterir:

$$F_x = \text{KIKr (hasta)} / \text{KIKr (normal)} \text{ ve}$$

$k_{\text{böbrek, yetmez.}} = k(f)F_x + k(1-f)$. Bu denklem aşağıdaki gibi de yazılır:

$$k_{\text{böbrek yetmez.}} = k [f(F_x - 1) + 1]$$

$$k = 0.693 / t_{1/2},$$

$k_{\text{böbrek, yetmez.}}$ hesaplandıktan sonra, böbrek hastalarında 1. derece kinetiği olan ilaçlar için doz ayarlaması yapılabilir. Maksimum ve minimum ilaç yoğunluğu seçildikten sonra, uygun dozlar arası süre de hesaplanabilir:

$$C_{pt} = C_{p0} \times e^{-k_{\text{böbrek yetmezliği}} t}$$

C_{pt} ve C_{p0} : *t* zamanda ve başlangıç ilaç serum yoğunluğu .

$$t = \ln(C_{p0} / C_{pt}) / k_{\text{böbrek, yetmez.}}$$

Daha sonra verilmesi gereken doz hesaplanır. Bu aşağıdaki denklemlerden birine göre yapılabilir:

$$\text{Doz} = C_{ss} \times Kl \times \text{dozlar arası süre}(\tau) / F.$$

veya $Doz = C_{p0} \times Vd (1 - e^{-\text{keyetmezlik} \times \tau})$

Böbrek hastasında $Doz = \text{Normal insandaki dozlama oranı} \times \text{Digoksin } Kl_{\text{hasta}} / \text{Digoksin } Kl_{\text{normal}}$

digoksin dozlama oranı: $\text{Digoksin } Kl_{\text{normal böbrek}} = \text{Normal digoksin } Kl \times \text{Değişmemiş atılan fraksiyon}$

$$\text{Digoksin kleransı (böbrek hastası)} = \frac{\text{Kreatinin kleransı (böbrek hasta)}}{\text{Kreatinin kleransı (sağlıklı)}} \times \text{Digoksin kleransı (sağlıklı)}$$

Böbrek yetmezliğinde verilmesi gereken yükleme dozu değişmezken, sürdürme dozunun hesaplanması gerekir: $\text{Böbrek yetmezliğinde} = \text{Normal sürdürme dozu} \times \text{total } Kl_{\text{böbrek yetmezliği}} / \text{total } Kl_{\text{normal}}$

sürdürme dozu: $\text{Total } Kl_{\text{böbrek. yetmez}} = [Kl_{\text{böbrek.yetmez}} \times KIKr / 100 \text{ ml/dk}] + Kl_{\text{böbrek olmayan}}$

Tiroid hastalıkları: Direkt olarak veya karaciğer fonksiyonunu etkileyerek ilaçların kinetiğini değiştirir. Ayrıca bazı organlarda çeşitli moleküler değişikliklere de neden olur. Karaciğer metabolizma kapasitesini, kan akımını ve klirensini ve böbrek klirensini değiştirir.

Tiroid fonksiyonu değişikliği, ilaç klirensi, ilaç çıkarması ve metabolizmasını etkileyerek çeşitli kinetik değişikliklere yol açar.

Emilim Değişikliği: Hipertiroidizmde sindirim sistemi motilite artışı nedeniyle birçok ilacın (digoksin, riboflavin gibi) emilimi ve biyoyararlanımı azalır. Riboflavin biyoyararlanımı hipotiroidizmde artar. Riboflavin emilimindeki artış antikolinergik ajan verildiğinde de gözlenir. Asetaminofen emilimi tedavi edilmemiş tirotoksikozlarda hızlıdır (tedavi sonrasına göre) fakat hipotiroidili hastalarda emilimi göreceli olarak yavaş olur.

Tiroid aktivitesi ile digoksin arasında ters ilişki söz konusudur. Hipertiroidizmde miyokard Na-K-ATPaz artışı ve düşük kan digoksin (Vd artar) düzeyi saptanmıştır. Hipertiroidizmde K vitaminine bağlı pıhtılaşma kaskadı değişir. Tiroid aktivitesi hepatik oksidaz aktivitesini değiştirir. Hipertiroidizm, propranololun bağlanmasını azaltarak dağılımını artırır. Diğer yandan hipotiroidizmde (Vd azalır) kan digoksin düzeyi artar. Tirotoksikoz hastalarda digoksinin dokulardaki yoğunluğu yüksektir. Tiroid hastalığında metabolizması değişen ilaçlar Tablo 96'da verilmiştir.

Klirens değişikliği: Böbrek plazma akımı hipotiroidizmde azalır, hipertiroidizmde ise artar. İlaçların böbrek klirensi de benzer bir yolla etkilenebilir. Klinik olarak hipertiroidik hastalar kardiyak glikozidlere daha az duyarlıdır. Bu kinetik değişikliklerin temelinde böbrek veya biliyer klirens veya karaciğer metabolizması gibi etkenler yer alabilir. Kinetik değişiklikler hipertiroidizmdeki digoksinin klinik rezistansını açıklamada yetersizdir. Na^+ , K^+ -ATPaz pompası sayısında bir artış olabilir. Bu hipotez yenidoğanlardaki digoksin'e olan rezistansı da açıklayabilir.

Metabolizma değişikliği: Genelde karaciğer mikrozomal ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitesi hipotiroidizmde azalmış, hipertiroidizmde artmıştır. Antipirinin yarı ömrü hipertiroidizmde 8 saat, hipotiroidizmde 17 saattir. Tedaviden sonra her iki grupta da yarı ömür değerleri normal sınırlarda yaklaşık 12 saat olarak saptanmıştır.

Tablo 96. İlaçların tiroid hastalığında kinetik değişiklikleri.

İlaçlar	Hipotiroidizm (Miksödem)	Hipertiroidizm
Digoksin	Plazma yoğunluğu artar, $t_{1/2}$ değişmez; GFR azalır	Emilim ve plazma yoğunluğu azalır, Kl ve karaciğer metabolizması artar; GFR artar
Antipirin	$t_{1/2}$ ve Vd artar; Kl azalır	Kl artar; $t_{1/2}$ azalır
*Oral antikoagülanlar		PT uzar, vitamin K katabolizması artar
**Steroidler	Kortizol sentezi azalır, $t_{1/2}$ uzar	Kortizol sentezi artar, $t_{1/2}$ kısalmır
Tiroid hormonları	T4'ün $t_{1/2}$ 'si 9-10 güne çıkar	T4'ün $t_{1/2}$ 'si 1 haftadan 3 güne düşer
**Antitiroidler	Propil tiyoürasil ve metamizol $t_{1/2}$ 'si uzar.	Propil tiyoürasil ve metamizol $t_{1/2}$ 'si kısalmır.
Propranolol	?	Kl ve Vd artar
Oksazepam	?	Kl 3 kat artar, $t_{1/2}$ kısalmır

*: vitamin K katabolizmasını artırarak ; **: hepatik mikrozomal enzimleri etkileyerek; ?: veri yok.

Benzer bulgular asetaminofen, metamizol, propil tiyoürasil klirensi için de bildirilmiştir. Ötiroid hastalara göre hipotiroid hastalarda asetaminofen daha yavaş, hipertiroid hastalarda ise ilaç daha çabuk emilir ve atılır. Tiroid hastalığı propranololun klirensini önemli derecede etkiler. 160 mg/gün propranolol alan hastada, hipertiroidili hastaların ilaç C_{ss}'si 38 ng/mL iken bu düzey ötiroid hastalarda 75 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Aynı dozu alan hipotiroid hastalarda tiroksinle tedaviyi takiben propranololun C_{ss}' si 117 ng/mL'den 69 ng/mL'ye düşmüştür.

İnfluenza ve ilgili hastalıklar: Enfeksiyon hastalıklarının ilaç farmakokinetiğine olan etkileri az bilirse de önemli değişikliklerin olduğunu öne süren kanıtlar elde edilmiştir. Kronik astımlı çocuklarda viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) sırasında teofilinin yarı ömrü akut dönemde (7 saat) iyileşme dönemine göre daha uzundur (4 saat). İnflenzaya bağlı solunum hastalığını kontrol etmek için viral enfeksiyona bağlı ateşi olan çocuklara verilen yüksek teofilin dozu intoksikasyona neden olur.

İnflenzaya karşı aşılama teofilin klirensi azalır, sağlıklı bireylerde yarı ömrünün iki katına çıktığı ve yüksek C_p görülmüştür. Ateş de ilaç metabolizmasını etkiler. Sağlıklı kişilerde, antipirinin yarı ömrü ateş sırasında ateş öncesi değerlere göre %30 artar. Çocuklarda ateş sırasında antipirinin klirensi 32 mL/saat/kg iken, afebril durumda 59 mL/saat/kg olur.

Yanık: Yaygın ve ciddi yanıklar ilaçların farmakokinetiğinde önceden belirlenemeyen değişikliklere neden olabilecek çeşitli fizyolojik farklılıklara neden olabilir. Yanık travmasından sonra glomerüler filtrasyon hızında yükselme bulunmuştur. Bu, yanık hastalarında aminoglikozid antibiyotiklerin normalden daha hızlı klirensine yol açabilir. Ciddi gram negatif enfeksiyon için 5 mg/kg/gün normal gentamisin dozu ile tedavi edilen hastalarda sub-terapötik plazma yoğunluğu ve doruk gentamisin

konsantrasyonları 4 µg/mL'nin altında bulunmuştur. Yanık durumunda özellikle genç hastalarda olmak üzere gentamisin yarı ömrü normalden kısadır. Bunlarda yeterli gentamisin düzeyi elde etmek için günlük dozun 12 mg/kg/güne çıkarılması ve doz aralığının da 8 saatten 4-6 saate düşürülmesi gerekir. Sıvı kaybına bağlı olarak çoğu ilaçların kinetiği büyük değişiklikler gösterir. Kaybolan sıvı miktarı aşağıdaki denklemden hesaplanır. Buharlaşmaya bağlı sıvı kaybı:

$$\text{Sıvı kaybı (mL/saat)} = (25 + \text{yanık alanı (total vücut yüzeyinin yüzdesi)}) \times \text{Vücut yüzey alanı m}^2$$

Yanıkta bifazik metabolik değişiklik gözlenir: Başlangıçta (şok evresi) hipometabolizma ve daha sonra bunu takip eden hipermetabolik evre ortaya çıkar (akış evresi). Plazma proteini artış veya düşüş gösterebilir. Buna bağlı olarak serbest ilaç düzeyinde düşüş veya artış gözlenir. Yanık yaralarından ilaçların dolaşıma olan geçişi artar. Termal travma glomerüler filtrasyonu artırır (tübüler salınım artar). Yanık, alanına ve şiddetine göre diğer patolojik değişikliklere yol açarak kinetik parametreleri değiştirir. Vücut yüzey alanının %10-15'inden fazlası yandığında kardiyovasküler, sindirim sistemi, hepatik ve böbrek bozuklukları görülür.

Hipokrat M.Ö. 400 yılında gündüz uykusunun hastalığı, gece uykusuzluğunun ise ağrı ve acı göstergesi olduğuna işaret etmiştir. İnsan vücudunun zamansal biyolojik bir yapı olduğu bilinmektedir. Biyolojik sistemlerde homeostazın sürdürülmesi gereklidir ve çevre ile adaptasyon sağlanması gereklidir. Beynin farklı bölge ve dokularında biyolojik saat olsa da diğerlerini kontrol ve organize eden ana saat hipotalamusun üst kiyazmatik (SCN) çekirdeğinde bulunur. Hastalıklar ve fizyolojik aktivitelerin günün saatine göre değişmesi, ilaç kinetik/ dinamik parametrelerdeki diurnal değişiklikler farmakoterapinin belirli saatlerde uygulamasını daha yararlı ve etkin hale getirebilir. Kronokinetik ayrıca ilaçların toksik etkilerinin de azaltma amacıyla uygulanabilir. Yaşa bağlı kronobiyojik saatin değişikliği (bozukluğu) ilaç etkilerinde önemli değişikliğe yol açar. Ayrıca insanların erken (Larks) veya geç (Owls) aktiviteye başlamaları (uykudan uyanmaları) hem kronobiyojik saati hem de ilaçların etkisini değiştirir. Günümüzde sirkadiyen (günlük) regülasyon, ilaçların hem farmakokinetik hem de farmakodinamik özelliklerinde önemli role sahiptir. İlaçların emiliminden reseptör fosforilasyonuna kadar tüm parametreler sirkadiyen regülasyondan etkilenir. Dolayısıyla kronofarmakoloji doz optimizasyonu ve yan etkilerin azalmasında dikkate alınmalıdır. Kronokinetik önemli bir konu olmasına rağmen in-vivo veya in-vitro olarak yapılan deneysel hayvan veya hücre düzeyindeki çalışmalar insanlarda yapılan çalışmalardan çok daha fazladır. Ancak unutulmamalıdır ki yapılan deneysel hayvan çalışmalarının aktivite/ uyku fazları insana göre aykırıdır.

İlgili tanımlar

Kronobiyoji: Sirkadiyen ritim/zeitgeber araştırmak anlamına gelmektedir ve tedavinin yönlendirilmesinde giderek önem kazanmaktadır. Fizyolojik ve patolojik ritime göre yapılan ilaç dozları tedavide büyük fayda sağlamaktadır.

Zeitgeber: Biyolojik ritmin gün (sirkadiyen) ve yıla (sirkannual) göre uyarılmasını sağlayan; sosyal aktivite-etkileşim/ayrı kalmak, sessizlik ses/gürültü, yemek yemek/yememek ve aydınlık/karanlık gibi çevresel etmenlerdir.

İnsanda altı çeşit ritim söz konusudur: Ultradiyen (<20 saat), sirkadiyen (20-28: 24 saat), infradiyen (>28 saat), sirkaseptan (~ 7 gün), sirkamensual (~30 gün) ve sirkannual (~1 yıl).

Sirkadiyen ritim: 24 saatlik bir biyolojik ritimdir. Vücut ısısı, uyku ve kortizol gibi ritimlerin (döngü) parametrelerinin uzunluğu, büyüklüğü ve faz pozisyonu ile karakterizedir.

Sirkannual (yıllık) ritim: Yıl boyu oluşan biyolojik ritimdir (ilkbahar, yaz, sonbahar ve kış).

Sirkamensual ritim: Kadınlardaki menstrüasyona bağlı biyolojik ritimdir. Katamenial olarak bilinen epilepsi üç kategoriye ayrılır; peri-menstrüasyon, ovulatör ve luteal. Bu tip epilepsi proepileptik (estrojen) ve antiepileptik (progesteron) dengesine bağlıdır.

Diğer önemli tanımlar ise sirkadiyen ve zeitgeber zamanlarıdır:

Sirkadiyen zaman (CT): Endojen oluşan ritim süresine dayalı standart bir zaman birimidir. Gündüz aktif olan organizmaların (diurnal) aktiviteye başlaması CT0, gece aktif olan organizmaların (nokturnal) aktiviteye başlaması ise CT12 zaman olarak bilinir.

Zeitgeber zaman (ZT): 12:12 aydınlık karanlık döngüsü gibi Zeitgeber süresine dayalı bir zaman birimidir. Diurnal organizmalarda ZT0 aktivitenin başlamasıdır (aydınlık). Nokturnallarda ise ZT12 (karanlık), aktivitenin başlamasını gösterir. Kontrollü aydınlatma kullanıldığında ışıklar 07:00 a.m'de (sabahleyin) kapatılıp 19:00'da (07:00 p.m) açıldığına göre; 07:00 akşam ZT12 sayılır, 5 p.m ZT10, 5 a.m ise ZT22 olacaktır.

Faz pozisyonu: Ritimler arası veya ritimler ile çevre arasındaki zamansal ilişkidir. Sirkadiyen ritim fazı, endojen sirkadiyen dalgalanmaya göre tanımlanır. Maksimum vücut ısısı ikindi saatlerinde görülürken kortizol sabah 6-8 saatleri arasında görülür.

Faz advans (ilerletme): Erken uyuma ve erken uyanmadır. Faz gecikme ise geç uyuma ve geç uyanmadır.

Kronofarmakoloji: Kronobiyojinin farmakolojik yönü ile ilgilidir. Optimal etkililiği elde etmek ve ters/ yan etki toleransını azaltmak için ilaç uygulamasını (saat, gün, hafta, ay, yıl) sirkadiyen ritime (hastalık şiddeti, ilaca olan yanıt) göre dizayn etmedir. İlaç preparatında ilacın salınımı hastalığın en şiddetli olduğu saate denk gelecek şekilde ayarlanır. Sabahleyin şiddetlenen hipertansiyon tedavisinde, anti-hipertansif ilaçların gece verilmeleri örnek olarak gösterilebilir. Kronofarmakoloji, kronoterapi, kronofarmakokinetik (her metabolik işlem günün farklı saatlerinde ritmik değişiklik gösterir), kronodinamik (ilacın neden olabileceği biyoloji ritim değişikliğini) kronerji, kronoestezi ve kronotoksitesiteyi kapsar.

Kronoterapi: Tedavinin optimizasyonu (tedavi edici etkinin artışı/istenilmeyen etkilerin azalması, ilacın en iyi şekilde tolere edilmesi) amacıyla ilaç verilmesinin hastalıkların zamansal şiddetlenmesine göre zamanlamasıdır. Özellikle kronik hastalıkların tedavisinin günün belli saatinde yapılmasında daha iyi bir sonucun elde edilmesini sağlar. Örneğin epilepside nöbetlerin gece saatlerinde arttığı biliniyorsa, bu saatlerde tedavi daha etkilidir. Büyüme hormonu insülin salgısını azaltır. Melatonin ise reseptörleri aracılığıyla insülini azaltır fakat fosfolipaz C aracılığıyla artırır. Kan glukoz düzeyi 4-8 saatleri arası yükselir. Buna göre insülin tedavisinde pulsatil veya farklı salınımlı (hemen ve gecikmeli bir arada) preparatlarla daha iyi bir sonuç elde edilir.

Kronerji: Kronoestezi ve kronokinetik değişikliklere bağlı olan organizmanın tümünün ilaca olan yanıtındaki (istenilen ve istenilmeyen) ritmik değişiklikleridir.

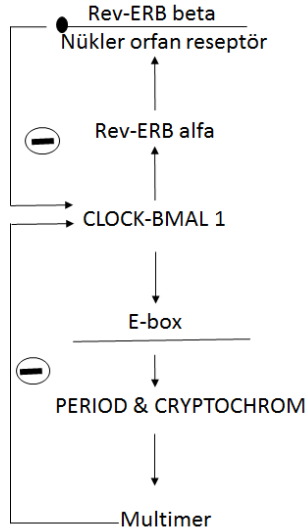
Kronoestezi: İlaç etki mekanizmasının (farmakodinamik) biyolojik sistemde ilaca duyarlılığı/ zamansal değişikliğidir. Bu değişiklik, reseptör ve zar geçirgenliği gibi değişikliklerden kaynaklanır.

Kronofarmakokinetik: Zamansal kinetik değişikliktir (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım).

Kronotoksiste: İlaçların kinetik parametreleri ve farmakolojik etkileri kronolojik fizyolojik değişiklik, kronopatolojik ve tolerans değişikliğine bağlı değişir. Ayrıca pozisyon, yemek, yaş ve cinsiyet gibi etkenler kronolojik değişikliği büyük ölçüde etkilemektedir.

Sirkadiyen ritim sisteminin moleküler düzeni: *Sirkadiyen circa* (yaklaşık) and *dies* (gün) anlamına gelen sistem günlük tüm aktiviteleri aydınlık ve karanlığa göre düzenler. Sistem girdisi (ışık gibi) senkronizedir. Merkezi sistem hipotalamusun SCN çekirdeğinden başlar. Periferal kısmı ise otonomik ritimde, hepatositlerde CYP450 aktivitesinde, enterositlerde ise sindirim sistemi fonksiyonu ve hastalıklarında önemlidir. Ayrıca bu ritimsite böbrek ve deri gibi vücutun diğer bölgelerinde de vardır.

Biyolojik saat sisteminin temel aktivatörü CLOCK: BMAL1 proteinleri ve analoglarıdır. Bunlar dimerize olduktan sonra E-box öğelerine bağlanarak çok sayıda sirkadiyen genlerin transkripsiyonunu aktive eder (Şekil 100).



Şekil 100. Biyolojik saatin aktivasyon ve regresyonunu gerçekleştiren moleküler öğeler. CLOCK-BMAL 1 pozitif kolu, kriptokrom ve periyod negatif kolunu oluşturur.

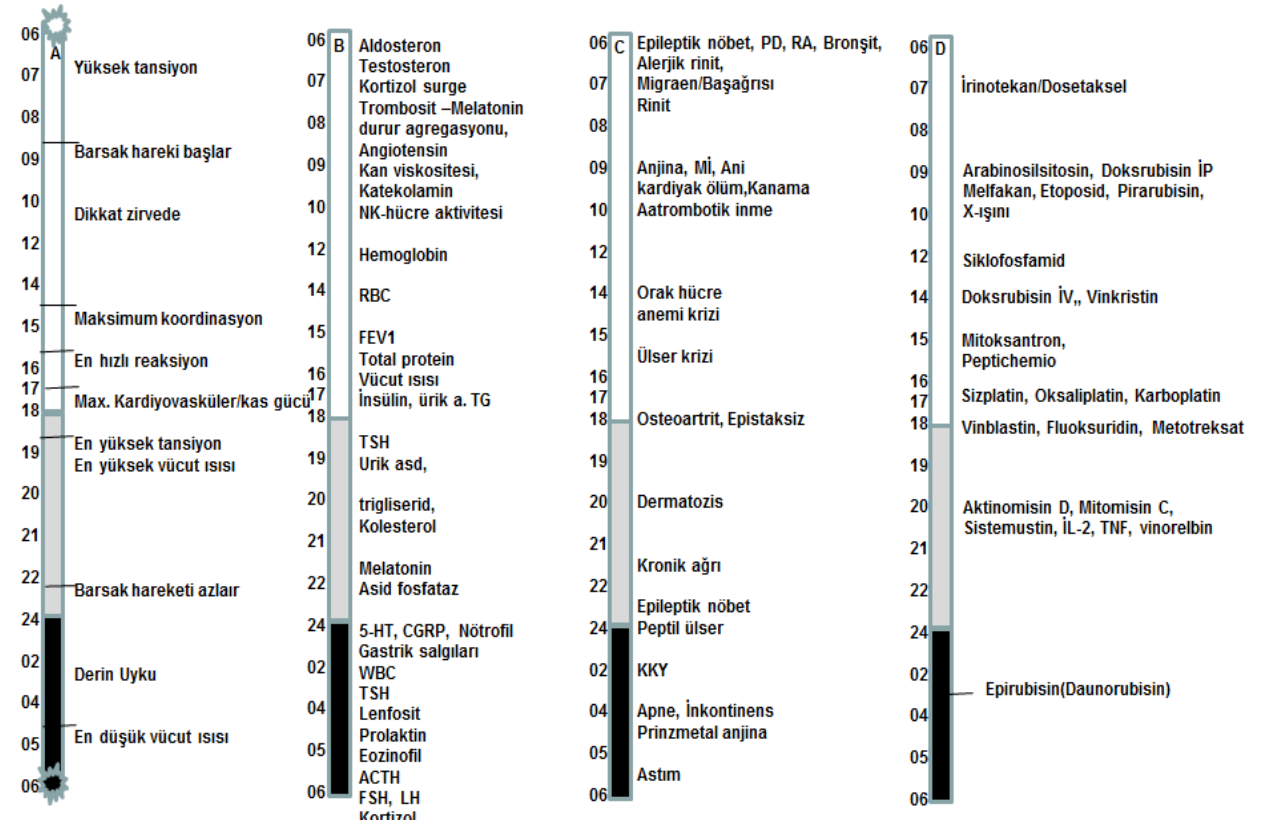
Bu genlerden, represör proteinlerden periyod ve kriptokromu (PER1-3 ve CRY1-2) kodlayan genlerdir. Ayrıca, CLOCK: BMAL1 Rev-Erba genini de aktive eder. Bu genler REV-ERB ile birlikte BMAL transkripsiyonunu bastırır. Böylece CLOCK-BMAL1 aktivasyonu bir süre devam ettikten sonra negatif feed back ile bastırılarak sirkadiyen ritmin bir evresini diğeri takip eder. POR transkripsiyon aktivatörleri REV-ERB represörleri ile etkileşerek sirkadiyen ritmin düzen ve sürekliliğini sağlamaya katkıda bulunur.

Periferal CLOCK, glukokortikoid reseptörleri asetile ederek aslında sabah saatlerinde artan kortizolu kontrol etmek için etkinleşir. Fakat bunu yaparken glukokortikoidlerin etkinliğini azaltır. Bu durum endojen kortizol regülasyonunu ve dokuların glukokortikoidlere olan duyarlılıklarını sabah saatlerinde

Fizyolojik ve patolojik diurnal değişim: İnsanda fizyolojik aktivite ve hastalıklar, zamansal değişiklikle karakterizedir (Şekil 102). Bunlara kronokinetik de eklenirse ve ilaçların siklik (sirkadiyen), gündüz/gece (diurnal/ noktürnal) veya yıl boyu (sirkannual) durumları dikkate alındığında klinik açıdan oldukça önemlidir. Veriliş zamanı kinetik non-lineeriteye yol açmaktadır.

SCN fotik senkronizer ile dolaysız, retinohipotalamik trakt (RHT) ile dolaylı olarak stimüle edilir. Non-fotik senkronizerler (yemek, aktivite gibi) dolaylı ve dolaysız olarak raphe çekirdeği aracılığı ile SCN'ye erişir. SCN pineal bez ile karşılıklı bağlantıya girer. Ayrıca paraventriküler nükleus (PVN) üst torasik omurilik- intermediyolateral (İML) sütundan üst sempatik servikal gangliyondan (SSCG) norepinefrin (NE) sinirle pineal bezine uzanır. Pineal bez ve SCN humoral ve hormonal yolla metabolizma dahil çeşitli aktiviteleri kontrol eder.

SCN, 24 saatlik uyku, günlük aktivite, hormon salınımı, hücresel çoğalmanın yanı sıra metabolizmayı kontrol ve koordine eder. Kemik iliği, GİS, deri ve oral mukoza gibi dokularda hücreler aynı anda aynı hücre döngü fazında olmayabilir, S fazı başlangıcında aynı bölgenin dokularında %50 bir varyasyon söz konusudur. Fizyolojik etmenlerden bazıları hastalıklar ile ilintilidir (Şekil 102).



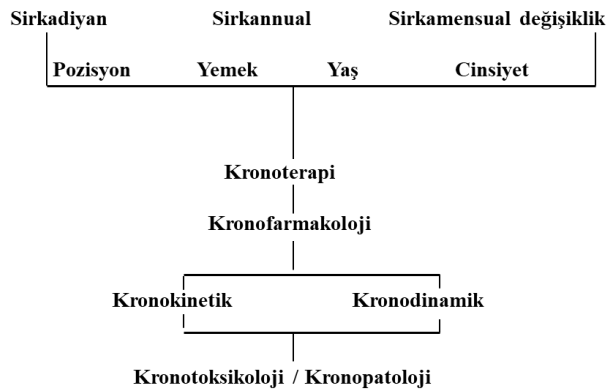
Şekil 102. Diurnal fizyolojik aktivitelerde değişiklikler (A ve B), hastalık şiddetlenmesi (C) ve kemoterapide (D) en iyi terapötik etki/yan etkilerin tolere edilmesi için uygun veriliş saatleri.

Hipotalamus hipofiz adrenal ekseninin aktivitesi sabahleyin 08:00'de maksimum olur, gece yarısı en düşük düzeye düşer. Uyku, gece/gündüz saatlerine uyarlanan en önemli fizyolojik özelliklerden birisidir. Uyku düzeni çoğu psikiyatrik hastalıklarda bozulur. Şizofreni hastalarının bir kısmında melatonin döngüsü bozulmazken, diğer bir alt grupta bozulduğu ve melatonin maksimum düzeyinin saat

08:00 civarında oluştuğu kaydedilmiştir. Depresiflerde faz advans olarak bilinen gün doğumundan önce uyanma durumunda, saat 06:00'dan sonra olması gereken maksimum kortizol saati gün doğuşundan önceye çekilir ve bu da sabah saatlerinde yüksek kortizol düzeyine ve strese neden olur (yorgunluk, uykululuk durumu, dikkat eksikliği). Örneğin romatoid artritlilerde sabahleyin olan kas gücü akşama göre daha düşük olur. Hipertansif hastalarda ölüm oranı geceleri tansiyon düşüşüne göre değişir. : Ayrıca hipertansiflerde kardiyak kaynaklı ölüm oranı da günün saatine göre değişir: en yüksek oran uyandıktan sonraki saat içinde veya saat 09-15:00 arasında kaydedilmiştir. Kalpte QT aralığı saat 12:00'da en düşük düzeye iner. Bu durumda K_{ito} potasyum iyon kanallarının düzeyi yüksek olur. Arteriyal tansiyonda en fazla sabahleyin uyandıktan sonra artış görülmesinde bu saatlerde (06:00-07:00) ortaya çıkan ve pik yapan bazı etkenler sorumludur. Bunlardan artan sempatik aktivite, artan kortizol, plazma renin, aldosteron, natriüretik atriyal peptid seviyeleri, trombosit agregasyonu ve periferik vasküler dirençte artış, fibrinolitik aktivitede azalma gibi faktörler sayılabilir.

Bu nedenle hipertansiyonun tedavisinde ilgili ilaçların sabah saatlerinde değil de gece verilmesi daha uygun olur. Bunun yanı sıra, analjeziklerin etkileri de diurnal olarak değişir. 0-10 skalası kullanıldığında ağrı skoru gece 20.00'de 6.3 iken, sabah saatlerinde 4.5'e düşer. Fentanilin 17.30'da analjezik etkisi maksimum iken minimum etkisi 05.30 da kaydedilmiştir. İlginç olan da fentanilin etkisi saat 02.00 analjezik değil hiperanaljeziktir. Bunun nedeni opioid reseptörleri dışında bu saatte glutamat- NMDA reseptör aktivasyonudur. Kemik rezorpsiyonunun sabahleyin saat 05-07.00 arasında oluşu, kortizol ve TNF/IL-6 ritmi ile uyumludur. Diğer yandan pro-inflamatuar olan melatonin ve prolaktinin maksimum düzeyi 03:00'da olur. Rinit ve romatoid artrit (RA) şiddeti sabah, osteoartritin ise akşama doğru şiddeti artarken, etkin tedavi, sırasıyla sabah ve gün ortası yapıldığında sağlanır. Diğer yandan ankilozan spondilitin ağrısı ve tutulumu 06:00-09:00 arasında öğleye göre sırasıyla iki ve sekiz kat artar.

Zamansal ilaç kinetik değişikliği: Farklı kronofarmakoloji çeşitlerinin ilaç kinetiği, dinamiği ve toksisitesi üzerindeki etkileri iyi bir tedavi sonucu elde etmek için dikkate alınmalıdır. Ancak, kronofarmakolojinin kendisi de yaş ve cinsiyet gibi etmenlerden de etkilenir (Şekil 103).



Şekil 103: Kronolojik ilaç etki değişikliği

İlaç ve metabolitlerinin kinetiği çeşitli etkenler ile değiştirilir. Bu etkenler sindirim sistemi, dolaşım, karaciğer ve böbrek işlevlerinin günün saatine göre değişmesinden kaynaklanabilir.

Emilim ritmi: İlaç emilim, dağılım, metabolizma ve atılımında gece/gündüz saatine göre olan değişikliklerle ilgilendir. Konu önemli olmasına rağmen insanlarda ilaçların çoğunun ritmik değişiklikleri iyice araştırılmamıştır. Deney hayvanlarında 100'den fazla ilacın sirkadiyen kinetik değişikliği araştırılmışken, insanlarda bu konu ile ilgili ancak bazı lokal anestezi, kardiyovasküler ilaçlar ve anti-inflamatuarların sirkadiyen kinetik değişiklikleri bilinmektedir (Tablo 97).

Tablo 97. Bazı ilaçların kronolojik kinetik değişikliği.

Parametre	Örnek	Kinetik değişikliği
Emilim	Lipofilikler (propranolol, İzoniazid, Nifedipin, İsradipin)	Sabahleyin>akşam
	Diltiazepam, Valproik asit	Gece>gündüz
	ADEİ	Gece ve Sabah
	Çocuklarda eutektik* (lidokain, Prilokain)	Akşam yüksek olur
Vd	Albümin	Öğleden sonra Maksimum; Gece: Minimum
Klirens	Salisilat	Akşam>Sabah
	Terbutalin	Sabah>Akşam
	Antibiyotikler	Klirens gündüz yüksek olur

*Eutektik sistem: Erime ve sertleşme derecesi karışımında bulunan bileşiklerinkinden düşük olan homojen karışım.

Farmakokinetik değişiklik ilacın fiziko-kimyasal niteliği ve hastanın durumuna (yaşı, sağlık durumu, kanser, inflamasyon), beslenme alışkanlığının niteliğine, hasta pozisyonuna (hepatik kan akımı dikey ve yatay pozisyonda %60 değişir) bağlı olarak değişir. Genel olarak mide boşalması, bağırsak hareketleri ve sindirim sistem kan akımı geceye göre gündüz daha fazladır. Ayrıca safra sentez ve salınımı gündüz (sabah saatleri ortasında -09.00) artarken öğleden sonra saat 16.00'dan itibaren azalmaya başlar ve saat 04.00'e kadar azalmaya devam eder. Gastrik asit salgısı geceleri sabahleyin erken saatlerine göre daha fazladır.

Mide oksintik hücreleri biyolojik saat kontrolündedir. Bu hücreler tarafından üretilen ghrelin ışık/karanlık dalgalanmasından bağımsız olarak 'yemek beklentili' sindirim sisteminin sirkadiyen dalgalanmasını yemek saatine göre ayarlar. Mide boşalması, sindirim sistem hareketi, pH ve kan dolaşımı gündüzleri geceye göre daha hızlı/fazla olur. Örneğin Takrolimus i.v. verildiğinde kan düzeyi sabit bir şekilde devam eder ve diurnal değişiklik göstermez. Ancak oral verilişte takrolimusun biyoyararlanımı belirgin bir dalgalanma gösterir ve sabahleyin AUC değeri gece elde edilenden çok daha büyüktür. Yalnızca gece verildiğinde, teofilinin plazma düzeyi bronkodilatör etkisiyle ilişkilidir. Diğer yandan adrenal yetmezlikte ve astım tedavisinde kortikosteroidlerin 2/3 dozu sabah saatlerinde verilirse iyi tolere edilir. Fakat adrenal salgısını azaltmak için steroidler (deksametazon) gece 23'te

verilmelidir. Ayrıca kortikosteroidlerin taşıyıcı proteini olan transkortin düzeyi de dalgalanma gösterir (yüksek düzeyi ikindi-gece yarısı ve düşük düzeyi sabah saatlerinde) ve kortikosteroidlerin serbest fraksiyon düzeyini değiştirir. Hidrokortizon saat 16.00'da verildiğinde yarı ömrü kısa olur (08:00'de verilmesine göre). Bu nedenle ilaçların 24 saatlik sabit doz şeklinde verilmesi terapötik etkiye ve kinetiklerinde değişikliğe neden olur. Sisplatin gece verildiğinde sabah dozundan daha iyi tolere edilir (GİS, renal ve hematolojik tolerans). İndometazin sabah dozu %32 ve fakat akşam dozu %7 oranında yan etkilere neden olmaktadır. Gece ve sabahleyin 01-03:00 arasındaki ağrı eşiği düşüşü kortizol, endorfin, ACTH düşüşüne denk gelir. Gece verilen dozu, gece ve sabah ağrısının giderilmesinde daha etkilidir. Öğleden sonra veya akşam ağrı giderilmesinde sabah ve/veya öğlen dozu daha etkilidir. Ketoprofenin gece dozu daha iyi tolere edilir. Özellikle lipit taşıyıcıların regülasyonu sirkadiyen kontrol altında olduğundan, lipofilik ilaçların emilimi sirkadiyen değişiklik gösterir. Bu ilaçlardan nitrat, benzodiazepin, temazepam, kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin), parasetamol, teofilin, propranolol, amitriptilin ve antidepresanların emilimi sabah verilişte, akşama göre daha hızlı olup, Cmax değerleri daha yüksek, Tmax süreleri daha kısadır. Bu değişiklikler gastrik boşalma, nörotransmitter sentez/salınımı ve kan akımının diurnal değişikliğine bağlıdır. Genelde gastrik boşalma sabahleyin 08.00 de gece 20.00'ye göre daha fazladır, GİS motilitesi gündüzleri geceye göre daha fazladır. Gastrik boşalma ve hareketinin gündüz yüksek olması nedeni ile lipofilik ilaçların sabah saatlerinde verilmeleri emilimlerini artırır. Buna karşın, gece gastrik asit salgısının artması lipofilik ilaçların gece saatlerinde emilimlerinin az olmasına neden olur. Ancak deksametazon, merkaptopürin, meperidin HCl'nin akşam verilmeleri sabah verilmelerine göre daha yüksek plazma kan konsantrasyonu sağlar. Nortriptilin'in akşam ve gece verilmesi benzer plazma kan konsantrasyonu sağlar. Parasetamolün sabahları glukoronid konjugat artışının artan emilime dayalı olduğu önerilse de, parasetamolün geceleri daha toksik olduğu dikkate alınmalıdır.

İlaç çözülebilirliği ve verilme yolu da emilimi etkiler. Lipofilik ilaçların emilimi diurnal değişiklik gösterirken (propranolol sabah>akşam), atenolol (suda çözülür) emilimi diurnal değişiklik göstermez. Oral ve rektal verildiğinde oral verilişte valproatın emilimi sabahleyin akşamdan daha yüksektir, fakat rektal verilişte böyle bir fark gözlenmemiştir. Salınımı uzatılmış verapamil gece verilir. Maximum Cp 4-5 saat sonra elde edilir. Buna göre verilme saati sabahleyin hasta uyanırken Cpmax elde etmek için ayarlanır.

Hastalıkta diurnal/noktürnal değişikliklere bağlı olan tedaviye yanıt değişikliği nedeniyle ilaçların verilme saati hastalığa göre ayarlanmalıdır. Trombosit agregasyonu ve pıhtılaşması en fazla sabah olur çünkü fibrinolitik aktivite düşüktür. Bu nedenle heparinin etkisi sabah saatlerinde minimum düzeyde olur. Gece saatlerinde bronşiyal açıklık düşüşüne bağlı olarak teofilin dozunun 2/3'ü gece alınmalıdır. Bu uygulamada doruk ekspiratuvar akım sağlanabilir. Kalsiyum kaybı büyük ölçüde öğle saatlerinde olur. Buna bağlı oksimetolon saat 06.00'da verilirse kalsiyumun idrar ile kaybını azaltır. Aynı doz başka bir zaman verilirse farmakolojik etki elde edilemez. Salınımı programlanmış preparatların kullanımı bu değişikliği azaltır ve klinik etkiyi iyileştirir.

Zamansal ilaç emilim değişikliğine bakıldığında oral verilişte fizyolojik değişikliğe (gastrik boşalma, bağırsak hareketi ve kan akımı, pH, salgı ve hücre zarı geçirgenliği; ilaçlar pasif difüzyonla zarı geçer) bağlı ilaç emilimi değişir.

Genel olarak yemekler bağırsaktan ilaç emilimini azaltır. Ayrıca yemeğe bağlı sindirim sisteminde kan akımı artar. Metabolizması karaciğer kan akımına bağlı ilaçların (propranolol, lidokain) emilimi ve metabolizması da değişir.

Preparat şekli (salınımı gecikmiş, hızlanmış) bazı ilaçların zamansal kinetik değişikliklerine yol açabilir (teofilin, izosorbid-5-mononitrat). İnsanda emilim sabah saatlerinde (aydınlık/hareket) geceye göre daha hızlıdır (lorazepam, triazolam, propranolol gibi).

Lipofilisitenin zamansal emilim değişikliğinde önemli rolü vardır. Lipofilik ilaçların emilimi zamansal olarak belirgin değişiklik gösterirken, hidrofiliklerin emilimi fazla değişiklik göstermez. Lipofilik olan propranololun emilimi en fazla sabahleyin olurken, hidrofiliklerin (atenolol, antipirin) emilimi pek fazla diurnal değişiklik göstermez.

İnsan pozisyonu oral verilen ilaçların emilimini etkilemektedir. Yatar durumda bağırsak kan akımı artmasına rağmen bağırsak hareketi ve mide boşalması azalır ve böylece ilaç emilimi dikey pozisyona göre azalır. Stresin bağırsaktan ilaç emilimini azalttığı bilinmektedir: Migrende ergot emiliminin azaldığı (kafein ile artabilir), miyokard infarktüsünde lidokain emiliminin azaldığı ve kinetik değişiklik gösterdiği, menstürasyon sırasında salisilat ve teofilin emiliminin siklüs ortasında dorukta olduğu kaydedilmiştir. Bu durum astımlı kadınların tedavisinde dikkate alınmalıdır. Yüksek lipofilik ilaçların (indometazin, furosemid, fenilbutazon) emilimi sirkadiyen değişiklik gösterirken hidrofilik ilaçlar (antipirin, hidroklorotiazid, parasetamol) daha fazla klirens değişikliği gösterirler. Kalp atışı, kan akımı, sistolik/diyastolik basınç ve kan hacmi gibi fizyolojik aktiviteler kardiyovasküler ilaçların kronokinetiklerinde önemli rol oynar (Tablo 98). Bu tablodan görüldüğü gibi bu aktiviteler gün ortası ve civarında maksimum düzeyde bulunur. Aynı şekilde plazma proteinlerinin düzeyi de 24 saat değişiklikle birlikte, saat 12 civarında olur. Antiaritmik, NSAİ, lokal anestetikler, pozitif inotropik ilaçlar, beta blokerler, antikanserler, antibiyotikler, psikotropikler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçların biyoyararlanımı gündüz (sabahleyin) daha fazladır. Ancak gündüz, yarı ömürleri de kısa olur.

Proteinlere bağlanma ritmi: Plazma protein düzeyi %20 oranında diurnal dalgalanma gösterir. Maksimum düzey saat 16.00 ve düşük düzey saat 08.00'de elde edilir. Albümin düzeyi aktivite evresinde yüksektir. Asidik ve bazik ilaç dağılımı sirkadiyen değişiklik göstermektedir. Bu değişiklikler bağlanma afinitesine değil protein miktarındaki değişikliğe bağlıdır, proteine bağlanması yüksek olan (>%80) ilaçlarda görülür. Proteine bağlanması yüksek olan ve dağılımı düşük olan ilaçlarda bu ritim klinik önem taşımaktadır. Ratlarda asidik olan karbamazepinin en düşük serbest fraksiyonu (yüksek protein bağlanması) saat 04.00'te, bazik olan lidokain ve dizopiramid için saat 22.00'de kaydedilmiştir. İnsanlarda en yüksek serbest fenitoin ve valproik asit plazma düzeyi 02-06.00'da elde edilir. Sisplatinin maksimum protein bağlanması sabah saatlerinde kaydedilmiştir. Serbest karbamazepin ve diazepam'ın

en düşük düzeyi sabah elde edilir. Diğer yandan propranololun proteine bağlanması bifazik karaktere sahiptir. Maksimum bağlanma saat 16.00 ve 24.00'te görülür.

Tablo 98. Kronobiolojik aktivitelerin kronolojik değişiklikleri.

Parametre	Günün Saatleri																							
	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	01	02	03	04	
Gastrik pH																								
Biliyer salgı																								
Total plazma protein																								
Albumin																								
Prealbumin																								
α 1-asid glikoprotein																								
Zar mikroviskozite																								
Kardiak debi																								
Kapiller direnç																								
Periferik kan akımı																								
Kan hacmi																								
Epi/NE																								
Renin																								
Tansiyon																								
Glukagon																								
GFR																								
Diüresiz																								
İdrar pH																								

Albuminin yanı sıra α 1 asit glikoprotein düzeyi de sirkadiyen değişiklik gösterir. Sağlıklı yaşlı ve erişkin insanlarda düşük düzeyi saat 20.00 ile 04.00 arası (en düşük saat 24:00'te) görülmüştür. Kanserli hastalarda ve inflamatuvar durumlarda bu değişiklik kaybolur. Eritrosite bağlanma ve zar geçirgenliğinin zamansal değişikliği açısından lokal anesteziğin (lidokain, bupivakain, etidokain ve mepivakain gibi) ve indometazinin eritrosite geçişi sirkadiyen değişiklik gösterir. Ratlarda lidokain eritrosit/plazma konsantrasyonu için en yüksek oran (0.74) saat 23'te ve en düşük (0.48) oran saat 10.00'da kaydedilmiştir.

Dağılım ritmi: Plazma proteinlerine bağlanma ve hücre zarı permabilitesinde diurnal dağılım farkı olmaktadır. Prednizolonun kortikosteroid bağlayan protein (CBG) olan tranokortine bağlanması gece yarısı maksimum düzeyde olurken sabah 08.00'de minimum düzeyde olmaktadır. Valproik asidin serbest fraksiyonun maksimum düzeyi sabah, minimum düzeyi ise öğleden sonra olur. Diğer yandan lidokain eritrosit zarını sabahları akşama göre daha fazla geçer. Mannitol ile oluşan ozmotik etki ile kan-beyin engelinin açılması (örneğin atenololun beyine geçişini artırmak amacıyla) öğleden sonra, sabaha

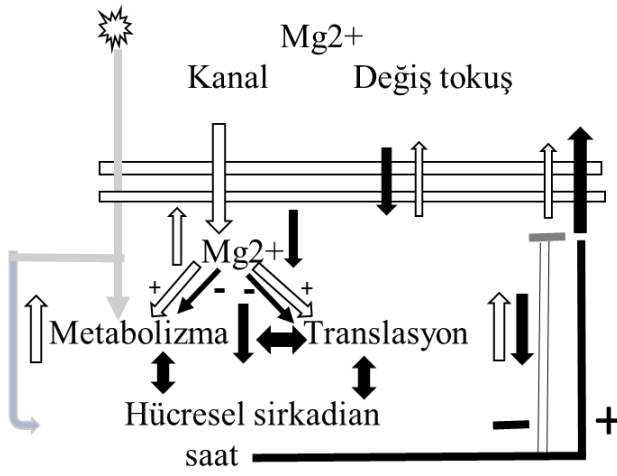
göre 10 kat daha yüksektir. Kortikosteroidleri bağlayan CBG protein düzeyi gece yarısı maksimum, sabah 08.00 de ise minimum seviyede olduğundan, kortikosteroidlerin serbest fraksiyonu da buna bağlı olarak değişir. Fenitoin serbest fraksiyonu pek fazla değişiklik göstermemekle birlikte valproat varlığında total Cp'si 08.00-10.00 arası düşerken, serbest fraksiyonu valproat gibi gündüz saatlerinde artar. Fakat yalnız valproat için serbest ilaç ile serbest yağ asit düzeyi arasında bir korelasyon söz konusudur. Sisplatinin maksimum protein bağlanması saat 16.00'da olur. Bu nedenle öğleden sonra bu saatte verildiğinde Sisplatinin serbest fraksiyonu ve nefrotoksik etkisi azalır.

Sirkadiyen metabolizma ritmi: Mikrozomal enzim aktivitesi diurnal olarak değişir. Veriliş saatine göre örneğin antipirinin yarı ömrü 2 kat değişiklik gösterir. İnsanda, metabolik enzim indüksiyonu gece inaktif fazda olup daha azdır. Gündüz ise aktif fazdadır. İlaç metabolizması hepatik kan akımı ve enzimatik aktiviteye bağlıdır. Farklı metabolizma yolları aktivite evresinde yer almaktadır: N-demetilasyon (aminopirin), hidrosilasyon (heksobarbital) ve demetilasyon (p-nitroanisol). Bu sirkadiyen değişikliğin adrenal ve hipotalamik aktiviteye bağlı olduğu kaydedilmiştir. Ratlarda maksimum heksobarbital oksidaz aktivitesi ve dolayısıyla minimum uyku süresi saat 22.00'de kaydedilmiştir. Buna karşı minimum enzim aktivitesi ve maksimum uyku süresi saat 14.00'de görülmüştür. Bunun önemi gündüz verildiğinde heksobarbital ile daha belirgin etki elde edilmedi. İnsanda alkol sabahleyin 09.00'da az oranda atılır. Buna karşı alkolün maksimum klirensi saat 21.00'de gerçekleşir. Hepatik kan akımı, aktivite evresindedir. Kan akım değişikliği, hepatik çıkarma oranı yüksek olan ilaçlarda önemlidir (propranolol, parasetamol, antipirin gibi). İnsanlarda maksimum midazolam klirensi sabah saatlerinde olur. Ketoprofenin glukoronid konjugasyonu sirkadiyen değişiklik gösterir. Nortriptilinin metaboliti olan 10-hidroksi-nortriptilinin maksimum oranı sabah alındığında görülür. Saat 20.00'de verilen indometazin, 08.00 veya 12.00'de verilen dozdan daha sabit bir plazma düzeyi gösterir. Yüksek plazma O-demetilindometazin düzeyi gece verilen dozda görülür. Debrisoquin metabolizması gündüz yavaş olur. Açlık durumu keton cisimler üretmek CYP2E1 sentezini artırır. Bu nedenle asetaminofenin toksisitesini artırır. Parasetamolün toksisitesi geceye doğru, sabaha karşıdan, daha fazladır. Bilindiği üzere hepatik CYP2E1 parasetamolü metabolize ederken toksik metabolit ve serbest radikallerin açığa çıkmasına neden olur. Hepatik CYP2E1 aktivitesi saat 21.00 ve 01.00'da en yüksek iken, saat 09.00 ve 13.00'da en küçük düzeye düşer. Buna da geceleri glutatyon sentezinin azalması eklendiğinde parasetamol zehirlenmesi gündüz ile kıyaslandığında, geceleri daha etkili hale gelir. Bu durum parasetamolün sirkadiyen toksisite değişikliğine yol açabilir. Diğer yandan CYP3A aktivitesi 24 saatlik değişiklik gösterir. Genel olarak CYP3A4 düzeyi ve aktivitesi saat 17.00-21.00 arasında en yüksek iken saat 9:00 ile 13:00 arasında daha düşüktür.

Karaciğerde diğer diurnal değişim gösteren metabolik enzimlerden bir diğeri CYP1A1'dir. Karaciğerde maksimum CYP1A1 mRNA düzeyi saat 20.00'da olurken, minimum düzey ise saat 12.00'da olur. AHH'de ise, CYP1A1'in maksimum mRNA düzeyi saat 12.00'da minimum düzey ise 04.00'da olur. Sirkadiyen kortizol değişimi çeşitli iyonların renal klirensine etki eder. Kortizol düzeyi sabah saat

04.00'da artmaya başlar, 08.00'da maksimum olur, daha sonra öğleye kadar azalmaya devam eder. Yüksek kortizol Ca^{+2} klirensini azaltırken, potasyumun klirensini artırır, fosfor ve sodyum klirensini değiştirmez. Sirkadiyen iyon klirensi de diğer önemli bir konudur. Gündüz sodyum klirensinin azaldığı kişilerde gece tansiyon düşüşü olmadığı gibi özellikle de diyastolik hipertansiyon (non-dipper hipertansiyon) söz konusu olur.

Kinetiği diurnal değişim gösteren diğer katyon magnezyumdur. Tüm Mg^{+2} taşıyıcı proteinleri (TRPM7, MAGT1, MGMT1, CNMM3 ve SLC41) mRNA düzeyinde sirkadiyen ritim gösterirler. Bu ritim, genelde gündüz yüksek ve gece düşük olup enerji ve protein sentez gereksinimine koşut olarak değişir. Resiprokal olarak, Mg^{+2} ritmi feedback mekanizmasıyla sirkadiyen ritimde önemli olan gen ekspresyonunu düzenler. Burada Mg^{+2} meta regülatör olarak metabolik ritim ile transkripsiyonel feedback'i entegre eder. Gündüz hücre içine girerken, geceleri hücre dışına atılır (Şekil 104).



Şekil 104. Magnisyumun (Mg^{+2}) hücre içine taşınmasında sirkadiyen ritim etkisi.

Gündüz olan yüksek enerji ihtiyacını karşılamak için taşıma artar (açık ok) metabolizmayı ve ATP sentezini artırır. Gece, düşük enerji kaybına karşı taşıma azalır (dolu ok). Biyolojik saat gündüz Mg^{+2} 'nin hücre dışına çıkışını azaltırken (negatif feedback) geceleri artırır. Işık ile temsil edilen eksternal uyarılar solda verilmiştir. Yukarı ve aşağı ok yönü sırasıyla artış ve azalışa işaret etmektedir. Böbrek GFR, kan akımı, idrar pH'sı ve tubüler emilim günün saatine göre değişir. İnsanda sabahleyin idrar pH'sı asidik olur ve buna bağlı bazik olan metamfetaminin maksimum klirensi sabah görülür. Asidik ilaçların atılımı sabaha göre gece daha fazladır (salisilat). Anti-kanser ilaç olan Sisplatin 06.00'da verildiğinde atılımı ve nefrotoksitesisi yüksektir. Buna karşın bazik ilaçların değişiklik göstermediği kaydedilmiştir (sülfanilamid, $pK_a=10,5$). Gece olan idrar asidifikasyonu bazik ilaçların klirensini artırır. Antibiyotiklerin (amikasin, gentamisin) klirensi günün saatine göre değişir. Genel olarak gündüz yüksek, gece ise düşük olur.

Klirens ritmi: Bilindiği gibi suda çözülen ve böbrekten atılan ilaç/metabolitlerin klirensini saptayan en önemli etken GFR'dir (% 20'si glomerüler filtrasyon ile idrara atılır). Diğer yandan renal kan akımı da

glomerüler filtrasyonu etkiler ve renal kan akımı ile senkronizedir. Renal kan akımı, kalp debisi ve arteriyel tansiyonun yanı sıra, diurnal ritimden de etkilenir ve en yüksek renal kan akımı gündüz aktif fazda olur. Ayrıca, renal kan akımını etkileyen diğer önemli etken olan renin anjiyotensin aldosteron sistemi biyolojik saat ile düzenlenir. Hem GFR hem de renal tübüldeki taşıyıcıların sirkadiyen ritimleri vardır ve günün saatine göre değişir. İlginç olan, GFR ritmisitesi böbrek hastalarında ve böbrek transplantasyonunda da devam eder. Bu durum sempatik aktiviteden çok, intrinsik böbrek mekanizmalarının ritmisitede önemli olduğunu göstermektedir.

Renal proksimal tübüllerde ksenobiyotikler büyük ölçüde detoksifiye edilseler de burada yüksek oranda su geri emilimi idrarı konsantre ederek toksinlerin distal bölümlere daha fazla erişmesine yol açar. Bu nedenle distal tübüldeki detoksifikasyon enzimleri ve taşıyıcılar ve bunların sirkadiyen dalgalanmaları önemlidir. Distal kıvrımlı tübül (DCT), bağlayıcı kanallar (CNT) ve kortikal toplayıcı kanallar (CCD) bulunan ve farklı homeostatik işlevleri düzenleyen genler sirkadiyen osilasyon gösterirler. DCT, CNT ve CCD' de bulunan SLC ve metabolik enzimler aktivite başlangıç saatinde maksimum düzeyde olurlar.. Bilindiği gibi pH değişikliği iyonize olabilen ilaçların klirensini değiştirir. Nefrotoksisite ile pH değeri arasında ters ilişki vardır: pH düştükçe ilaçların nefrotoksisitesi artar. Asidik idrar aminoglikozidlerin proksimal tübül hücre zarındaki asidik fosfolipidlere bağlanmasını arttırarak nefrotoksisiteye neden olur. Yemek pH'yı düşürürken, oruç pH'yı yükseltir. İdrardan atılan albümin, transferrin ve immunoglobülin G'nin atılımı en fazla saat 16.00'da ve en az saat 03.00'da olur. Bu değişim anjiyotensin ve idrar pH değerine bağlıdır. Diğer yandan böbrek kan akımı ve ilaç klirensi en fazla gündüz gerçekleşir. Beyinde de P-gp (beyinden plazmaya ilaçları atar) aktif fazda yüksek düzeyde olurken, beyin-omurilik sıvısında aktivitesi istirahat fazında daha yüksektir.

Anestezik ve analjeziklerin kronofarmakolojisi: Lokal anestezikler, diğer ilaçlar gibi diurnal etki gösterirler. Genel olarak maksimal etki süreleri saat 15.00 civarında elde edilir: artikain saat 14.00, betoksikain, lidokain ve mepivakain saat 15.00, ropivakain saat 15.00 ve 19.00. Bu kronolojik değişiklikler hücre zarını geçme, dağılım, bağlanma ve hepatik kan akımı değişikliklerine bağlı olabilir. Genel anesteziklerden pentobarbitalin en yüksek etkisi saat 17-19.00 arası, oral heksobarbitalin etkisi sabah saatlerine göre akşamları daha fazladır. Ayrıca postsinaptik GABA-A aktivitesi noktürnal artış gösterdiğinden barbitüratların ve diğer GABA-erjik ilaçların akşam/gece daha aktif olmalarında rol oynar. Bupivakain, heksobarbital, lidokain için maksimum klirens 06.30'da, en yüksek C_{max} ve en kısa T_{max} saat 02.00'da, en yüksek AUC 15.30'da bulunmuştur.

Benzodiazepinler için kronokinetik değişiklikler emilim ve dağılımdan değil, daha fazla oranda klirens, proteine bağlanma ve GABA'daki diurnal değişikliğe bağlıdır. Serbest diazepamın en yüksek düzeyi saat 23.00-08.00 arası, en düşük düzeyi ise saat 09.00'da elde edilir. Bunun aksine metaboliti olan N-desmetil diazepamın en düşük düzeyi saat 23.00-08.00 arası en yüksek ise saat 09.00'da elde edilir. Midazolamın en kısa atılım yarı ömrü saat 14.00'da iken, en uzun yarı ömrü saat 02.00'da bulunmuştur. Ketamin, etomidat ve propofolun etkileri gece daha fazladır. Bu durum melatonine bağlı olabilir çünkü

bu etki pinealektomi ile kaybolur. Halotanın efikasitesi ise en fazla saat 24.00-06.00 arasında elde edilir. Ketaminin etkisindeki değişikliğin nedeni kinetik (ilaç kan düzeyi, metabolizma) değişiklikten çok kronofarmakolojiktir.

Sinir kas blokerlerinin etkisi aktivite saatinde daha azdır. Panküronyum için aynı etkiyi elde etmek için gereken doz saat 09'da saat 11:00 den daha yüksektir.

NSAİ ve Opiatların kronofarmakolojisine bakıldığında, NSAİ olan aspirin, brufen ve indometazinin emilimi ve C_{max} 'ı sabah saatlerinde yüksek olur. Bu durum GİS kan akımı ve ilaç dağılımına bağlıdır. NSAİ, sabah daha etkili olmakla birlikte, gece daha iyi tolere edilir. Teofilinin C_{max} gece düşük fakat T_{max} yüksektir. Antibiyotiklerin klirensi gündüz yüksek olur. Indometazin, ketoprofenin C_{max} 'ı 07-11.00 arası, en uzun $t_{1/2\beta}$ 'sı saat 09.00'da olur. Ketoprofen C_{max} ve büyük AUC saat 07.00'da, uzun $t_{1/2\beta}$ saat 01.00'da. Salisilat için yüksek idrar klirensi saat 07.00'da kaydedilmiştir. Ancak sulindak için kronokinetik değişiklik gözlenmemiştir. Asetaminofenin yarı ömrü sabahleyin 06.00'da saat 14.00'e göre %15 daha uzundur. Glutasyon ve CYP2E1'de ritmik değişiklik gösterir. Asetaminofenin hepatotoksik etkisi saat 21.00 ve 01.10 da dorukta iken, sabah saat 09.00'da düşüktür. Bunu nedeni gece glutasyonun ve sülfasyonun düşük oluşu ve detoksifikasyonun minimum düzeyde olmasıdır. Ayrıca, CYP2E1'nin gece fazla aktivitesinden dolayı konjuge olmayan asetaminofenden CYP2E1 ile serbest radikaller ortaya çıkar. Kas içi verilen meperidin sirkadiyen değişiklik gösteren ilaçlardandır. Gece saatlerinde atılım yarı ömrü %46 daha kısa ve klirensi %70 daha büyüktür.

Oral verilişte morfin ve 6-glukoronid metaboliti kanser hastalarında C_{max} (%30) ve AUC (%12) 'si değişiklik gösterir: C_{max} ve AUC saat 18.00' da daha yüksek, saat 10.00 ve 14.00'da ise düşük olur. Beyinde maksimum morfin düzeyi aktif fazın ortasında elde edilir. Tramadol ve dihidrokodein ile akşam verilişte daha güçlü analjezik etki elde edilir. Fakat bu farkın C_p değişikliğine bağlı olup olmadığı kesin değildir.

Kardiyovasküler ilaçlar: Genelde akşam/uykudan önce verilişte daha iyi bir klinik etki elde edilse de farklı veriler söz konusudur. Ayrıca, ilaç grubu, farmasötik şekil, ilaç kombinasyonu ve doz kronolojik etkisini değiştirebilmektedir. Kardiyovasküler ilaçlardan digoksin (yaşlılarda), dipridamol (sağlıklı erişkinlerde), izosorbid dinitrat ve metildigoksin için C_{max} 09.00'da, maksimum BY saat 06.00'da ve min. BY saat 18-02.00 arası, maksimum AUC saat 02.00'da ve maksimum AUC 16.00'dadır (ikinci zirve sabahleyin). Nitrendipinin C_{max} değeri saat 09.00'da elde edilir. Beta blokerlerden propranolol için C_{max} saat 08.00'da ve en düşük T_{max} ve $t_{1/2\beta}$ saat 08.00'dadır. Nebivolol akşam verilirse sabahları olabilecek sistolik basınç yükselişini önler. Prokainamid gece saat 10.00'da verildiğinde yarı ömrü gündüz saat 10-16.00'da verilişinden daha kısadır ve metaboliti olan N-asetilprokainamidin en yüksek CP düzeyi sabaha karşı saat 04.00'da elde edilmiştir. Heparin sürekli infüzyon durumunda bile verildiğinde kanama riski en fazla gece olur. Rivaroksaban akşam verildiğinde, gündeze göre, daha yüksek C_p ve daha uzun bir etki süresi elde edilir. Aspirin, akşam verildiğinde, sabah verilişine göre, daha fazla renin, kortizol, dopamin ve norepinefrini azaltır. Statinler ile ilgili simvastatinin kolesterol

üzerindeki etkisi gece-gündüz fark etmezken, akşam verildiğinde ve kullanılmaya başladıktan 8 hafta sonra LDL-C'yi ve high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)'yi daha fazla düşürür. Kıvrım diüretik olan torasemidin etkisi akşam saatlerinde verildiğinde daha fazladır. Flaster şeklinde uygulandığında nikotin saat 04.00'da deriyi daha hızlı geçer. Topikal steroidler ile maksimum antiinflamatuvar etki öğleden sonra elde edilir. Epinefrin ve norepinefrinin maksimum düzeyi saat 14.00-16.00 arasında olur.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi ve Nitrik oksid-sGMP sistemi ritmi: Renin seviyeleri öğleden sonra düşür, gece artar. Buna göre ADE inhibitörleri ve Ang II AT1 reseptör antagonistleri gece verildiklerinde daha etkin hipertansiyon tedavisi sağlanabilir. Perindopril ve ramiprilin sistolik tansiyon düşürücü etkileri akşam verildiklerinde sabaha göre daha fazladır. Ayrıca, anjiyotensin reseptör blokerleri (olmesartan) akşam verildiklerinde etkileri daha fazla ve barorefleksi daha fazla bastırırlar. Endotel hücrelerde NOS III (eNOS-endotelial nitrik oksid sentaz)'den sentezlenen nitrik oksid (NO) vasküler gevşeme için önemlidir. Diurnal ritmik değişiklik gösterir: normotansif insanlarda idrar NO oksidasyon son ürün ile sGMP mRNA düzeyi günün sonunda maksimum değere erişir ve gecenin ikinci yarısında dibe vurur. Endotelyum dayalı asetilkolin gevşemesi sabahları düşüktür. Buna bağlı, aterosklerotik sorunu olmayan vazospatik (Prinzmetal) anjinalı hastalarda sabahleyin verilen nitrogliserin, öğleden sonra verildenden, daha fazla koroner arter gevşemesi yapar. Hipertansiflerde ritmiklik kaybolur.

Kanser kemoterapisinde kronofarmakokinetik: Diurnal değişiklik gösteren en önemli hastalıklardan olan kanser ve tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerdir. Bu durum hücre döngüsü, metabolizmadan sorumlu diurnal enzimatik değişiklikten kaynaklanır (Tablo 99).

Tablo 99. Kanser kemoterapisinde tolerabilite gelişiminde sirkadiyen ritmiklikte hücrel belirleyicilerin rolü.

Biyolojik işlev	İlaç
İndirgenmiş glutasyon	Sisplatin, Okzaliplatin
Non protein SH grubu	
Enzimatik aktivite	
Dihidroprimidin dehidrojenaz	5-Florourasil, Floksuridin
Deoksitimidin kinaz	
Dihidrofolat redüktaz	Metotreksat
Topoizomeraz I	İrinotekan
O ₆ - alkil guanin metil transferaz	Cystemustine
Hücrel proliferasyon	
DNA sentezi (S-Faz)	5-Fluorourasil Epirubisin İrinotekan Doketaksiel
Bcl-2 ekspresyonu	Doketaksiel

Sirkadiyen yaklaşımın önemli olan alanlardan birisi, kanser hücrelerinin diurnal aktivite değişikliği ve onkolojide kullanılan ilaçların etkinliklerinin hücrelerin aktivite durumuna göre değişmesidir. Biyolojik saat kanser hücrelerinin aktivitesini değiştirdiği gibi kanser hücreleri de biyolojik saatin işlevini bozar. Biyolojik saat bozukluğu kanser riskini arttırır, kanserin ilerlemesini de hızlandırır.

Ayrıca, kanser tedavi protokollerinde birden fazla ve farklı özelliklere sahip ilaç kombinasyonu tedavinin sirkadiyen duruma göre uyarlanmasını zorlaştırmaktadır. Buna göre kanser tedavisinde farmakokinetik/farmakodinamik sirkadiyen etkileşim dikkate alındığında, bu etkileşim ilaçların farmakolojik etkilerini arttırdığı gibi toksik etkilerini de azaltabilir.

Dinamik olarak, ekstrensek apoptoz sitokinlerle başlatılır (TNF α gibi). İntrensek apoptoz ise DNA-zedeleyici etkenler ile başlatılır (UV ışınları). Transkripsiyon genleri en fazla şafak vakti ve akşamları daha aktiftir. Diğer yandan transkripsiyon dışındakiler yalnız akşamları hava kararmadan önce en fazla aktif durumda olurlar.

Zedelenmiş DNA onarımı sabahleyin minimum iken, akşamları maksimum düzeyde olur. Deri ve bağırsak hücreleri gibi çoğalma özelliklerine sahip hücrelerde DNA onarım tipi olan kesip çıkarma (eksizyon) onarımı, DNA replikasyonun zıt evresidir. Eksizyon genom stabilitesi ve melanom/non-melanom deri kanserinin önlenmesinde önemli bir hal almaktadır. Sabahleyin erken saatlerde deride eksizyon onarımı minimum düzeyde olduğundan UV ışını skuamöz hücre karsinomasına neden olurken, aynı UV akşam saatlerinde (eksizyon onarımı maksimumdur, replikasyon minimum düzeydedir) beş kat daha az karsinomaya neden olur. Eksizyon ritmi onarımı kanserde olduğu gibi kanser ilaçlarının (sisplatin, okzalipatin, karboplatin) yol açtığı DNA eklenme ürünlerinin (addukt) giderilmesinde de önemlidir. Tümör hücrelerinin ritmik olup içinde buldukları normal doku ile fazda olduğunda sisplatin'in eksizyon onarımının minimumda olduğunda verilmesi terapötik indeksini arttırır. Buna karşı, tümör ritmik olup fakat normal doku ile fazda değilse sisplatinin eksizyon onarımının maksimumda olduğunda verilmesi terapötik indeksi iyileştirir. Ayrıca tümör ritmisiteye sahip değilse sağlıklı dokularda eksizyon onarımı yüksek olduğunda verilmesi sisplatinin terapötik indeksini iyileştirir. Terapötik indeksin iyileşmesi tümör hücreleri üzerinde daha fazla etkinlik, fakat daha düşük toksik etkiyi ifade eder.

Kinetik bakımından ise, kanser hücrelerinin aktivitesi belirgin bir diurnal değişiklik gösterir. Kanserli hücreler, örneğin memede saat 15.00, overlerde saat 16.00 ve non-Hodgkin lenfomada öğlen saat 16.00 arasında yüksek olur.

Kanser kemoterapisinde Hastalık ritim bozukluğu-ilaç metabolizma değişikliği birbirine bağlıdır. Sağlıklı hücrelerde DNA sentezi öğlen, fakat örneğin lenfomada gece yarısı maksimumda olur. Gece yarısı yapılan tedavi tümör hücrelerinin sayısını azaltırken, sağlıklı hücreleri daha az etkiler.

Meme kanserinde ritmiklik hastalığın hormona dayalı olup olmadığına bağlıdır. Melatonin, kortizol, prolaktin, TSH, GH, LH ve FSH ritmiklikleri östrojen reseptörünün pozitif olduğu meme karsinomasında bulunmuştur. Fakat östrojen reseptörü negatif tümörde bu bozukluk söz konusu değildir.

Kemoterapide diurnal ritimden yararlanılarak ilaç verilmiş doz saati, ilacın C_pmax değerini küçük fakat AUC değerini büyük tutacak şekilde uygun verilmiş zamanında uygulanır. Kullanılan ilaçlardan sisplatin, karboplatin, doksorubisin, 5-FU, metotreksat'ın i.v. infüzyonu veya oral yolla verilen busulfan, 6-merkaptopurin gibi ilaçların plazma ve/veya idrar farmakokinetiklerinin dozlama zamanına göre değiştiği kaydedilmiştir. 5-FU'nun 1-5 gün sabit verilmişinden sonra maksimum C_p'si gün ortası/gece (01-04.00) saatleri ve en düşük düzeyinin gün ortasında olduğu kaydedilmiştir. Diğer yandan 6-Merkaptopurin ve metotreksat tedavisi gören akut lenfoblastik lösemili çocuklara ilaçlar akşam verildiğinde 2 kat daha fazla şekilde sağlıklı olarak hayata kaldıkları ve hastaların %80'nin beş yıl süre ile kansersiz oldukları kaydedilmiştir (sabahleyin verilmişte bu oran %40). Sabit günlük verilmişte, 5-FU'nun en yüksek konsantrasyonu gece geç saatlerde, en az düzeyi ise gün ortasında elde edilir. Bununla birlikte 5-FU'yu metabolize eden enzim olan dihidro-pirimidin dehidrojenazın da düzeyi, 5-FU düzeyi ile birlikte, en fazla gece yarısı olur. Buna göre 5-FU'nun diurnal aktivite değişikliği, kısmen de olsa, metabolik enzimatik aktivite değişikliğine bağlı olabilir

Polimeraz II ve siklin-dayalı kinaz inhibitörü olan selisiklib (CDK inhibitörü) sabahleyin verildiğinde daha fazla antitümör etki ve daha az toksisiteye neden olur. Toksik etkisi gece yarısı daha fazla olur. Sisplatin ve okzaliplatin gece verildiklerinde iyi tolerabilite ve klinik etki ve daha az toksisiteye neden olabilir. Bu olay gece yüksek glutatyon ve platinlerin detoksifikasyonuna bağlıdır.

Kolorektal kanser tedavisinde kronomodüle edilmiş ilaç verilmişi daha iyi sonuçların elde edilmesine yol açmıştır. Sabahleyin saat 04.00'da verilen 5-FU ile lökovorin, saat 14.00'da okzaliplatin ile kombine edildiğinde %53 oranında bir yanıt elde edilmiştir (düz tedavi protokolünde %32). Sabah 06.00'da verilen doksorubisin ve epirubisin daha az toksisiteye neden olur. İrinotekanın neden olduğu lökopne şiddeti en yüksek aktif fazın sonunda görülür ve daha ılımlı olarak istirahat fazının sonunda olur. İrinotekan toksisitesi, kemik iliğinde DNA sentezi ve topoizomeraz I aktivitesi düşük olduğunda gerçekleşir. Buna göre dozlama zamanı DNA sentezinin ritmine göre toksik etkiyi azaltır ve terapötik etkiyi artırabilir.

Konfluent (birleşen) hücrelere karşı aktif olmayan antitümörlerden antrasiklinler, etoposid ve vinkristin örnek olarak gösterilebilir. Diğer yandan sisplatin, melfalan, 5-florourasil gibi ilaçlar konfluensiden etkilenmeyenlerdir ve konfluent hücrelere karşı da etkinlik gösterirler. Konfluent dayalı rezistans (CDR)'ın üstesinden gelmek amacıyla sakin hücreler hormon veya büyüme faktörü ile stimüle edilir veya bölünmekte olan hücreleri S ve G₂ fazlara getirmek amacıyla toksik olmayan konsantrasyonda DNA-zedeleyici ajanlardan yararlanabilir. Akut lenfositik lösemi tedavisinde 6-merkaptopurin ile metotreksat akşam, kolorektal kanser tedavisinde okzaliplatin gündüz, florourasil ve folinik asid gece saatlerinde verildiklerinde daha etkin tedavi sağlanabilir.

Hücre döngüsünde sitosidal etki yönünden ilaçlar faz seçici olanlar (arabinosidler, hidroksiüre, 6-merkaptopurin, metotreksat, vinblastin ve vinkristin gibi) ve seçici olmayanlar (aktinomisin D, siklofosamid, daunorubisin, 5-florourasil ve melfalan) iki gruba ayrılır. Kemoterapide farklı ilaç kombinasyonu kullanımı kemoterapi protokolünde yaygın olarak uygulanmaktadır.

Epilepsi ve Antiepileptik ilaçların (AEİ) kronofarmakolojisi: Epilepsi heterojen bir hastalık olarak beyinin farklı bölgelerinden kaynaklanır ve ayrı alt tipleri içerir. AEİ'lerde farklı mekanizmalara sahip olup çeşitli epilepsi tiplerinde farklı etkinlik gösterirler ve farklı farmakokinetik özellikleri de vardır. Epileptiklerde aura, hipomotor aktivite, atoni ve kasılmalar daha fazla gündüz saatlerinde görülürken, tonik, motor nöbetler daha fazla uyku sırasında görülür. Bazı epileptik nöbetler melatonin düzeyi ile de ilgilidir: Temporal nöbetler melatonin artışından altı saat önce, frontal lob nöbetleri ise sıklıkla melatonin artışından 6-12 saat sonra meydana gelir. Melatoninin antiepileptik etkisi GABA-erjik etki, antioksidan ve diurnal regülasyona bağlıdır. Ayrıca, epileptik hastalarda, sağlıklılara göre, melatonin düşüktür ve gece/gündüz dalgalanması daha fazladır. Farklı epilepsi alt tiplerinin sirkadiyen dalgalanması Tablo 100'de verilmiştir.

Noktürnal ve sabah nöbetleri olan ve AEİ'lere dirençli olan hastalarda kronoterapi dikkate alındığında, geleneksel tedaviye göre daha iyi bir nöbet kontrolü sağlanır. AEİ'ler farklı kronokinetik özelliklere sahiptir. Bu nedenle farklı AEİ'lerden en iyi kinetik verileri ele etmek için her ilaca uygun verilmiş zamanı uygulanmalıdır.

Valproatın %20'si eritrositlerde bulunur. Valproatın 3-OXO ve glukoronid metabolitine dönüşmesi en az saat 02.00-08.00 arasında olur. Buna dayalı olarak maksimum serbest fraksiyonu saat 02.00-08.00 arasında elde edilir. Diğer yandan valproatın proteine bağlanması en fazla öğleden sonra gerçekleşir. Buna göre valproat ile en iyi etki elde etmek için sabah verilmiş zamanı daha uygun olur.

Tablo 100. Epilepsi alt tiplerinin sirkadiyen dalgalanması.

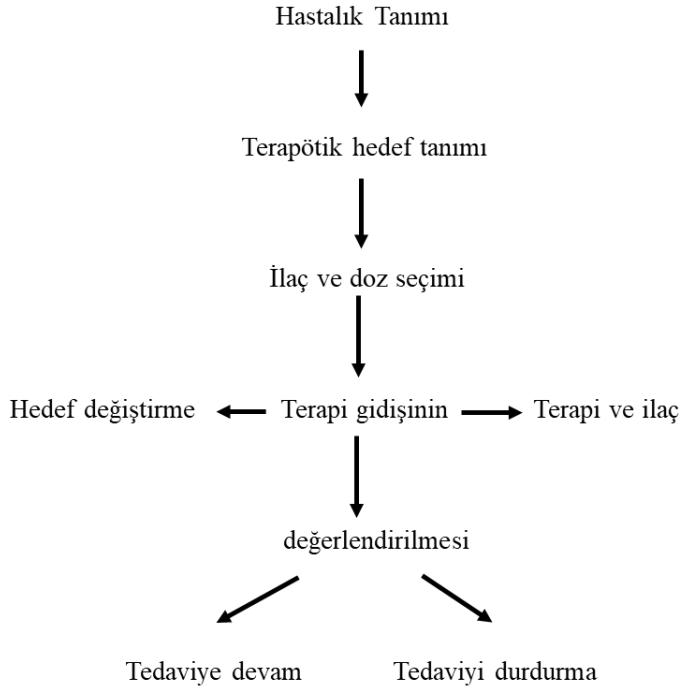
Epilepsi tipi	Diurnal en sık görünüm
Frontal lob	Sabah erken ve uykuda
Generalize	Sabah erken ve uyandıktan sonra
İkincil generalize	Gece (uyku dışında)
Juvenil	Uykudan çıkışta
Oksipital	Öğleden sonra
Parietal	Sabahleyin
Temporal lob	Öğleden sonra ve ek olarak sabahleyin

Diazepam sabah saatlerinde verildiğinde, akşam verilmesine göre, daha yüksek Cmax ve kısa Tmax elde edilir (emilim ve dağılıma bağlı). Midazolam fazla oranda gündüz/gece dalgalanması göstermez. Diğer yandan, karbamazepin ve fenitoin gibi ilaçların günlük total dozu sabit tutulmak kaydıyla, 2/3 dozu akşam ve kalanı sabah saatlerinde verildiğinde iyi nöbet kontrolü elde edilir.

Endokrin ve metabolik işlemlerin ritmi: Endokrin sistem belirgin diurnal dalgalanma gösteren sistemdir. Bu ritmin dikkate alınması hem ilaç tedavisi hem de örneklemede önemlidir. TSH gece yarısı, büyüme hormonu ve melatonin yarasından sonra artar. ACTH ve kortizol'un düzeyi sabahleyin zirve

yapar, öğleden sonra (saat 13.00'da) en düşük düzeye iner. Ancak Cushing sendromunda kortizol gece yarısı yükselir. Hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen (HPA) eksenini glukokortikoid baskılanmasına gece daha duyarlıdır. Bu nedenle hastalık tedavisinde hidrokortizon tedavisi iki doz yerine, sabah dozu da eklenerek üç doz şeklinde verildiğinde daha iyi bir kontrol sağlar. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ise gündüz saatleri yükselir ve akşam (saat 17.00-18.00) saatlerinde zirve yapar. Fakat daha sonra azalışa geçer ve saat 20.00'da %70 düzeyine düşer ki bu saatte kortikosteron zirve yapmış olacaktır. Serum FSH ve LH düzeyi gece/gündüz dalgalanma gösterir. Estradiol testosteron gibi sabahleyin artar. Kolesterol sentezi belirgin dönemsellik gösterir. Sentezi öğleden sonra başlasa da , en yüksek kolesterol sentezi saat 20.00'dadır (saat 08.00'dekinin dört katı). Ayrıca, simvastatin ve lovastatin gibi antihiperlipidemiklerin etkileri gece verilşte daha etkilidir. Kolesterol sentezinin tersine, kolesterolün safra asitlerine olan dönüşümü saat 13.00 ve 21.00'de olmak üzere iki zirve gösterir. Bundan sonra düşüşe başlar ve ertesi sabah bazal düzeyine düşer. Glukoz gündüzleri azalır, akşam saat 18.00'da ise yüksek düzeyde seyredir. Ayrıca insülin öğle saatlerinde yüksek, öğleden sonra ve gece saatlerinde düşük profil gösterir.

Hekim, eczacı ve farmakolog üçgeninde terapi ve ilaç seçimi hekimin göreviyse (Şekil 105), klinik ve kinetik farmakolojik bilgilere dayanan dozun nicelleştirilmesi farmakologların görevidir.



Şekil 105: Tedaviyi başlatma ve değiştirme basamakları.

Klinik değerlendirmenin yanı sıra, dozun bireyselleştirilmesi terapötik amaca varmakta yardımcıdır. 300 mg/kg fenitoinin bir hasta toplumunda aynı etkiyi göstermesi beklenmemelidir; çünkü bu gibi ilaçlarda hastalar arasında yaşa bağlı farklılık söz konusudur. Yaşlılarda hipnotik, anksiyolitik ve diğer psikotropik ilaçlar daha düşük dozda verilmelidir. Çocuklarda ve sigara içenlerde daha yüksek teofilin dozu verilmesi gerekirken (mg/kg), kronik kalp yetmezliği olan hastalarda daha düşük dozlarda digoksin, böbrek hastalarında daha düşük dozda antibiyotik, digoksin, Li⁺ ve diğer ilaçlar verilmelidir. Geleneksel olarak ilaç tedavisinde terapi istenen/istenilmeyen etkilere göre ayarlanır. Daha iyi bir etki elde etmek için doz artırılır, toksik etkileri azaltmak için ise doz azaltılır. Fakat bunun doğruluğu tartışmalıdır. Salisilat, kulak çınlamasına neden olmadan ölümcül metabolik asidoza yol açabilir; teofilin ise bulantıya neden olmadan fetal konvülsif nöbetlere neden olabilir. Diğer yandan bazı ilaçların klinik etkinliği biyokimyasal parametrelerle değerlendirebilir. Örneğin oral antidiyabetikler- kan şekeri, antikoagülanlar-aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), ürikozürükler- ürik asit düzey saptaması gibi, biyokimyasal parametrelere dayanan doz ayarlaması yapılabilir.

Doz ayarlamasında dozun kan ilaç düzeyine göre titre edilmesi diğer bir seçenektir. Biyokimyasal veriler gibi duyarlı değildir ancak kan ilaç düzey ölçümü klinik değerlendirme ile birlikte yapıldığında

değerlendirmenin tek başına yapılmasına göre daha üstündür. Serum ilaç düzeyinin ölçümü ve doz ayarlaması, serum konsantrasyonun terapötik etkin aralığı klinik çalışmalarla belirtilmiş olan ilaçlar için daha yararlıdır. Teknolojik gelişime bağlı olarak analizi yapılabilen ilaçların sayısı günümüzde artmaktadır (GLC- Gaz-sıvı kromatografisi, HPLC- yüksek performanslı sıvı kromatografisi, RİA radyoimmünoassay - gibi yöntemler). Daha önce analizi zor gibi görülen ilaçların artık günümüzde analizi yapılmaktadır (antidepresanların ana bileşik ve metabolitleri). Terapötik alanı dar olan ilaçlarda, terapötik alan altında genelde daha az terapötik etki elde edilir ve buna karşı terapötik alan üzerinde daha fazla toksik etki görülür. Terapötik alan içinde ise genel olarak daha fazla tedavi edici etki elde edilir. Unutulmamalı ki kan ilaç düzeyinin saptanması klinik değerlendirme için değil hekime yardımcı olmak ve tedaviyi daha etkin biçimde sürdürmek için yapılır. Genel olarak plazma ilaç düzeyinin saptanması aşağıdaki durumlarda yapılır:

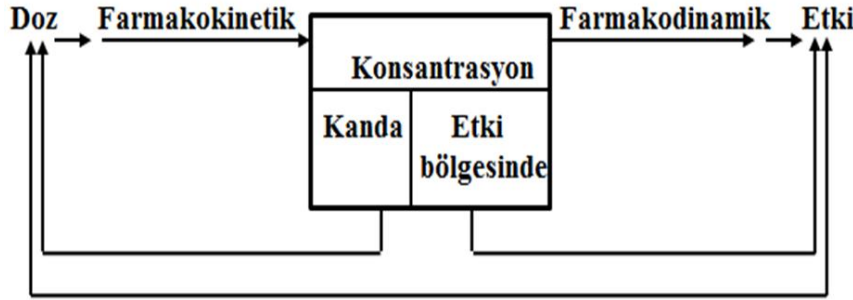
1. Bireyler arası kinetik farklılık (çocuklarda olduğu gibi) ve belli hastalar için doz optimizasyonu.
2. İlacın satüre kinetiğe uyması/ doz- plazma düzeyi arasında yüksek ilişki olduğunda: Fenitoin.
3. Terapötik/ toksik oranı düşük olan ilaçlar (dar terapötik indeks): Aminoglikozid, digoksin.
4. Toksik etkilerin belirlenmesinin zor olduğu durumlarda veya doz aşımı/ düşük doz belirtilerinin ayrımının güçleştiği durumlarda.
5. Kinetik değişikliğe neden olan fizyolojik değişiklikler (gebelik, yaşlılık) ve hastalıklar: GİS, hepatik, böbrek hastalığı emilim metabolizma ve atılım bozukluğuna neden olduğunda.
6. Kronik ve çoklu ilaç tedavisinde hasta uyumu ve ilaç etkileşimi söz konusu olabildiğinde.
7. Hastanın ilaç alma kurallarına uymaması durumunda.
8. Bazı ilaçların ters yanıt/ toksik etkilerini azaltmak için (digoksin).

Kan ilaç düzeyine göre yapılan doz bireyselleştirilmesi ve optimizasyonu: Terapötik ilaç düzey ölçümünün (terapötik ilaç monitörizasyonu, TİM) ortaya çıkmasında çeşitli etkenler yardımcı olmaktadır. Bunlar:

1. Geniş spektrumlu ve terapötik indeksi dar olan çok sayıda ilaçların geliştirilmesi.
2. Çok doğru, duyarlı ve seçici olan analitik teknolojinin elde edilmesi: GLC, HPLC ve RİA.
3. Doz ayarlamaya yardımcı olan farmakokinetik verilerin analizi ile bilgisayar ve ilgili programların geliştirilmesi.

TİM'in temelinde, serum (plazma) serbest ilaç düzeyinin etki bölgesindeki veya reseptörlerde var olan ilaç miktarını yansıtmayı yer almaktadır (Şekil 106). Bu varsayıma *kinetik homojenite* adı verilir ve emilim/dağılım sonrası kinetik modellere uygulanabilir. TİM, terapötik ve toksik alanların oluşturulmasının temelini oluşturur. Bu alanlara terapötik alan adı verilir; minimum efektif konsantrasyon (MEK) ve minimum toksik konsantrasyon (MTK) arasındaki sınırlardır. Optimal çoklu dozlamada en düşük terapötik ilaç düzeyi (TİD) (bir sonraki dozdan önce) MEK'den az olmamalıdır. Diğer yandan doruk TİD (dozlamada elde edilen en yüksek konsantrasyon) MTK'den büyük olmamalıdır. Maksimum TİD ilacın yarı ömrüne eşit olan aralıklarla verilmesi ile elde edilebilir.

MEK'den daha büyük TİD toksik etkilere yol açabilirken, düşük TİD hastalığın tedavi edilmemesi veya nüks etmesine neden olur (antibiyotiklerde direncin oluşumu).



Şekil 106. Farmakokinetik ve Farmakodinamik İlişkiler.

Her ilaç alan hastada TİM gerekemeyebilir, klinik değerlendirmenin de hiçbir zaman yerini almayabilir. Fakat iyi bir tanıyla birlikte uygulandığında çok yararlı olduğu da bir gerçektir. Terapi olanağını artırır ve bununla birlikte toksik etkilerden kaçınmayı sağlar.

Çeşitli durumlarda doz ayarlaması:

Yüzey alanına göre doz hesaplaması: Metabolik aktivite, kalp debisi, hepatik-böbrek-kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı en iyi biçimde vücudun yüzey alanı ile orantılıdır. Doz, özellikle çocuk dozu ($D_{\text{çocuk}}$) hesaplaması yüzey alanına göre yapıldıysa daha doğru bir değer elde edilir. Kanser kemoterapisinde de doz bu yöntemle hesaplanır.

$$\text{Ausberger denklemine göre çocuk yüzey alanı (m}^2\text{)} = \frac{7 \times \text{Çocuk yaşı(yıl)} + 35}{100}$$

$$\text{Costeff denklemine göre çocuk yüzey alanı (m}^2\text{)} = \frac{4(\text{ağırlık, kg}) + 7}{\text{Ağırlık, kg} + 90}$$

$$D_{\text{çocuk}} = D_{\text{yetişkin}} \times \frac{\text{Çocuk vücut yüzey alanı (m}^2\text{)}}{\text{Yetişkin vücut yüzey alanı (1.73m}^2\text{)}} \times \text{erişkin dozu (ng veya mg/gün)}$$

Yüzey alanına göre, doz iki ayrı yöntem ile hesaplanabilir:

$$\text{Du Böis denklemleri: } S \text{ (m}^2\text{)} = (\text{Kilo}^{0.425}) \times (\text{Boy, cm}^{0.725}) \times (71.84/10^4)$$

$$\begin{aligned} \text{Wagner denklemleri} &= \text{Doz}_{\text{çocuk}} = 0.047 (\text{Ağırlık}^{0.73}) (D_{\text{yetişkin}}) \\ &= (\text{Ağırlık, Kg} / 70)^{0.73} (D_{\text{yetişkin}}) \end{aligned}$$

Çocuk yüzey alanı (m²) = Ağırlık (kg)^{0.5378} X Boy (cm)³⁹⁶⁴ x 0.024265 . Daha kolay fakat daha az duyarlı denklem:

$$\text{Çocuk yüzey alanı (m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)}^{0.728} .$$

Yaşa göre doz hesaplaması:

$$V_{ger} = V_{25} \times \frac{A - B (yaş,yıl - 25)}{A}$$

V_{ger}: Yaşlılarda dağılım hacmi. V₂₅: 25 yaşındaki bir yetişkinin dağılım hacmidir. A; erkeklerde 54,25; Kadınlarda 49,25. B; erkeklerde 0,2; Kadınlarda 0,13'tür. Yaşlılarda ilaç yarı ömrü de ilaç atılımına göre yapılabilir: Böbrek atılımı %50 üzerinde ise:

$$t_{1/2 ger} = \frac{t_{1/2 (yetişkin)}}{\left\{ \frac{A - 0.988 (yaş,yıl - 25) \times fu}{A} \right\} + 1}$$

A; erkeklerde 12,07; Kadınlarda 105,9. fu; idrarda değişmemiş şekilde atılan ilaç fraksiyonu.

$$\text{Sürdürme dozu; } D = \frac{(140 - yaş,yıl) (Ağırlık-kg)^{0.7} \times D_{yetişkin}}{1660}$$

Çocuklarda kullanılan denklemler: Çocuklarda doz, yaş veya ağırlığa göre hesaplanır. Fakat ağırlığa göre hesaplanan doz daha doğrudur. Lineer ağırlık-doz ilişkisinden fazla allometrik (bir parametreyi diğerine ilişkilendiren nonlinear, üssel ilişki) parametreler ile hesaplanır. Kloramfenikol, karbamazepin, fenitoin, propofol, busulfan, tobramisin, enfuvirtid, oseltamivir, nelfinavir gibi ilaçların doz-kilo ilişkisi yenidoğanlarda lineer değildir.

$$P_{çocuk} = P_{erişkin} \cdot \left(\frac{Ağırlık}{70} \right)^x$$

P: herhangi bir parametre; x: allometrik üs. Bu ilişki aslında bazal metabolizma oranı (BMR) ölçümü için geliştirilmiştir:

$$BMR = 73,3 \times W^{0.75}$$

W: ağırlık; 73,3 ve 0.75 sırasıyla allometrik katsayı ve üsseldir.

Üs değeri genelde 0,75 kullanılsa da prematürelere 1,2 ≤ 3 aylık bebeklerde 1,1 ve ≥ 3 yıl yaşındakiler için üs 1 olarak kullanıldığında daha uygun sonuçlar elde edilir.

En yaygın kullanılan denklemlerde yaşa göre **Young** denklemi ve kiloya göre **Clark** denklemidir (Tablo 101). **Young** denklemi: Doz yaşa göre hesaplanır (Young yaşı anımsatır)

$$\text{Çocuk dozu} = D_{yetişkin} \times \left[\frac{Yaş, yıl}{(Yaş, yıl + 12)} \right]$$

Örnek: Erişkin dozu 500 mg olan bir ilacın on bir yaşında ve 70 pound ağırlığındaki çocuk için dozu ne olmalıdır?

$$\text{Çocuk dozu} = 500 \text{ mg} \times \left[\frac{11}{(11 + 12)} \right]$$

$$= 500 \text{ mg} \times (11 \div 23)$$

$$= 500 \text{ mg} \times 0,48$$

$$= 24 \text{ mg}$$

Diğer denklem Clark denklemi ise dozu çocuğun ağırlığına (kilo değil pound ünite olarak kullanılmalıdır; kilo=2,2046 pound) göre hesaplamak için kullanılır:

Tablo 101. Yaş-doiz ilişkisi.

Pozoloji	Yaş	Yetişkin doz X
Sagel	0- 20 hafta	13yıl+ 5/100
	20- 52 hafta	8yıl+ 7/100
	1- 10 yıl	3yıl+ 12/100
	10- 19yıl	6yıl- 16/100
Young	0- 20 hafta	19yıl+ 12/100
	20- 52 hafta	11yıl+ 15/100
	1- 13 yıl	4yıl+ 22/100
	13-18 yıl	5yıl+ 10/100
Evans*	Genel kullanım	Y' / 20
	Antibakteriyal (sülfa grubu), antispazmodik	Y'+ 4 / 20
	Kötü tolere edilen ilaçlar	Y'' / 20

Y; yaş yıl olarak. Y'; gelecek yaş günündeki yaş. Y''; geçmiş yaş günündeki yaş.

*: Evans denklemleri; aşı, antihistaminik, adrenalin, morfin ve kinin için de kullanılır

Clark denklemi:> 2 yaş çocuk dozu = $D_{\text{yetişkin}} \times (\text{Çocuk ağırlığı} / 150)$

Örnek: Yukarıda verilen erişkin dozu 500 mg olan bir ilacın on bir yaşında ve 70 pound ağırlığındaki çocuk için dozu ne olmalıdır?

Çocuk dozu = $500 \text{ mg} \times (70/150)$

= $500 \times (0.47)$

= 235 mg

Clark denkleminin uygulanması iki yaşın altında olan çocuklarda düşük doz hesaplamasına yol açabilir çünkü ağırlık diğer fizyolojik işlevler kadar hızla gelişmez. Bunun için Clark denklemi ile elde edilen dozun, yenidoğanda 1.8 faktörüne ve 14 yaşın üzerindeki hastalarda 1 faktörüne çarpılması önerilir. Genel olarak Clark'a göre hesaplanan doz, yetişkinin %10'u, Ausburger'e göre ise %20'si civarında olur. Doz yalnız yaş ya da ağırlığa göre ayarlanmaz. Çeşitli hastalıklarda, özellikle metabolizma ve atılımı etkileyen karaciğer ve böbrek hastalıklarında doz ayarlaması gerektirir

Diğer denklemler:

Cowling denklemi: $D_{\text{yetişkin}} \times \text{Gelecek doğum günündeki yaş, yıl} / 24$

Fried denklemi (>1 yıl): $D_{\text{yetişkin}} \times (\text{Yaş, ay olarak} / 150)$

Dilling denklemi: $D_{\text{yetişkin}} \times \text{Yaş, yıl} / 20$

Bastedo denklemi: $\frac{\text{Yaş (yıl)} + 3x \text{ Yetişkin dozu}}{30}$

Sagel ve Evans kurallarına göre dozun Tablo 101'de görüldüğü gibi daha detaylı olarak farklı yaşlarda hesaplanması önerilir:

Vücut ağırlığına göre doz hesaplaması:

a-Ausburger denklemi = $\frac{D_{\text{yetişkin}} \times 1.5 \text{ çocuk ağırlığı} + 10}{100}$

b-**Salisbury kuralı:** Vücut yüzey alanını hesaba katarak yapılan hızlı bir yöntemdir. Eğer çocuk ağırlığı <30 kg az ise, çocuğa verilecek erişkin dozun yüzdesi= çocuk ağırlığı kg x2;

Eğer çocuk ağırlığı >30 kg ise : Çocuğa verilecek erişkin dozun yüzdesi= Çocuk ağırlığı, kg + 30.

c- Doz = Yaş (yıl) / 20 x erişkin dozu.

d- Doz = Yüzey alanı (m²) / 1,7 x erişkin dozu.

Yüzey alan (m²) = Ağırlık (kg)^{0,5378} x Boy (cm)^{0,3964} x 0,024265

veya yüzey alan (m²)= Ağırlık (kg)^{0,728} .

Yukarıdaki denklemlere göre hesaplanan dozlar tahmini değerlerdir, hatalı olabilir ve tüm ilaçlar için geçerli olmayabilir. Yenidoğanlarda ağırlığa göre yapılan doz ayarlaması yükleme dozu için daha geçerlidir. İdame doz, daha çok yüzey alanına bağlıdır (metabolizma oranına bağlı). Yaşa göre hesaplanan dozlar, olduğundan daha az olabilir.

Böbrek hastalığında doz ayarlaması:

Diyaliz dışı durumlar: Böbrek fonksiyon bozukluğu dışında, biyoyararlanım, hepatik metabolizma gibi etkenlerin değişmediğini varsayarak böbrek hastalarında doz veya dozlar arası süreyi değiştirerek doz ayarlaması yapılabilir. Hastalarda ilaç atılma sabitesi, klirensi ve yarı ömrü değişir ve hesaplanması gerekir.

A. Klirens sabitesi (Ke):

$Ke = K_{\text{böbrek dışı}} + a \times Kl_{Kr}$ (a = K / V)

$$<20 \text{ yaş kreatinin klirensi, } Kl_{kr} = \frac{1,23 \times (140 - \text{yaş, yıl}) \times \text{Ağırlık(kg)}}{60 \times \text{Serum Kreatinin } (\mu\text{mol/L})}$$

> 20 yaş: 1,23 yerine 1,04 faktörü kullanılır.

$$1-20 \text{ yaş arasında } Kl_{kr} = \frac{42.25 \times \text{boy (m)}}{60 \times \text{serum kr } (\mu\text{mol/L})} \times \frac{(\text{Ağırlık, kg})^{0.7}}{70}$$

B. Doz, veriliş sıklığı (τ) ve ilaç klirensi hesaplamaları aşağıdaki basamaklara göre yapılır:

1. Normal böbrek fonksiyonun hastadaki fraksiyonu (K_f) hesaplanır.

K_f = Hasta kreatinin klirensinin sağlıklı olanlardakine (100-120 mL/dakika) olan orandır ($Kl_{kr} \text{ hasta} / Kl_{kr} \text{ sağlıklı}$).

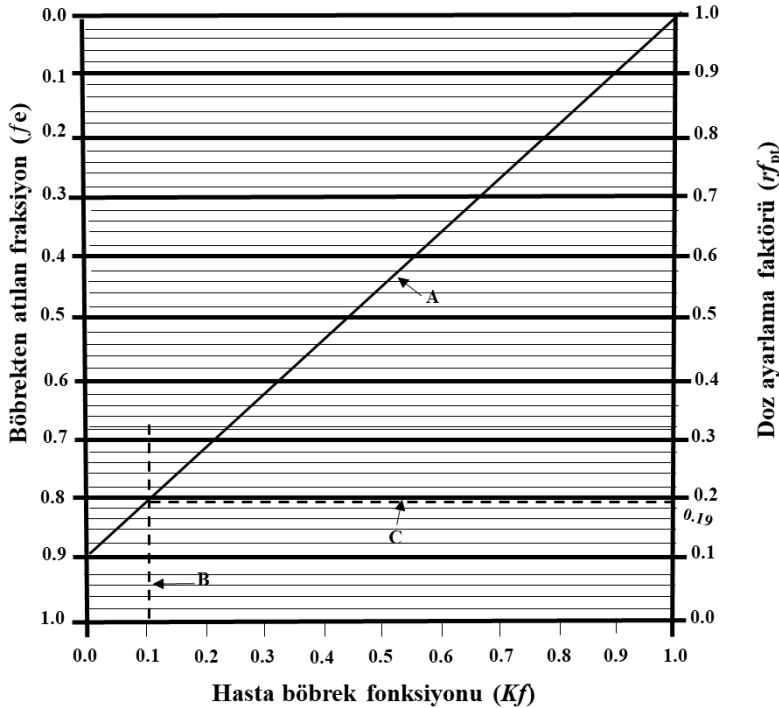
2. f_e Sağlıklılarda böbrekten atılan fraksiyonudur. Literatürden elde edilebilir. Ayrıca hepatik yolla metabolize olan fraksiyondan (f_m) da hesaplanır: $f_e = 1 - f_m$

Hastalarda yarı ömürden hesaplanabilir: $f_e = 1 - [t_{1/2} \text{ sağlıklı} / t_{1/2} \text{ hasta}]$

3. Renal faktör (rf_{pt}) ve doz ayarlama faktörü olarak bilinen değer bulunur:

a. Matematiksel: $rf_{pt} = 1 - [f_{e_{nl}} \times (1 - K_f)]$ denkleminde hesaplanır (nl: normal-sağlıklı).

b. Nomografik: Burada kreatinin klirensinden normal böbrek fonksiyonun hastadaki fraksiyonu (K_f) hesaplanır ve f_e ile rf_{pt} ilişkisi kurulur (Şekil 107). f_e değerinden rf_{pt} ekseninin sağ üst köşesine ($rf_{pt}=1$) düz çizgi uzatılır.



Şekil 107. Doz ayarlama faktörü belirtmek için kullanılan nomogram.

Bu çizginin hasta K_f değerinden çizilen ve f_e eksenine paralel olarak uzatılan çizgiyle kesişme noktasından rf_{pt} eksenine yönelik (K_f ile paralel) bir yatay çizgi çizilir ve rf_{pt} eksenindeki kesişme noktası

doz ayarlama faktörü olarak kabul edilir. Bu faktörün sağlıklı dozu ile çarpımının sonucu hastaya verilmesi gereken dozdur. Örneğin sağlıklılarda %90'ını böbrekten atılan peramivir'in, K_f değeri 0.1 olan bir böbrek yetmezliği hastasında $rf_{pt}=0.19$ ($600 \text{ mg} \times 0.19=114 \sim 100 \text{ mg}$). rf_{pt} değeri saptandıktan sonra hastada ilaçla ilgili bazı kinetik parametreler de hesaplanabilir:

Hasta $t_{1/2} = t_{1/2} \text{ sağlıklı} / rf_{pt}$; Hasta klirens= $Kl_{\text{sağlıklı}} \times rf_{pt}$; Hasta $\tau = \tau \text{ sağlıklı} / rf_{pt}$;

Klirens değişikliği: (hasta: böbrek hastası ve böbrek fonksiyonu azalmı; sağlıklı: böbrek fonksiyonu normal).

$C_{peq} = F \times \text{Doz} / \text{klirens} \times \tau$

$$\frac{F \times \text{Doz} / \tau}{\text{Klerans (hasta)}} = \frac{F \times \text{Doz} / \tau}{\text{Klerans (sağlıklı)}}$$

$$\frac{\text{Doz} / \tau \text{ hasta}}{\text{Doz} / \tau \text{ sağlıklı}} = \frac{F / \text{Klerans sağlıklı}}{F / \text{Klerans hasta}}$$

$$\text{Eğer biyoyararlanım değişmezse} = \frac{\text{Doz} / \tau \text{ hasta}}{\text{Doz} / \tau \text{ sağlıklı}} = \frac{\text{Klerans sağlıklı}}{\text{Klerans hasta}}$$

4. Doz ayarlaması üç ayrı yaklaşımla yapılabilir:

- Dozlar arası süre olan τ uzatılır: $\tau \text{ hasta} = \tau \text{ sağlıklı} / rf_{pt}$;
- Doz azaltılır: $D \text{ hasta} = D \text{ sağlıklı} \times rf_{pt}$
- Hem doz azaltılır hem de τ uzatılır. Bu durumda q faktörü hesaplanır: $q = \tau \text{ sağlıklı} / \tau \text{ hasta}$. Bu durumda yeni $\tau = \tau / q$; ve $\text{Doz} = \text{Doz sağlıklı} \times rf_{pt} / q$.

Örneğin: Sağlıklı birisine bir ilaçtan ($f_e=0.9$) 200 mg altı saat ara ile verildiyse, böbrek hastası ($Kl_{kr}=25 \text{ mL/dakika}$) ve böbrek fonksiyonu azalan ($rf_{pt}=0.25$) hastada doz ayarlanması aşağıdaki gibi yapılabilir:

- Yalnız τ uzatılarak yeni $\tau = 6/0.25=24$ saat: 200 mg her 24 saatte bir;
- Dozu azaltarak: yeni doz= 200×0.25 ($Kl_{kr} \text{ hasta}, 25 \div Kl_{kr} \text{ sağlıklı}, 100$)=50 mg: 50 mg/6 saatt.
- Hem τ uzatıp (örneğin 12 saat) hem de dozu azaltarak. Burada eğer yeni $\tau=6/(6\div 12)=12$ saat; Yeni doz= $200 \times (6\div 12)=100$. Her 12 saatte bir 100 mg.

Memantin böbrekten atılan bir ilaçtır, doz ayarlaması ve durdurulmasında böbrek fonksiyonu dikkate alınmalıdır ve GFR değerine göre yapılır. Tedaviyi durdurma/doz azaltma oranı 21.1% ($Kr_{KI}>50 \text{ mL/dak}$), 48.1% ($Kr_{KI}=30-50 \text{ mL/dak}$. ve 55.6 ($Kr_{KI}<30 \text{ mL/dak}$).

Diyaliz kullanıldığı durumlarda kinetik: Diyaliz sırasında ilaçların, fiziksel-kimyasal niteliklerine göre yarı ömür ve klirens gibi kinetikleri değişir (Tablo 102). Bunlardan özellikle düşük moleküler ağırlıklı, proteine zayıf oranda bağlanan, V_d 'si küçük olan, hızlı doku-kan dengesi oluşturan ve sınırlı böbrek dışı metabolizması ve atılımı olan ilaçlar daha fazla etkilenirler. Diyaliz ile total plazma klirensi %30 üzerinde olan ilaçlar için diyalizin klirens üzerindeki etkisi göze alınmalıdır.

Tablo 102: Bazı ilaçların klirens ve yarı ömrü üzerinde hemodiyalizin etkisi.

İlaç	t1/2 (saat)		Diyaliz etkisi	
	Normal	ESRD	t1/2 hd (saat)	Klhd (L/saat)
Amikasin	1,6	39	3,8-5,5	1,8-2,16
Ampisilin	1,3	10-20	2,9-5	1,8-9,24
Azlosilin	0,9	5,1	2,2	-
Aztreonam	2	7	2,7	2,58
Karbenisilin	1	18,2	4,3	2,38
Sefaklor	0,7	2,5	1,6	4,5
Sefazolin	2,2	28	2,6-5	-
Sefamandol	1	10,4	4-7	1,74
Sefmetazol	1,3	29,4	1,5-3,3	5,16
Sefonisid	4,4	67	3,4	-
Sefotetan	3	13,1	9,4/5,7	-
Sefoksitin	0,8	13-25	4	-
Sefuroksim	1,3	15-22	3,5	-
Sefoperazon	1,8	2,3	Azalıır	-
Sefotaksim	0,9	2,5	1,9-3,4	0,84-2,4
Seftazidim	1,8	26	2,8	1,62-3,0
Seftizoksim	1,6	28,1	5,3	2,7
Seftriakson	8	15	16	1,86
Sefaleksim	0,8	19	4,5	1,5
Kloramfenikol	3,4	5,3	3,2	1,26-3,24
Sinoksazin	2,1	9	-	-
Siprofloksasin	4,4	8,4-12	3-5,5	1,78-2,82
Klavulanik asit	1	4,3	-	8,46
Klindamisin	2,2-3,3	1,9-3,4	1,6-3,1	-
Kloksasilin	0,6	2	-	-
Dikloksasilin	0,7	2,2	-	-
Eritromisin	2,1	4	0,8	1,71
Gentamisin	2,2	53	5,2-11,3	1,44-2,82
İmipenem	0,9	2,9	1	5,04
Metronidazol	7,9	7,7	2,8	3,5-7,5
Mezlosilin	1	4,3	2	1,72
Nafsilin	1	2,1	-	0
Netilmisin	2,1	42	3,7-5,2	2,28-3,90
Norfloksasin	3,1-7,4	6,5-9	-	-
Ofloksasin	5-8	28-38	-	6,96
Penisilin G	0,7	4,1	2,3	2,25
Piperasilin	1,2	3,9	1,3-2,4	4,4
Sülfametoksazol	10	13,3	3,2-11,1	1,26-5,04
Sülfizoksazol	6	11	6	-
Tikarsilin	1,2	14,8	3,4	1,98
Tobramisin	2,5	58	4,3-6,7	1,86-4,2
Trimetoprim	14	26-40	5-9,4	1,74-3,96
Vankomisin	6,9	161	-	0,96

Diyaliz ile vücuda alınan ilaç miktarı = diyalizdeki ilaç konsantrasyonu x diyalizat hacmi. Kronik şekilde diyalizde olup büyük oranda böbrek ile atılan ilaçları (%60'ı değişmeden böbrekten atılanlar) alan hastalarda doz ayarlaması klirens ve diğer kinetik verilere bağlı olarak hastaya özgü şekilde yapılması gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği, karaciğer klirensini azaltır ve proteine bağlanma ve Vd'yi değiştirir. Hasta plazma klirensi; $Kl_d = Kl_{hasta} + Kl_{nr} + Kl_{hd}$

Kl_{hasta} : hastada geride kalan böbrek klirensi; Kl_{nr} : böbrek dışı klirens Kl_{hd} : hasta diyaliz klirens.

Diyaliz yeterliliği indeksi, diyaliz indeksi (Dİ) olarak saptanır: Dİ; oran şekli olduğundan ünitesizdir.

hd; hemodiyaliz sırasındaki parametre; yarı ömür ($t_{1/2}$), klirens (Kl), ESRD; diyalizde olmayan böbrek hastası.

$$Dİ = (K \times t) / Vd_u$$

K; diyaliz filtresi ile üre klirens. t; diyaliz süresidir; Vd_u ; üre dağılım hacmidir (vücudun %60'ı).

Diyaliz sayısı olanaklara göre saptandığından ve üre dağılım hacmi vücudun %60'ı olduğundan yukarıdaki denklemde primer değişken K'dır.

Diyaliz filtresi istenilen K ve sıvı ultra-filtrasyonu katsayısı (Kuf) değerine göre seçilir. 193 mL/dak üre klirensi sağlayan diyaliz filtresi (kan akımı 200 mL/dak) Baxter CA 210 filtresidir (filtre 1). Kan akımı 300 mL/dak ise CF 1211 (filtre 2) kullanılır. 300mL/dak kan akımında Baxter CF 1211 filtresinin üre klirens kapasitesi 200 mL/dak kan akımında Baxter CA 210 filtresinin kapasitesine eşittir.

Vücuttan sıvı çekme Kuf ile hesaplanır. Genelde 5 litreye kadar sıvı alınabilir. Dört saat diyaliz ile 4 L (veya 4 kg) sıvı alınması istenildiğinde gereken trans-membran basınç (TMPt) aşağıdaki gibi ölçülür:

$$TMPt = FRR/Kuf.$$

FRR; alınması istenilen sıvı oranıdır, ünitesi mL/saat. FRR; sıvı giderme (vücuttan alma) oranıdır.

Eğer istenilen üre klirens değerleri aynı olursa, filtrasyon seçimi Kuf değerine göre yapılır.

$$TMPt^{CA210} = (1000\text{mL/saat}) / (10.1 \text{ mL/saat/mmHg})$$
$$= 99 \text{ mmHg.}$$

$$TMPt^{CF1211} = (1000\text{mL/saat}) / (2.9 \text{ mL/saat/mmHg})$$
$$= 345 \text{ mmHg}$$

$$t_{1/2} \text{ hd (saat)} \quad Kl_{hd} \text{ (L/saat)}$$

$$TMPt^{CF80} = (1000\text{mL/saat}) / 7.6$$
$$= 131.58 \text{ mmHg}$$

İstenilen sıvı alınımı için gereken diyaliz kompartman basıncıdır (DCP): $DCP = TMPt - BCP$

BCP kompartmanlar arası basınç farkını gösterir $MAP - OP$ 'ye eşittir. MAP; ortalama arteriyel basınç. OP; onkotik basınç, plazma proteinleri tarafından oluşan, kapiller damar duvarına olan ve kan içine su çekme eğilimi olan ozmotik güçtür (25 mmHg). DCP, filtre Kuf'un bir fonksiyonudur.

$$MAP = 100 \text{ mmHg}, OP = 25 \text{ mmHg} \text{ ise:}$$

$$BCP = 100 - 25 = 75 \text{ mmHg}$$

$$DCP^{CA210} = 99 \text{ mmHg} - 75 \text{ mmHg} = 24 \text{ mmHg}$$

$$DCP^{CF1211} = 345 \text{ mmHg} - 75 \text{ mmHg} = 270 \text{ mmHg}$$

$$DCP^{CF80} = 131.58 - 75 \text{ mmHg} = 56.58 \text{ mmHg}$$

Plazma ve doku proteinlere bağlanma, moleküler ağırlık, filtre tipi, zar yüzeyi ve diyaliz niteliğine göre bazı ilaçların emilimi değişmezken (plazma proteinine güçlü bağlananlar; diazepam, digitoksin, furosemid, fenitoin, fenilbutazon, kumarinik asit), diğer bazı ilaçların özellikle de kronik diyalizde kinetik parametreleri ve dozları değişir.

$$Kl_{\text{diyaliz}} = \text{Diyaliz makinesine giren kan debisi} \times \frac{C_a - C_v}{C_a} = \frac{Q_{\text{total}}}{C_{\text{amed}} \times t_{\text{diyaliz}}}$$

Diyalizin klirensi etkileyebilmesi için, ilacın total plazma klirensi en az %30 ve/veya fraksiyonel ilaç atılımının 0.3'den fazla olması gerekmektedir.

Burada Q_{total} ; diyaliz sonunda çözeltideki total ilaç konsantrasyonu. C_{amed} ; diyalizin yarısındaki arteriyel kan konsantrasyonu. t_{diyaliz} ; diyaliz süresi.

Diyaliz sırasında atılım hızı $dQ/dt = (K_e + K_{\text{diyaliz}}) \cdot Q$

$$Q = Q_0 \cdot e^{-(K_e + K_{\text{diyaliz}}) \cdot t}$$

Eğer diyaliz sırasında ilaç ven içi verildiyse, uygulamadan sonraki C_{max} ;

$$C_{\text{pre diyaliz}} = C_{\text{max}} \cdot e^{-k_{\text{pre diyaliz}} \cdot t}$$

$t_{\text{pre diyaliz}}$ i.v. uygulama bitişi ile diyalizin başlangıcı arasındaki süredir.

$C_{\text{pre diyaliz}}$; diyaliz sonundaki konsantrasyon $\times C_{\text{post diyaliz}}$

$$C_{\text{post diyaliz}} = C_{\text{pre diyaliz}} \cdot e^{-(k_e + k_{\text{diyaliz}}) \cdot t_{\text{diyaliz}}}$$

$$V = \frac{D}{C_{\text{max}} - C_{\text{min}}}$$

C_{min} ; uygulamadan önceki konsantrasyon. Eğer ilaç ilk kez verilirse $C_{\text{min}} = 0$ 'dır. Eğer ilaç diyalizden hemen sonra uygulanırsa: $C_{\text{min}} = C_{\text{post diyaliz}}$. Yukarıdaki denklemlerden diyaliz sonrası uygulanacak doz hesaplanabilir. Bu doz;

$$D = (C_{\text{max}} - \text{istenen} - C_{\text{min}}) \cdot V$$

Diyaliz sonrası ve iki diyaliz arasındaki süreye göre tek bir i.v. doz verilirse $C_{\text{pre diyaliz}}$, $C_{\text{post diyaliz}}$ ve C_{max} hesaplaması ve doz ayarlaması yapılabilir.

Diyaliz sırasında, diyaliz makinasının yanı sıra, kinetiği etkileyen diğer faktörler ise ilaca bağlıdır: Bunlar ilacın %60 üzeri oranda böbrek ile klirensi, düşük moleküler ağırlık, düşük oranda proteine bağlanma, küçük V_d , hızlı kan-doku dengesinin sağlanması ve sınırlı böbrek dışı metabolizması ve klirensidir.

Diyalizde doz ayarlaması: Bu amaçla önce doğrusal diyaliz ile atılan (vücuttan alınan) ilaç fraksiyonu hesaplanır (aFDR):

$$aFDR = \frac{\text{Diyalizatla atılan ilaç konsantrasyonu} \times \text{Diyalizat hacmi}}{\text{Prediyaliz } C_p \times V_d}$$

FDR diyaliz sonrası konsantrasyon değildir. aFDR, K_l değerlerinden hesaplanır.

Diyalizde iki klirens terimini ayırmak gerekir: Diyaliz ile klirens K_{hd} ve diyaliz sırasında klirens K_d .

$K_d = \text{endojen klirens } (K_{b\ddot{u}brek} + K_{b\ddot{u}brek \text{ dışı}}) + K_{hd} \text{ (hemodiyaliz)}$

$aFDR = K_{hd} / K_d \cdot [1 - e^{-(K_d / V_d) \cdot t}]$

V_d ; ilaç dağılım hacmi, t = diyaliz suresi.

FDR tahmini doz optimizasyonunda yardımcı olur. Total atılım oran sabitesi (K_d). K_{hd} ; diyaliz atılım sabitesi. K_{hast} ; rezidüel (geride kalan) atılım oran sabitesi.

$K_{hast} = 0.693 / \text{diyaliz dışı } t_{1/2}$; ve $K_d = 0.693 / t_{1/2}$

$K_{hd} = K_d - K_{hast}$

Alternatif olarak $aFDR$ diyalizli/diyalizsiz oran sabitesinden (K_{hd}) de hesaplanabilir: Burada da diyaliz atılım sabitesi K_d ve hasta endojen atılımı arasında bir ayırım gerekir.

K_d ; diyaliz sırasında total atılım oran sabitesi.

$aFDR = (K_{hd} / K_d) \cdot [1 - e^{-(K_d \cdot t)}]$

$K_{b\ddot{u}brek} = 0.693 / t_{1/2}$ diyalizsiz böbrek hastası

$K_d = 0.693 / t_{1/2}$ diyaliz sırasında ($t_{1/2hd}$)

rnek: Sefmetazol $V_{dss} = 14 \text{ L}$ veya 0.19 L/kg . K_{hd} diyaliz dışı, $K_{hast} = 0.38 \text{ L/saat}$, K_{hd} diyaliz

$K_{hd} = 5.17 \text{ L/saat}$.

$K_d = K_{hast} + K_{hd}$

$= 0.38 \text{ L/saat} + 5.17 \text{ L/saat} = 5.55 \text{ L/saat}$

$FDR = (K_{hd} / K_d) \cdot (1 - e^{-K_d t})$

$FDR = (5.17 / 5.55) \cdot (1 - e^{-5.55 \times 3})$

$= (0.932) (0.696) = 0.648$

FDR atılım parametrelerini kullanarak hesaplanabilir:

Sefmetazol $t_{1/2}$ diyaliz dışı= 29.4 saat

$K_{hast} = 0.693 / t_{1/2} = 0.693 / 29.4 = 0.0236 \text{ saat}^{-1}$

Sefmetazol $t_{1/2}$ diyalizde= 2.1 saat ,

$K_d = 0.693 / 2.1 = 0.33 \text{ saat}$. Bu nedenle,

$K_{hd} = K_d - K_{pt}$

$= 0.33 - 0.0236 = 0.306 \text{ saat}^{-1}$

$FDR = (0.306 / 0.33) (1 - e^{-0.33 \times 3}) = 0.583$

FDR, çeşitli ilaçların diyalize edilebilmelerinin göstergesidir. Ayrıca FDR, diyaliz hastası için doz ayarlamasının gerekli olup olmadığının saptamasında yardımcı olur. İlaçları endojen klirensi doz ayarlamasını etkiler (iki diyaliz arasındaki periyoddaki klirens). Doz optimizasyonunda, diyalize bağlı, diyaliz sırasında ve iki diyaliz arasında atılan ilaç miktarının bilinmesi gerekmektedir. Doz ayarlaması diyaliz sırasında veya iki diyaliz arasında gerekebilir.

$aFDR$, diyaliz sonrası diyaliz ile atılan fraksiyonu gösterir. Dikkat edilirse dağılım hacmi yüksek olan ilaçlarda $aFDR$ düşük olur; trimetoprim gibi. Trimetoprimin %8.5 veya %16'sı diyaliz ile atılır ve bu

atılan fraksiyonların yerini sürdürme dozlarının alması gerekir. aFDR, Kl ve K değerlerine göre hesaplanabilir. Aynı yöntemle aFDR değeri diğer ilaçlar için de hesaplanabilir.

Gentamisin; klirensine göre aFDR = 0.209 ve K'ye göre aFDR = 0.209. Sefaleksinin için klirensine göre; aFDR = 0.208 ve K'ye göre aFDR = 0.352'dir. Trimetoprim için klirensine göre aFDR = 0.085 ve K'ye göre aFDR = 0.16'dır. Tablo 103'te bazı ilaçların normal kişiler, böbrek hastası olup diyaliz gören veya görmeyen hastalar için $t_{1/2}$ ve Kl değerleri verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi bazı ilaçların klirensi ve yarı ömürleri değişiklik gösterirken, diğer ilaçların hemodiyaliz ile klirensi sıfır olabilir (nafsilin).. ESRD; diyalizde olmayan ve son dönem böbrek hastası, klirens değerleri L/saat. K_d ; 0.693/ $t_{1/2}$ hd.

$$K_{b\text{öbrek}}; 0.693/ t_{1/2} \text{ ESRD. } Kl_{b\text{öbrek}} = K_{b\text{öbrek}} \cdot \text{total Vd. } Kl_d = Kl_{b\text{öbrek}} + Kl_{hd.} \quad K_{hd} = K_d - K_{b\text{öbrek}}$$

Örneğin teofilin için hesaplanan değerler aşağıdaki gibidir.

Teofilin için 3 saat diyaliz sonrası aFDR değerleri:

$$Kl_d \text{ 'ye göre aFDR} = (5.4 / 6.8). [1 - e^{-(6.8/35) \cdot 3}] = 0.351$$

$$K' \text{ 'ye göre ise aFDR} = (0.15/0.19). [1 - e^{-(0.19 \times 3)}] = 0.343.$$

Yarı ömrü diyalizde değişiklik gösteren diğer ilaçlar Tablo 103'te verilmiştir.

Tablo 103. Hemodiyalizin Kl ve $t_{1/2}$ üzerindeki etkisi.

	$t_{1/2}$ (saat)			Diyaliz							
	Normal	ESRD	$t_{1/2}$ hd	Kln	Kl _{hd}	Kl _{böb}	Kld	K _{hd}	K _{böbrek}	Kd	Vd (L)
Gentamisin	2.2	46	8.6	345	2.8	0.46	3.26	0.08	0.013	0.093	35
Sefaleksinin	0.8	19	4.5	18.1	1.5	0.66	2.16	0.154	0.036	0.19	18.2
Sefmetazol	1.3	29.4	1-3	-	86	-	-	-	-	-	-
Teofilin	9	17.3	4.6	2.73	5.4	1.4	6.8	0.15	0.04	0.19	35
Trimetoprim	14	40	9	9.24	3.96	2.25	6.21	0.06	0.017	0.077	

Diyaliz öncesi teofilin serum konsantrasyonu ölçümü (CbD): Diyaliz öncesi konsantrasyon (CbD), C_{max} , $Kl_{b\text{öbrek}}$ hastası, Vd ve C_{max} gibi parametreleri elde ettikten sonra diyaliz başlayıncaya kadar geçen süreye (t) bağlıdır. Eğer diyaliz i.v. ilaçtan 4 saat sonra yapılıyorsa, CbD yaklaşık 16 mg/L olur. Ama eğer diyaliz, dozlama sonrasında yani C_{max} 'ı elde ettikten 11.5 saat sonra yapılırsa CbD yaklaşık 11.9 mg/L olur. Eğer bu hastada diyaliz teofilin verilmişinden 4 saat sonra başlatılırsa:

$$CbD = C_{max} \cdot e^{-Kl_{b\text{öbrek}} / Vd \times t}. \text{ Burada t; } C_{max} \text{ 'ı elde ettikten sonra diyalizin başlangıcı arasındaki süredir.} \\ = 18.8 \text{ mg/L. } e^{-(1.4 \text{ L/saat}/35L) \cdot 4} = 16 \text{ mg/L}$$

Eğer diyaliz sonunda başlatılırsa (C_{max} 'ı elde ettikten 11.5 saat sonra):

$$CbD = 11.9 \text{ mg/L'dir.}$$

Diyaliz sonrasında verilmesi gereken ek ilaç varsa miktarını belirlemek için diyalizin plazma konsantrasyon-zaman profili üzerinde olan etkisi saptanmalıdır. Bunun için teofilinin Kl_{hd} değeri

bilinmelidir (20-100 mL/dak;1.2-6.0 L/saat). Bu nedenle kullanılan diyaliz filtre tipi, bu filtre ile olan teofilinin klirensi ve diyaliz süresi (tD) bilinmelidir.

Diyaliz sonrası teofilin konsantrasyonu (CaD): Teofilinin 4 saat diyaliz ile olan klirensi (Kl_{hd}) 90 mL/dak civarındadır (5.4 L/saat). Diyaliz sırasındaki total klirens Kl_d 6,8 L/saat'tir. Diyaliz sonrası serum teofilin konsantrasyonu, diyaliz öncesi serum teofilin konsantrasyonunun %46'sıdır:

$$FDR = (5.4/6.8). [1 - e^{- (6.8/35) \times 4}] = \%46.$$

$$Kl_d = Kl_{hd} + Kl_{böbrek} = 5.4 \text{ L/saat} + 1.4 \text{ L/saat} = 6.8 \text{ L/saat}$$

$$CaD = CbD. [e^{- (Kl_{hd} + Kl_{böbrek} / Vd) \times tD}]. \quad tD; \text{ diyaliz süresidir.}$$

$$= 16 \text{ mg/L. } [e^{- [(5.4 + 1.4 / 35 \text{ L}) \cdot 4 \text{ saat}]}] = 16 \cdot 0.46 = 7.4 \text{ mg/L.}$$

Böylece istenen C_p -zaman profilinin sürdürülmesi için verilmesi gereken ek dozu hesaplamada gereken bilgiler elde edilmiş olur. İstenen konsantrasyon-zaman profili için üç tercih vardır. Optimal seçim, hastanın klinik durumu ve yanıt- C_p ilişkisidir.

Birinci tercihte C_p düzeyinin C_{min} düzeyinin altına düşmesine izin verilir ve istenen C_{max} 'ı yeniden elde etmek için her zaman olduğu gibi sürdürme dozundan daha yüksek bir doz verilir (doz aD).

Doz aD = $Vd (C_{max} - C_{\tau} D)$. Burada $C_{\tau} D$; diyaliz günü ve dozlama sonundaki konsantrasyon.

$$C_{\tau} D = CaD. e^{- (Kl_{b\ddot{o}b} / Vd) \cdot taD}.$$

taD: Diyaliz sonundan dozlama sonuna kadar olan süredir.

$$C_{\tau} D = 7.4 \text{ mg/L. } e^{- (1.4/35) \cdot 4}, \quad ve = 7.4 \cdot 0.85 = 6.3 \text{ mg/L}$$

Doz aD = $35 \cdot (18.8 - 6.3) ve = 437.5 \text{ mg}$. Bu da 400 veya 450 mg'a yuvarlanır.

Alternatif olarak, diyaliz olmayan günün C_{min} değerini sürdürmek için, ilaç dozu diyaliz öncesi verilebilir (doz bD). Bu durumda bD aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$\text{Doz bD} = [\{ (C_{min} \cdot e^{- (Kl_{böbrek} / Vd) \cdot taD}) Vd \} / e^{- (Kl_{hd} + Kl_{böbrek} / Vd) \cdot taD}] - (CbD \cdot Vd)$$

$$= [\{ (11.7/0.85) \times 35L \} / 0.46] - 560$$

$$= [480/0.46] - 560 = 1045 - 560 = 485 \text{ mg}$$

Bu büyük dozdan sonra $C_{max} = 30 \text{ mg/L}$ olur. Bu dozda da ters etkiler olasıdır.

Son alternatif, sürekli i.v. infüzyon alan hastalarda diyaliz sırasında 14.9 mg/L C_{ss} 'yi elde etmek için infüzyon oranı (Doz C):

$$\text{Doz C} = C_{ss} \cdot (Kl_{böbrek} + Kl_{hd})$$

$$= 14.9 \text{ mg/L} (6.8 \text{ L/saat})$$

= 101 mg/saattir. Bu da diyalizler arası olan oranın ve 14.9 mg/L olan C_{ss} 'yi sürdürmek için gereken infüzyon oranının (21 mg/saat) 5 katıdır.

Yukarıda verilen yöntemlerle diyalizli bir hastada kinetik değişiklikler ve bunların yarattığı doz ayarlamasının tahmini hesaplamasının olası olduğu görülmüştür. Fakat ilaçların çoğu için K ve Kl değerleri hâlâ saptanmamıştır ve bu yöntemler zaman alıcı olabilir.

Sawchuk / Zaske kavramı: Bu yöntem ilk olarak aminoglikozidlerin yanıklarda uygulanması amacıyla ileri sürülmesine rağmen, aşağıdaki kriterleri yerine getiren her ilaç için de kullanılabilir:

1. İlacın dağılımı tek kompartmana uymalı.
2. Cp kararlı durumdan sonra, Vd ve K ise dağılım evresinde ölçülmeli.
3. İlaç aralıklı i.v. infüzyon ile verilmeli.
4. Bir maksimum ve bir minimum Cp elde edilmeli.

Uygulamada bu kavram aminoglikozid olmayan ve iki (hatta çoğul) kompartmanlı ilaçlar için de kullanılır (vankomisin). Bu konuda ilacın dağılım evresinde maksimum Cp'si alınır bazı hatalara yol açabilir. Daha dik eğim, yüksek ke sabitesinin tahminine neden olur ve bu da doğru $t_{1/2}$ değerinin kısa olmasına neden olur (tahmin edilen $t_{1/2} >$ doğru $t_{1/2}$). Yüksek maksimum konsantrasyon ve fazla tahmin edilen ke değeri, düşük Vd tahminine neden olur. Bunun aksi de geçerlidir: Vd değerinin düşük olarak tahmini, yüksek ke değerinin tahminine yol açar. Dolayısıyla K1 hatası öngörülmez, çünkü yüksek olan maksimum Cp daha düşük doz ve dozlar arası süre tahminine neden olur ve bu da düşük maksimum Cp ve yüksek minimum Cp değerlerinin hesaplamasına yol açar.

Sawchuk/Zaske ile doz tahmini aşağıdaki dokuz basamağa göre yapılır:

1. Cp, verilen doz ve zamanı hesaplanır.
2. k ve $t_{1/2}$ hesaplanır.
3. C_{max} infüzyon sonunda ölçülür.
4. C_{min} dozlar arası süre içinde ölçülür.
5. Vd hesaplanır.
6. Hedef C_{max} ve C_{min} değerlerine karar verilir.
7. Hedef dozlar arası süre saptanır.
8. Doz hesaplanır.
9. Hedef C_{max} ve dozlar arası süre değerinden teorik C_{max} ve C_{min} hesaplanır.

Klinikte terapötik etki elde etmek için gereken kan (plazma) konsantrasyonu oluşturulmalı ve bunun için gerekli doz verilmelidir (terapötik doz). Düşük dozda etki elde edilmezken yüksek dozda istenilmeyen etkiler ortaya çıkabilir. Terapötik etki, verilen dozdan çok kan plazma konsantrasyonuna bağlıdır. Ampirik olarak doz ayarlamasının bir eksikliği doz-yanıt ilişkisinde görülebilir: Bir bireyde görülen etki, aynı etkinin popülasyonun tümünde görüldüğü anlamını taşımaz. Bunun iki nedeni olduğu düşünülmektedir: Farmakodinamik (duyarlı / dirençli) ve farmakokinetik (etki bölgesinde gereken konsantrasyonu elde etmek) nedenler. Öte yandan cinsiyet gibi değişkenler de bu farklılığa yol açabilir. Örneğin heksobarbital uyku süresi dişi sıçanlarda 19 dakika iken erkeklerde 109 dakikadır. Fakat iyileşmede (uykudan çıkmada) beyindeki heksobarbital konsantrasyonu aynıdır (53 µg/g beyin dokusu). İlaç dağılımı ve kan düzeyini değiştiren etkenler:

I. İlaç dışı etkenler

A. Demografik etkenler: Yaş, ağırlık, cinsiyet, ırk ve kalıtsal yapı.

B. Hastalık:

- Karaciğer hastalığı: Siroz, hepatit ve kolestaz gibi.
- Böbrek hastalığı: Tiroid hastalığı (hiper- ve hipotiroidizm).
- Kardiyovasküler sistem hastalığı: Aritmi, kronik kalp yetmezliği.
- GİS hastalığı: Çölyak spru ve diğer malabsorbsiyon sendromları, peptik ülser ve kolit.
- Besinsel durum: Kaşeksi ve anoreksi'nin var olup olmadığı.
- Diğer fizyolojik olmayan durumlar: Kanser, cerrahi müdahale, yanık.

C. Ekstrakorporeal etkenler: Hemodiyaliz, peritoneal diyaliz, kardiyopulmoner baypas, hipo veya hipertermi

D. Kimyasal ve çevresel etkenler:

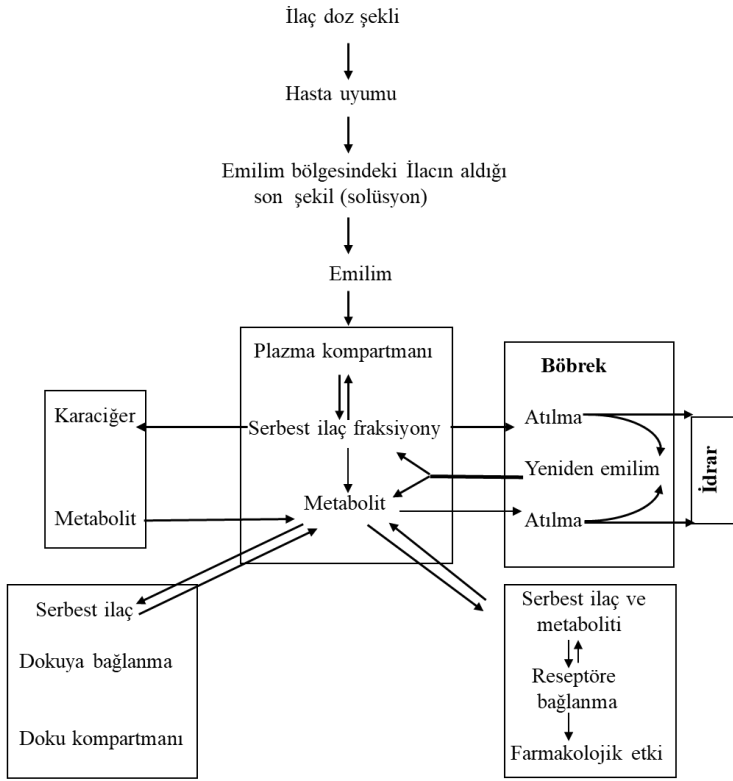
Emilimi değiştirenler: Besin ve ilaçların varlığı.

Dağılımı değiştirenler: İlacın plazma proteinlerine veya reseptöre bağlanmasını değiştiren ilaçlarla birlikte verilmesi.

Metabolizmayı değiştirenler: Metabolik sistemi etkileyen besinler (karbonhidrat, protein ve lipid), ilaçlar (enzim indükleyici: barbitürat ve inhibitörleri: simetidin).

Atılımı etkileyenler: Renal tübül salgılayıcı sistemi inhibe edenler (probenesid, penisilin) veya aktive edenler (sodyum bikarbonat, fenobarbital) ve idrar akışını değiştirenler.

II. İlaça özgün etkenler: İlacın kimyasal yapısı, farmakokinetik özelliği, farmasötik şekli ve verilmiş yolu gibi etkenler ilacın etki bölgesinde gereken konsantrasyonda bulunması ve farmakolojik etkisini saptayan etmenlerdendir (Şekil 108).



Şekil 108. Plazma ilaç konsantrasyonunu değiştiren etkenler

Preparat özelliğinin önemli olduğu ilaçlardan birisi midazolam'dır. Preparatındaki midazolam'ı çözmek için kullanılan asidik ortam koşullarında, midazolam yapısında bulunan diazepin halkasında yer alan dördüncü (N) ve beşinci (C) çifte bağ açık ve kapalı denk halde bulunur. Ancak emildikten sonra fizyolojik ortamda lipofilik kapalı şekli daha yaygın olur. Asidik pH değerinde (pH=2,8-3,6) açık şekil yaygın iken, pH>5 değerinde midazolam'ın yaklaşık %99'u kapalı şekilde bulunur.

İlaç konsantrasyon-yanıt ilişkisi: Nicel doz yanıt ilişkisinin saptanması çeşitli modellere dayanır. Bir modele göre ilaç tersinir şekilde reseptör ile bağlanır. Elde edilen etki işgal edilmiş reseptör sayısı ile orantılıdır.

İlaç [D] + Reseptör [R] \longrightarrow Etki [E] .

$$E = \frac{\text{Maksimum etki} \times [D]}{K_D + [D]}$$

Bilindiği gibi KD ile D eşit olduğunda elde edilen etki maksimal etkinin yarısına eşit olur. Şematik olarak normal yanıt doz ilişkisi hiperbol şeklinde olur fakat bu ilişki düşük dozlarda lineer şekil alır. Logaritma doz/yanıt ilişkisi ise sigmoid şekli alır ve %20 ile %80 arasındaki yanıt lineer olur. Buradaki etki:

$$E = S \times \log [D] + I$$

S: eğim , I: ampirik sabite.

Yukarıdaki ilişkiler grade yanıtlar (konsantrasyon arttıkça etki de artar) için geçerlidir. Fakat farmakolojide ilişkilerin hep ya da hiç şeklinde olduğu da bilinmektedir. Örneğin bir ilaç epilepsiyi tedavi eder veya edemez. Bu gibi durumlarda konsantrasyon-yanıt ilişkisi hasta popülasyonundaki bir olayın frekansı şeklinde yer alabilir. Örneğin kinidin bir grup hastaya verildiğinde 5-6 µg/mL düzeyinde %50, 7-8 µg/mL de ise %80 -auriküler aritmi konversiyonu- yanıt oluşturur. İlaç konsantrasyon ölçümünde elde olması gereken bilgiler Tablo 104'te verilmiştir.

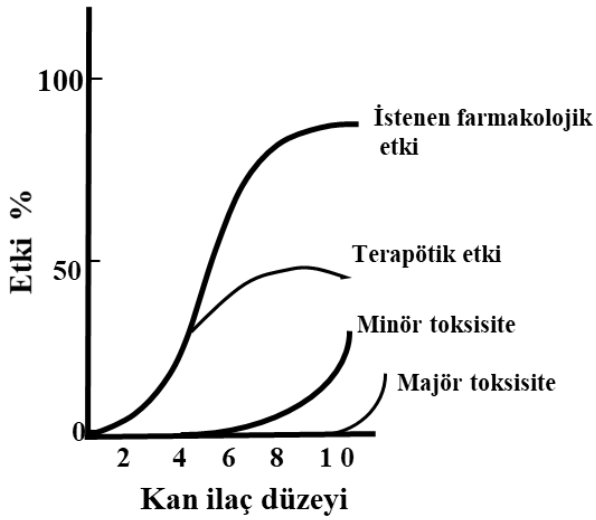
Tablo 104. Ölçülen Cp'nin değerlendirilmesi için gerekli bilgiler.

Ölçülen ilaç	Doz, verilmiş yolu, ana ilaç maddesi ve dozun alındığı süre.
Ölçülen Cp	Örneğin alındığı zaman; son doz ile örnek alınma anı arasındaki süre; Cp saptama nedeni.
Hasta ile ilgili bilgiler	Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, özgeçmiş, anamnez; var olan hastalık ile ilgili bilgiler; laboratuvar analizleri: serum kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, diğer ilgili genel klinik parametreler ve beslenme durumu.
Varsa diğer ilaçlar	İlaç-ilaç, ilaç-hastalık ve ilaç-besin etkileşimleri.

İlaç konsantrasyonu ve terapötik etkinlik: Grade yanıtlarda tek etkili ilaçların (antibiyotikler) etkilerini artırmak doz artışı ile elde edilebilir. Fakat bilindiği gibi ilaçlar genelde birden fazla etki oluştururlar. Bu ilaçlarda doz artışı etki uzantısı olan toksisiteye neden olabilir (varfarin kanaması) veya ilacın birden fazla organda etkisi olduğundan ana etkinin yanı sıra istenmeyen etkiler de görülebilir. Beta blokerler kalp ve bronştaki beta reseptörleri bloke ederek istenen kardiyovasküler etkilerin yanı sıra bronkospazma da yol açarlar ve bu nedenle astımlı veya bronşitli hastalarda kaçınılmalıdır. Birden çok etkinin olması konsantrasyon-terapötik etki ilişkisini güç kılmaktadır ve farklı doz alanı gerektirir. Prokainamid 4 µg/mL ile hastaların büyük oranında etki oluştururken, bazı hastalarda 1-2 µg/mL, diğerlerinde ise 12-14 µg/mL gibi yüksek dozlarda prokain düzeyi gerekir ve bu yüksek alan tolere edilebilir. Fakat bu yüksek düzeyler bazı hastalarda toksisiteye neden olabilir ve tedaviyi durdurmaya gerektirebilir. Toksikite görülmesinin yanı sıra doz artışı terapötik etki azalmasına da neden olabilir. Prokainamid'in terapötik alanı 4-10 µg/mL dir. 7-8 µg/mL serum düzeyinden sonra terapötik etkisi azalmaya başlar (Şekil 109). Bu durum, grade veya 'ya hep ya hiç' özelliğe sahip olan ilaçlarda görülür ve terapötik konsantrasyon alanı kavramına yol açmaktadır. Bu alan bir yandan farmakolojik etkinlik elde etmek, diğer yandan ise toksisiteyi azaltmak için, minimum ve maksimum ilaç dozu kullanımını gerektirir.

Terapötik konsantrasyon alanı: İlaçların çoğu için konsantrasyon alanı geliştirilmiştir. Terapötik etkiyi artırmak ve toksik etkileri azaltmak için hasta popülasyonuna uygulanacak her ilacın terapötik

konsantrasyonunu alt ve üst sınır olarak iki sınır arasında ele almanın daha doğru olduğu düşünülmektedir.



Şekil 109: Doza bağlı prokainamid etki değişimi ve toksik etki.

Bazı ilaçlarda bu alanın dar olduğu gözlenmiştir, üst ve alt sınır oranı 2 veya 3 gibi düşük bir değerdir. Alanın alt sınırı altında terapötik etki elde edilmezken üst sınır aşımı toksisiteyi yansıtmaktadır. Bu toksik etki, terapötik etki uzantısı olabileceği gibi (varfarin kanaması), terapötik etkiden farklı da olabilir (teofilin nöbetleri). İlaçların farklı konsantrasyonlarda farklı farmakolojik etkileri vardır: Salisilat, yüksek konsantrasyonda romatoid artritte anti inflamatuvar etkiye sahipken, daha düşük konsantrasyonda baş ağrısında analjezik etkisi vardır. Öte yandan prokain'in tersine nortriptilin ve diğer antidepressanlarda olduğu gibi bazı ilaçlarda üst sınır aşımında etkinlik kaybı toksisite artışı anlamına gelmez.

Konsantrasyon yanıt ilişkisini değiştiren etkenler:

1. Protein ve diğer moleküllere bağlanma ve serbest fraksiyon hesaplama zorluğu.
2. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve üreminin var olup olmadığı: Böbrek fonksiyonu normal olanlarda fenitoinin terapötik konsantrasyonu 10-20 µg/mL iken, üremili hastalarda bu konsantrasyon 5-10 µg/mL olmalıdır. Çünkü bu durumda plazma proteinlerine bağlanma belirgin derecede azalır.
3. Bazı ilaçların etkili metabolitlerinin varlığı: İmipramin, propranolol, fenasetin, diazepam, prokainamid, meperidin ve amitriptilin gibi presistemik metabolizmaya uğrayan ilaçlar, p.o. verildiklerinde i.v. veriliştten daha fazla etkili metabolitler oluştururlar. Propranolol 4-hidroksipropranolola dönüşür, kinidin oral verildiğinde daha fazla etkili metabolitine dönüşür ve EKG de mg/L başına daha belirgin QT değişikliğine neden olur.
4. İlaçların rasemik yapıları: Enantiomerler arasında belirgin farmakolojik farklar kaydedilmiştir.
5. Bazı ilaçların etkisi gecikmeli olarak ortaya çıkabilir. i.v. kokainin maksimum düzeyi hemen elde edilir. Fakat maksimum etkisi 10-12 dakika sonra görülür. Bu gecikme, kan ve etki bölgesindeki ilaç miktarının dengelenmesi için gereken süreyi yansıtır. Öte yandan difüzyondaki gecikmeye bağlı i.v.

digoksinin maksimum etkisi bir saat sonra görülür. Uzun gecikme klinik yanıtın dolaylı olmasında da görülebilir. Varfarin ve diğer kumarin türevi antikoagülanların etkileri pıhtılaşma faktörleri sentezinin inhibisyonuna bağlıdır. Bu faktörlerin tükenmesi yavaş ve zaman alıcıdır. Bu nedenle varfarin'in maksimum etkisi 1 ile 2 gün almaktadır. İlaçların direkt etkilerinin klinik etkilerinden bağımsız olması, örneğin trisiklik antidepresan ilaçların maksimum antidepresan etkilerinin 4-6 hafta gecikmesi, söz konusudur.

6. Bazı ilaçların midede aktif şekle hidrolize edilmesi (klorazepat).

7. Tolerans oluşumu: Tolerans genelde 2 şekilde olur.

Farmakokinetik tolerans: Sürekli kullanıma bağlı olarak bazı ilaçların metabolizması artar. Bu nedenle sürdürme dozundan sonraki kan düzeyi başlangıç dozundan daha azdır. Bu tip tolerans, doz artışı ile giderilir.

Farmakodinamik tolerans: Bir süre ilaç kullanımından sonra aynı kan ilaç konsantrasyonu, başlama dozundan sonraki konsantrasyona göre, daha az farmakolojik etki oluşturur (tolerant olanlarda barbitürat ve alkol, tolerant olmayanlara göre daha az sedasyon ve ataksiye neden olur).

Serbest ilaç konsantrasyonuna dayanan parametreler: Adı geçen nonkompartman yöntemler total kan veya plazma ilaç konsantrasyonuna göre verilmiştir. İlaçların bir bölümü serbest kalır (serbest bölüm) bir bölümü de farklı oranlarda proteine ve diğer moleküllere bağlanır (bağlı bölüm). Böylece serbest, bağlı ve total ilaç (serbest + bağlı) söz konusudur. Analitik yöntemlerde plazmadaki total ilaç konsantrasyonu (Cb) ölçülür.

$C_b = CRBC \cdot Hct + C(1-Hct)$. CRBC; alyuvarlardaki ilaç konsantrasyonu. Hct; hematokrit. Serbest ilaç (Cf) total kan veya plazma konsantrasyon oranına serbest fraksiyon (f) adı verilir. Plazmadaki serbest fraksiyon (fp) denklik diyaliz veya ultrafiltrasyon yöntemi ile saptanır. Daha sonra kandaki fb aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$F_b = f_p \times C/C_b.$$

Normal dozlarda ilaçların çoğu konsantrasyondan bağımsız olarak plazma veya kanda bağlı durumda bulunur. Dolayısıyla verilen konsantrasyonda total ve serbest fraksiyonu saptayarak serbest ilaç konsantrasyonunu hesaplayabiliriz.

Teorik olarak kan veya plazmadaki serbest fraksiyon farmakolojik etkiden sorumludur. Bireysel ve bireyler arası bağlanma farklı olmadığı takdirde verilen total ilaç konsantrasyonu serbest fraksiyonu yansıtır. Fakat bazı hastalıklara bağlı olarak, bazı kişiler ortalama değerden daha fazla veya daha az ilaç bağlarlar. Öte yandan sürekli ilaç kullanımına bağlı olarak bağlanmada değişiklikler ortaya çıkabilir. Dolayısıyla istenmeyen düşük veya yüksek total ilaç konsantrasyonu her zaman serbest ilaç konsantrasyonunu yansıtamaz. Kararlı durumdaki total ilaç konsantrasyonu klirensin fonksiyonudur. Düşük hepatik veya böbrek atılım oranı olan ilaçların klirensi, proteinlere bağlanma ve klirens

organlarının kapasitesine bağlıdır. İlaç bağlanmasında değişikliklerle ilişkili olarak total ilaç klirensi azalır/artar. Bu durumda serbest ilacın değil, total ilacın C_{ss} 'si değişir. Serbest ilaç konsantrasyonu değişmedikçe, yüksek veya düşük total ilaç konsantrasyonu, dozlama oranının değiştirilmesini gerektirmez. Bu durumlarda serbest (K_{lf}) ve total ilacın klirensinin saptanması istenilebilir.

$$K_{lf} = K_l / f_p.$$

Bazı İlaçların Doz ve Terapötik Kan Düzeyleri

Antiarritmikler: Antiarritmiklerin terapötik indeksi dardır ve doz titrasyonu gerekmektedir. Bu ilaçların atılımı ve hastadaki aritmi sıklığı belirgin değişiklik gösterdiğinden terapötik ilaç düzey saptaması yararlıdır. Doz titrasyonunda dikkatli olunmalıdır.

Prokainamid: Aritmi profilaksisinde oral ve i.v. olarak verilir. Terapötik indeksi dardır. Etkif alan düzeyi 4-8 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. 12 $\mu\text{g/mL}$ 'ye kadar toksisite görülmez fakat 16 $\mu\text{g/mL}$ 'de toksik belirtileri ortaya çıkar (hipotansiyon, iletim bozukluğu, aktif ventriküler aritmi ve kardiyak arrest). %40-60 oranında idrarla atılır. Etkili fakat ana bileşikten daha az aktif olan N-asetil prokainamid (NAPA) dönüşür. Yarı ömrü 2.5-5 saattir fakat böbrek bozukluğunda veya yavaş salıverilen preparat kullandığında C_{ss} 24 saat sonra elde edilir (bazen 48 saat). Kan düzeyi ölçümünde 2 örnek alınmalıdır; birincisi dozlar arası süre sonrasında, ikincisi ise 1. den 2 saat sonra olmalıdır. i.v. dozun %60-80'i karaciğerde metabolize olur. KKY'de doz azaltılmalıdır. İndükleyici ilaçların varlığı kan düzeyini azaltır (fenobarbital, fenitoin, rifampin). Terapötik kan düzeyi 3-8 $\mu\text{g/mL}$ 'dir (antiarritmik etki için 2-5 $\mu\text{g/mL}$). 5 $\mu\text{g/mL}$ üzerinde GİS bozukluğu, 8 $\mu\text{g/mL}$ üzerinde kardiyovasküler bozukluğa neden olur.

Oral verildiğinde $F = \%10-70$ arasında bir değişiklik gösterir. Bu değişiklik bireysel biyoyararlanım farklılığına, ilk geçiş derecesine, yemek yenmesine, birlikte ilaç alımına (trimetoprim, kinidin, ranitidin), preparatın niteliğine (bastırılmış, yavaşça salıverilebilen form) bağlıdır. Yaşlanma da prokainamid'in klirensini etkiler.

Prokainamid klirensi (mg/dak/kg) = $11,9 - (0,0143 \times \text{yaş}) + (0,0321 \times KIKr) - (1,11 \times \text{Kronik kalp yetmezliği şiddeti, KKY})$. KKY orta şiddette olduğunda, KKY 1 sayılır. Böbrek yetmezliği ve kronik kalp yetmezliği prokainamid'in dağılımını %25 oranında azaltır, yarı ömrünü de uzatır (prokainamid'in yarı ömrünü 2-4 saatten 5-10 saate kadar uzatır; prokainamid'in metaboliti olan NAPA'nın yarı ömrünü 6 saatten 42 saate kadar uzatır). Prokainamid'in yarı ömrü 3 saattir, dokuya bağlanma oranı yüksektir, yağ penetrasyonu zayıf olduğundan dozun yağsız ağırlığa göre hesaplanması daha uygun görülür.

Prokainamid'in terapötik doz oranı 50 mg/dak 'dır. Fakat negatif inotropik ve hipotansif etki görüldüyse bu doz 20 mg/dak 'ya kadar azaltılabilir. Terapötik düzeyi 4-8 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Bazı şiddetli durumlarda 10-20 $\mu\text{g/mL}$ gibi daha yüksek düzeyler gerektirebilir. Prokainamid'in örnek dozu 2-4 mg/dak 'dır (2,8 mg/kg/saat).

Yükleme dozu = $C_p \times V_{dss}$ / preparatın prokain içeriği ve biyofarmasötik şekli

$$= 6 \mu\text{g/mL} \times 2 \text{ L/kg} / 0.82 = 14.6 \text{ mg/kg.}$$

Yükleme dozu bolus şeklinde 50-100 mg her 5 dakika, aritmi kontrol edilinceye kadar verilir. Alternatif olarak 17mg/kg bir saat boyunca verilebilir. Bunu takiben sürdürme dozu verilir. Genel olarak prokainamid 50 mg/kg/gün, 3-4 saat aralıklarla verilir. Salınımı yavaşlatılmış olan preparat kullanıldığı takdirde 8 saat aralıklarla verilebilir. Doz terapötik/toksik etkiye göre titre edilir. Doz kalp/böbrek bozukluğunda azaltılır. Ilımlı vakalarda 1/3 ve daha şiddetli durumlarda ise 2/3 oranında azaltılabilir. Prokainamid karaciğerde N-asetil türü olan NAPA'ya dönüşür (%7-24). NAPA'nın az da olsa antiaritmik etkisi vardır. Fakat aynı hastada prokainamid ile NAPA arasında aditif veya antagonistik etki olabilir. Beraberindeki Cp'lerin toplamı 10 µg/mL, maksimum 25-30 µg/mL'dir. NAPA düzeyi monitörizasyonu prokainamid 'de olduğu gibi yapılmalıdır. Terapiyi takip etmekte yararlıdır.

Lidokain: İntravenöz olarak ventriküler disritmiye yaygın şekilde kullanılır. Akut miyokard enfarktüsünden sonra ilk tercih edilen ilaçtır. Miyokard infarktüsü profilaksisinde primer ventriküler fibrilasyon veya taşikardiyi azaltmak için de kullanılır. Yarı ömrü 2 saattir fakat şokta, kalp debisi veya hepatic kan akımı azaldığında t_{1/2}'si uzar. Bazı hastalarda sürekli infüzyonda ilacın klirensi azalır. Kan akımını azaltıcı ilaçlarla verildiğinde (propranolol) doz azaltılmalıdır. Terapötik kan düzeyi 1.5-4 µg/mL'dir. Fakat refraktör hastalarda bu düzey 8 µg/mL'ye kadar çıkarılır. Bu düzey bazı hastalarda santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem toksisitesine yol açabilir. 8 µg/mL üzeri düzeyde kardiyovasküler bozukluğa ve nöbetlere neden olur. Kan düzeyi ölçümü tartışılmalıdır: 12 saatten kısa bir süre infüzyonda ölçüme gerek olmazken, 24 saat üzerindeki tedavi veya beklenmeyen belirtiler görüldüğünde kan düzeyi ölçülmelidir. Kararlı durumda lidokainin kararlı durum konsantrasyonu klirensi ile ilişkilidir. Dolayısıyla tek serum analizi veya popülasyon verilerine göre lidokain infüzyon oranı ve dolayısıyla plazma konsantrasyonu değiştirilir.

Antibiyotikler: Enfekte bölgeye olan kan akımı, proteine bağlanma, apse bölgesine, hücre içine ve dokular arası sıvıya olan ilaç penetrasyonunu değiştiren etkenler de göz önüne alınmalıdır. Buna bağlı seçilen doz rejimi, verilmesi gereken ilaç seçimini etkilemektedir (zar sentezi veya hücre içi protein sentezini inhibe edenler). Kan düzey tespiti yapılmakta olan antibakteriyellerden sefalosporin, kloramfenikol ve aminoglikozidler örnek olarak gösterilebilir.

Aminoglikozidler: Pnömoni, üriner sistem, yumuşak doku, yanık ve diğer gram negatiflerin neden olduğu sistemik enfeksiyonlarda kullanılır. Ciddi durumlarda β-laktam veya klindamisin'le kombine edilir. Gentamisin ve tobramisin yaygın şekilde kullanılır. Amikasin daha az sıklıklarla gentamisin ve tobramisin'e dirençli vakalarda kullanılır. Aminoglikozidlerin tümü ototoksik, nefrotoksik yan etkilere ve dar terapötik indekse sahiptir. Ana atılım yolu böbrekten glomerüler filtrasyon ile olur. Gentamisin, tobramisin ve amikasin 'in t_{1/2} = 2,5 saattir. Böbrek yetmezliğinde ve 7 yaşından büyük çocuklarda doz azaltılmalıdır. Aminoglikozidlerin yüklem dozu ve serum konsantrasyon ilişkisi Tablo 105'te verilmiştir.

Tablo 105: Aminoglikozidlerin yükleme dozu ve serum konsantrasyonu.

Aminoglikozid	Mutat yükleme dozu	Beklenen doruk serum düzeyi
Tobramisin Gentamisin	1.5-2 mg/kg	4-10 µg/mL
Amikasin Kanamisin	5-7.5 mg/kg	15-30 µg/mL

Terapötik kan düzey analizi doz optimizasyonunda yararlıdır: Gentamisin ve tobramisin için C_{ss} doruk konsantrasyon 6-10 µg/mL, düşük konsantrasyon ise 0.5-1.5 µg/mL'dir. Amikasin için ise doruk konsantrasyon 20-30 µg/mL ve düşük konsantrasyon 1-8 µg/mL'dir. Bu ilaçlarda kan düzey tespiti önemlidir çünkü böbrek fonksiyonu normal hastaların %30-50'sinde günlük 5 mg/kg olan dozdan daha fazla bir doza gereksinim vardır.

İ.M. uygulamalarda aminoglikozidler için doz ayarlaması: Aminoglikozidler için (gentamisin, tobramisin ve amikasin gibi), kreatinin klirensi ve yağsız vücut ağırlığına bağlı, çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir. Öte yandan gentamisin düzey tahmini (PL) için bilgisayar programları geliştirilmiştir. PL ile biyoassay ile ölçülen serum düzeyi (ML) arasındaki korelasyon aşağıdaki gibidir:

$$ML = 0.96 PL + 0.45$$

PL ve ML değerleri hematokrit (Hct) verileri ile bağlantılıdır:

$$PL - ML = 0.059 (Hct) - 1.87$$

Böbrek fonksiyonu azaldığında doz azaltılmalıdır ve dozlar arası süre de uzatılmalıdır. Yağsız ağırlık KIKr ve V_d gibi kinetik parametrelerin gentamisinin doz hesaplamasında önemli rolleri vardır. Şişmanlık streptomisin kan düzeyini artırır. Gentamisin ve diğer polar ajanlar yağsız ağırlığa göre dağılır. Dağılımı ekstraselüler sıvıya olur, lipid zardan geçişi zayıftır.

Amikasin dozlaması: Amikasin tek bölüm, açık lineer kinetik niteliğine sahiptir. Amikasin'in %98'i idrar ile atılır. Düşük oranda proteine bağlanır (%4±8). Klirensi 1.3µg 0.6 mL/dak/kg. Dağılım hacmi 0.27±0.06 L/kg.

$$\text{Atılım sabitesi } Ka = 0,0024 (KIKr) + 0.01$$

Amikasin'in serum konsantrasyon ve doz tahmini için hasta yaşı ve kreatinin klirensi dikkate alınmalıdır. Yarı ömrü 2,5 saat olan amikasin 7,5 mg/kg her 12 saat i.v. veya i.m. (normal böbrek) veya 7 mg/kg her 10 saatte bir (böbrek hastası) verilmesi önerilir. Diğer önerilen dozlama sistemi: 7.5 mg/kg 3 x t_{1/2} aralıklarla veya 7.5 mg/kg yükleme dozu ve daha sonra dozun yarısı her yarı ömre eşit olan aralıklarla. Aminoglikozidlerin doz, dozlar arası süre ve kreatinin klirens ilişkisi Tablo 106'da görülebilir.

Tablo 106. Aminoglikozidlerin doz, dozlar arası süre ve kreatinin klirens ilişkisi.

Dozlar arası süreye göre gereken doz (yükleme dozunun %'si)				
Düzeltilmiş KIKr (mL/dak)	t ½ (saat)	8 saat	12 saat	24 saat
90	3.1	84	-	-
80	3.4	80	91	-
70	3.9	76	88	-
60	4.5	71	84	-
50	5.3	65	79	-
40	6.5	57	72	92
30	8.4	48	63	86
25	9.9	43	57	81
20	11.9	37	50	75
17	13.6	33	46	70
15	15.1	31	42	67
12	17.9	27	37	61
10*	20.4	24	34	56
07	25.9	19	28	47
05	31.5	16	23	41
02	46.8	11	16	30
0	69.3	8	11	21

*>10 mL/dak. KIKr olan hastalarda dozlama için ilaç kan düzeyi ölçülmelidir.

Antikonvülzanlar: Nöbet kontrolünde antikonvülzanlar 3 yıldan fazla veya ömür boyu kullanılır. İlaç düzey tespiti tedavide, toksik etkiyi azaltmada ve daha az ilaç kullanımını sağladığı gibi seçici ilaç uygulamasına da yardımcı olmaktadır.

Karbamazepin: Parsiyel nöbetlerde kullanılır. Suda çözünürlüğü düşüktür. Emilim oranı, oral verildiğinde, yavaştır fakat verilen doz tamamen emilir. Emilen doz büyük oranda antikonvülzif etkiye sahip olan epokside metabolize olur. Çocuklarda daha hızlı metabolize olur. Pozitif feedback ile kendi metabolizmasını artırır ve sonuç itibarıyla Css tek dozdan sonraki konsantrasyonun yarısıdır. Bunun bir klinik önemi yoktur çünkü karbamazepin ile tedavi düşük dozla başlatılır ve 3-4 hafta içinde sürdürme düzeyine yükseltilir. Doz; günde 2-4 defa 7-15 mg/kg'dır. Terapötik konsantrasyon 4-12 µg/mL'dir. Başka antiepileptik ilaç alınmadığı takdirde (monoterapi) 8-12 µg/mL'dir. Fakat diğer ilaçların varlığında bu düzey 4-8 µg/mL olmalıdır. Karbamazepin diğer ilaçların varlığında 8 µg/mL düzeyinde

toksisiteye neden olur. Tek başına verildiğinde ise 12 µg/mL üzeri düzeyde nörolojik yan etkiler görülür.

Diğer enzim indükleyici antiepileptiklerin varlığında daha yüksek dozda veya sıklıkta verilir. Karbamazepin'in dolaylı olarak tükürük düzeyi saptanır. Tükürük karbamazepin düzey ölçümü serbest plazma ilaç fraksiyonunu (0.3) yansıtır ve i.v. verilmiş olanaksız olduğu (çocuklarda olduğu gibi) durumlarda tercih edilir. Tükürükteki konsantrasyon (1.2-3.5 µg/mL) plazmadakinin %30'udur. Fakat tükürük ile plazma serbest veya total konsantrasyonu arasındaki ilişki çok değişiklik gösterir.

Etosüksimid: Absans tipi nöbetlerde kullanılır. Çocuklarda $t_{1/2} = 30$ saat, erişkinlerde ise 50-60 saattir. Plazma konsantrasyonu 40-100 µg/mL'dir. Bu düzey toksisitesi ile değil efikasitesi ile ilişkilidir. Fakat 100 µg/mL üzeri düzeyde etosüksimid'den yararlanmayan hastalar daha yüksek bir düzeyden yarar göremezler. Tükürük etosüksimid düzeyi ölçümünün yararı çelişkili yorumlara yol açmaktadır.

Fenobarbital: Absans (petit mal) nöbetler hariç epilepsinin diğer tüm tiplerinde etkilidir. Verilen dozun 2/3'ü metabolize olur. Yarı ömrü çocuklarda 40-70 saat, erişkinlerde ise 50-120 saattir. C_{ss} 2-3 hafta sonra elde edilir. Plazma konsantrasyonu 15-40 µg/mL'dir. 60 µg/mL üzeri düzeyde fenobarbital letarji, sersemlik ve koma gibi toksik etkilere neden olur. Barbitürat alışkanlığı olan kişiler daha yüksek dozları tolere edebilirler. Sedatif ve hipnotik etkiye karşı tolerans oluşurken, antikonvülzan etkiye karşı toleransın oluşup oluşmadığı bilinmemektedir.

Primidon: Antikonvülzan etkiye sahip olan bir ilaçtır. Fenobarbital ve feniletılmalonamid adlı iki metabolite metabolize olur. Terapötik kan düzeyi 5-12 µg/mL'dir. Bu düzey fenobarbital'in terapötik düzeyi olan 15-40 µg/mL düzeyi ile ilişkilidir. Primidon tedavisinde fenobarbital plazma düzeyi ölçülür.

Fenitoin: Emilimi çok zayıftır. Plazma proteine bağlanma oranı çok yüksektir. Plazma düzeyinde küçük bir değişiklik antikonvülzan etkiyi büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle hasta toplumunda plazmadaki ilaç konsantrasyonu ile günlük doz arasında bir ilişki hemen hemen yoktur. Dolayısıyla terapötik ilaç kan (tedaviyi başlattıktan 2 hafta sonra) düzey tespitinin yapılması ve dozun bireyselleştirilmesi çok önemlidir. Metabolizması kapasite sınırlıdır, lineer değildir. Çocuklar fenitoin'i daha hızlı şekilde metabolize ederler bu da 2-3 kat daha yüksek mg/kg günlük doz oranı gerektirir (15 mg/kg/gün doza kadar). Klirens artışına bağlı, gebelikte doz artırılmalıdır. Doz-efikasite arasında zayıf ilişki vardır. Doz 125 mg ile 600 mg değişir. Terapötik konsantrasyonu 10-20 µg/mL'dir. Fakat genel olarak bu düzeyde hastaların %20'si serum fenitoin C_{ss}'ye sahip olurlar. Bazı hastalarda subterapötik olan 5-10 µg/kg hastaların %30'unda terapötik etki elde etmek için yeterli olur. 15-30 µg/mL'de nistagmus görülebilir. >30 µg/mL'de ataksi, >40 µg/mL'de somnolans ve mental kapasite azalması görülür.

Sözü edilen ilaçlardan kan düzey tespiti çok gerekli olan ilaç fenitoin'dir. İstenen konsantrasyonu elde etmek doz değişimine göre orantılı değildir. Örneğin 8 µg/mL olan düzeyi, 15-20 µg/mL düzeye yükseltmek için doz x 2 olacak şekilde değildir. Doz ayarlaması çeşitli nomogramlara göre yapılır fakat bunların hiçbiri %100 doğru değildir. Bazı hastalarda toksisite veya terapötik yanıt yetersizliği ortaya

çıkabilir. Fenitoin salyada atılır. Salya/plazma oranı 0.1'dir (plazmadaki %10 serbest fenitoin oranı). Terapötik salya konsantrasyonu 1-2 µg/mL'dir. Böbrek yetmezliği ve hipoalbüminemi gibi durumlarda plazma protein bağlanması bozulur ve böylece total plazma konsantrasyonu, bağlanma oranı ölçülmedikçe, serbest ilaç tahmininde yanıltıcı tahminlere neden olur. Bu gibi durumlarda ve çocuklarda salya fenitoin düzey tespiti yapılmalıdır.

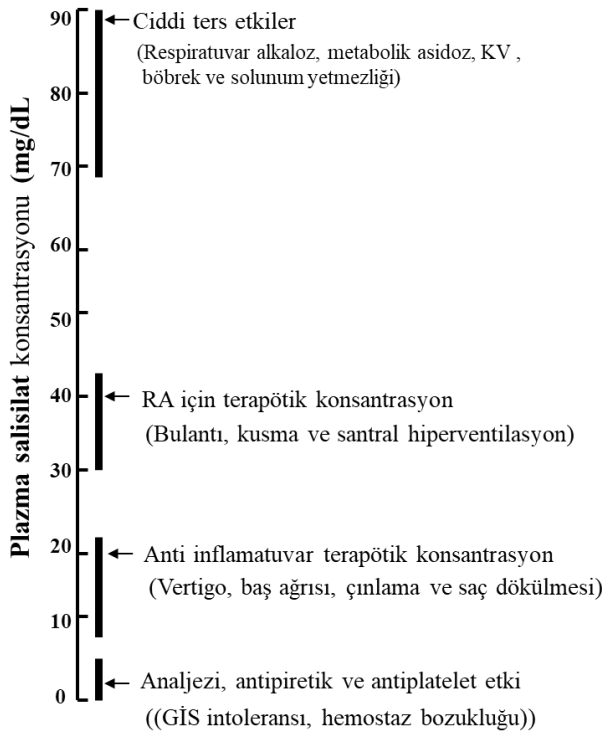
Valproik asit (VPA): Absans, generalize ve parsiyel epilepsi tedavisinde etkilidir. Proteine bağlanma oranı yüksektir ve değişkendir. Dozu 15-100 mg/kg arasında değişir. Öte yandan dozlar arası süre (6-24 saat), dağılımı (0.1-0.5 L/kg), yarı ömrü (4-17 saat) ve klirensi de (5-30 mL/saat/kg) değişiklik gösterir. Metabolize olur ve atılır. Çocuklar valproat'ı daha hızlı metabolize ederler. Bu nedenle çocuklarda daha yüksek doz veya dozlar daha kısa aralıklarla verilmelidir. Diğer antikonvülzanların varlığında doz yükseltilmelidir çünkü fenitoin, fenobarbital, primidon ve karbamazepin gibi ilaçlar valproat'ın klirensini artırır. Karaciğer hastalığında ise doz azaltılmalıdır. Terapötik serum konsantrasyonu 50-100 µg/mL'dir. 100 µg/mL üzerinde hepatotoksisteye neden olur. Diğer görülebilen toksisiteler (bulantı, kusma, uyuşukluk gibi) serum düzeyi ile bağlantılı değildir. Valproat salyada atılır. Fakat salya konsantrasyonu ile plazma serbest ve total konsantrasyon arasındaki var olan korelasyon zayıftır.

VPA'nın yüksek oranda proteine bağlanma (%87-95) özelliği ve düşük klirensi vardır (6-20 ml/saat/kg). Üç ana yolla metabolizması gerçekleşir: 1. glukoronidasyon (%50): UGT1A1 hariç çoğu UGT ile konjüge olur. UGT2B15'ı inhibe eder. 2. mitokondrial β-oksidasyon (%40): VPA yağ asidi olarak mitokondride oksidasyona uğrar ve hepatotoksik metabolitlere biyoaktif olur. 3. CYP450 mikrozomal oksidasyon (~%10). VPA bazı CYP enzimleri ile aktif olmayan 3- hidroksi (CYP2A6) ve 4- ve 5- hidroksi (CYP2A6, CYP2C9, CYP2B6) türevlerine dönüşür. CYP2C9, ve CYP2A6 ve az oranda CYP2B6 ile ortaya çıkan 4-en VPA hepatotoksiktir ve mitokondriye geçer. Burada çok hepatotoksik olan metabolitler ortaya çıkar. 4-en-VPA önce asetil CoA ve asilCoA dehidrojenaz ile 4-ene-VPA-CoA estere dönüşür. Daha sonra β-oksidasyon ile 2, 4-diene-VPA-CoA ester sentezlenir. 2, 4-diene-VPA-CoA hepatotoksiktir, glutatyon ile konjüge olur ve tiyol konjüгат oluşturur. Bu konjüгатlar reaktif metabolit olup mitokondriyal glutatyon deposunun tükenmesine yol açar. 4-ene-VPA-CoA ve 2,4-diene-VPA-CoD tiyol grubu ile birleşerek detoksifiye edilir. 2-ene- VPA mitokondriye geçmez ve toksik değildir. Ancak metabolize olmayan VPA mitokondriye geçerek önce 2-ene-VPA'ye dönüşür. 2-ene-VPA'nın bir kısmı 2,4-diene-VPA ve kalanı da 3-OH-VPA-CoA'ye dönüşür. VPA karbamazepin'in proteine bağlanmasını ve metabolizmasını azaltır. Ayrıca karbamazepin 10,11-epoksid hidrolazı da inhibe ettiğinden epoksi birikimi ve toksisitesine neden olur.

Antiinflamatuvarlar: Etki mekanizmaları salisilata benzer. Kullanımları da benzerdir, naproksen, tolmetin ve salisilat juvenil artrit'te kullanılır. Potensi artırmak ve toksisiteyi azaltmak için serum düzeyi saptanır. Fakat genelde kesin konsantrasyon-etki ilişkisi elde edilememiştir. Ama kronik kullanımda (RA, osteoartrit) toksisiteyi en aza indirmekte ilaç düzeyi ölçümü yardımcı olabilir. Etki süreleri yarı ömre

bağlıdır: İbuprofen 2 saat, naproksen 13 saat. Bu nedenle naproksen günde 3-4 kez yerine, günde 2 kez verilebilir.

Salisilat: Yan etkileri azaltmak amacıyla yalnız salisilat için kan düzey tespiti yapılır. Salisilat çoğu ilaçların yapısına girmektedir: Asetil salisilat, kolin salisilat, magnezyum salisilat, salisilat (salisilik asit) ve sodyum salisilat. Bizmut subsalisilat antidiyareik ilaçlarda da yer almaktadır. Salisilatın proteine bağlanması doz ve kan düzeyine bağlıdır: Düşük düzeyde 10 mg/dL'de %90, 40 mg/dL'de ise %75 proteine bağlıdır. Dolayısıyla salisilatın Vd'si konsantrasyona bağlıdır. Salisilat metabolizması kapasite sınırlıdır. Küçük dozların (>300 mg ve daha az dozlar) %10'u değişmeden atılırken, yüksek dozlarda bu oran daha fazladır. Böbrekten olan atılım idrar pH'sına bağlıdır. Alkalın idrarda iyonizasyon arttığında atılım da artar. Dolayısıyla alkalın idrarlı hastalarda daha yüksek dozun verilmesi gerekir. Şekil 110'da görüldüğü gibi salisilat düzeyi klinik ve ters etki ile bağlantılıdır. Terapötik ve ters etkiye neden olan konsantrasyonlar üst üste gelirler. Salisilat kan düzeyi proteine bağlanma (konsantrasyona bağlıdır), albümin düzeyi, diğer ilaçların var olup olmaması gibi değişkenlerle etkilenir.



Şekil 110: Plazma salisilat düzeyi, etki ve komplikasyon ilişkisi.

Bazı hekimler maksimum tolere edilir salisilat konsantrasyonunu, kulak çınlaması ortaya çıkana kadar dozu artırır (10 g/gün). Daha sonra dozu 600 mg/gün oranında azaltırlar. Salisilat 30 mg/dL (20-46 mg/dL) üzeri kan düzeyinde çınlama, tersinir işitme kaybı görülebilir. 4.5-7 g/gün (300 mg'lık tableten 15-24 tablet) veya bazen 3.5 g/gün veya 10.8 g/gün gibi yüksek dozlarda, çınlama ortaya çıkar. Daha önce işitmesi normal olan bir kişi salisilata bağlı işitme kaybı ortaya çıkmadan önce çınlamayı duyabilir.

Öte yandan daha önce işitme kaybı olan hastalar salisilat ototoksitesine özgü olan yüksek ton çınlamayı duyamazlar. Bu kişilerde ve günde 6 g salisilat alan ve çınlama duymayan 50 yaşın üzerindeki hastalarda kan düzeyi saptanmalıdır. RA oranının artışı ve artrit tedavisinde kullanıma sunulan diğer ilaçların ortaya çıkması salisilat kullanımı ve kan düzey tespit gereksinimini azaltmaktadır.

Kardiyak glikozidler: Bunlardan digoksin, yeni ilaçların ortaya çıkmasına rağmen halen kullanılmaktadır. Yüksek potens ve dar terapötik indekse sahiptir. Doz aşımında SSS, GİS bozuklukları ve kardiyak ritim bozukluğu görülebilir. Yan etkiler %18-23 oranında görülür. Toksik hastalarda mortalite oranı %40, nontoksiklerde ise %17'dir.

Oral digoksin tamamen emilmez (biyoyararlanım %70). Bazı hastalarda ve bazı ilaç şekillerinde emilim çok düzensizdir. BY değişikliği hastalar arası digoksine olan yanıtta değişiklikten sorumludur. Biyoyararlanım, metabolizma değişikliğinden de etkilenir. İntravenöz verilen dozun %50-70'i değişmeden idrar ile atılır. Bu oran bilyer metabolizma ve atılım oranı ile değişir. Digoksin yalnız %25 oranında proteine bağlanır ve yüksek Vd'si vardır. Yaklaşık Vd 500-600 L'dir. Dağılımı yavaştır, doku ile kan arasında dengeye varmak için 8-12 saat gerekir. Böbrek hastalarında atılım %30-50 oranında bir düşüş gösterir. Böbrek fonksiyonu normal olanlarda yarı ömrü 32-48 saattir. Bebek ve çocuklar (10 yaşa kadar) digoksini daha iyi tolere eder, bu nedenle daha yüksek doz verilmelidir. Ayrıca Vd düşüşüne bağlı olarak duyarlılık artar. Yaşlılarda ve hipokalemiye doz azaltılmalıdır. Hızlı dijitalizasyonda yükleme dozu, 1-1.5 mg, 2 veya daha fazlaya bölünerek her 6-8 saatte bir verilir. Bunu takiben 0.125-0.5 mg/gün, bir defa sürdürme dozu verilir. Hedef terapötik kan düzeyi 0.5-2 ng/mL'dir. 1-1.5 ng/mL ideal bir sürdürme düzeyi sayılır. 3 ng/mL üzeri ve bazen 1.5 ng/mL (hipokalemi, miksödem) toksisiteye neden olur. Fakat bazı hastalarda 3 ng/mL üzeri düzeyde bile toksisite görülmeyebilir. Yüksek serum konsantrasyonunun bir nedeni ölçümün dağılım sonrası değil dağılım fazında yapılmasıdır. Kan düzey analizi C_{ss}'de ve günlük dozdan 12-24 saat sonra yapılmalıdır.

Digoksin: Daha az kullanılır fakat ilginç kinetik parametrelere sahiptir. t_{1/2} = 120-216 saat. Büyük oranda metabolize edilir. Böbrek hastalarında digoksinde daha fazla yararlıdır çünkü doz ayarlamasına gerek yoktur. Serum terapötik konsantrasyonu 15-25 ng/mL'dir. 35-40 ng/mL üzerinde ters etkilere neden olur. Digoksin'de olduğu gibi terapötik ve toksik dozlar arasında bir üst üste gelme söz konusudur.

Oral antikoagülanlar: Kumarin türevleri: Dikumarol, fenprokumon, varfarin ve indandion türevi (anisindon ve fenindion) arasından fenprokumon (0.75 mg/gün) ve varfarin (2-10 mg/gün) yaygın şekilde kullanılır. Terapötik amaç protrombin süresini 1.5-2.5 kat uzatmaktır veya protrombin aktivitesini normalin %15-35 düzeyine azaltmaktır. Oral antikoagülan tedavisinde bireyler arası yüksek farklılık görülmektedir. Bu farklılık reseptör afinite değişikliği, vitamin K ve buna bağlı pıhtılaşma faktörü ve diğer kinetik değişikliklere bağlıdır. Varfarin'in uzun yarı ömründen dolayı tedavi 10-15 mg/gün yükleme dozu ile başlatılır ve 2-4 gün sürdürülür. Bundan sonra deneme-yanılma yöntemi ile tedaviye devam edilir. Doz ayarlaması zaman alır ve optimum doz bulununcaya kadar hasta, hastalık

durumu veya kanamadan riske girebilir. Yükleme dozuna olan yanıtı göre varfarin sürdürme dozu ayarlanabilir, çünkü varfarin yükleme dozundan 64-66 saat sonra trombotest % 8-12'sini elde etmek için gereken sürdürme dozu ile hastanın trombotest log değeri arasında güçlü bir korelasyon vardır (r = 0.90).

Psikotropik ilaçlar: Psikoz, afektif bozukluk ve anksiyete gibi durumlarda kullanılan antipsikotik, antidepresan ve anksiyolitik ilaçların serum düzeyinin düşük olması, aktif metabolitlere dönüşmeleri, klinik değerlendirmeye göre geniş doz alanı ve bazı ilaçların farmakolojik etkilerinin tam olarak bilinmemesi gibi nedenlerden dolayı bu ilaçların kan düzey ölçümü tartışma konusu olmuştur. Fakat bu nedenlerin büyük ölçüde giderilmesi ve analiz yöntemlerinin gelişmesi günümüzde bu ilaçların veya metabolitlerinin düzey tespitini olanaklı kılmıştır.

Lityum (Li⁺): Mani tedavisinde ve mani-depresif nöbetlerin tekrarlamasının önlenmesinde kullanılır. Karbonat veya sitrat şeklinde kullanılan önemli bir ilaçtır. Oral dozun hemen tümü idrardan atılır. Yarı ömrü böbrek fonksiyonu normal olanlarda yaklaşık 24 saattir (yarı ömrü bireyler arasında değişir). Li⁺'un kandan dağılımı yavaş olduğundan ve terapötik indeksi dar olduğundan günlük dozu bölünmelidir. Karbonat şekli günde 3 kez verilir. Salınımı uzatılmış preparatlar günde 2 kez verilebilir. Günlük dozu hastalığın derecesi, hasta yanıtı ve Li⁺ atılım karakterine bağlı olarak 150-3500 mg/gün arasında değişir, ortalama doz 900-1800 mg/gün'dür. Serum Li⁺ düzey tespiti tedavinin bir parçasıdır ve tedavinin başlangıcında haftada 2 kez yapılabilir. Etkin serum düzeyi akut manide 1.0-1.5 meq/L ve önerilen sürdürme düzeyi 0.6-1.5 meq/L'dir. 1.5 meq/L'de yan etki, 1.5-2.5 meq/L düzeyinde orta toksisite ve 3 meq/L üzerinde şiddetli santral sinir sistemi bozukluğu ve nefrotoksositeye neden olur.

Li⁺ dozu öngörülebilir. 600 mg tek dozda Li karbonat verilir, 24 saat sonra kan düzeyi ölçülür. Tek doz sonra ve 24 saat serum Li düzeyine bağlı 0.6-1.2 meq/L olan kararlı durum konsantrasyonu elde etmek için verilmesi gereken doz Tablo 107'de verilmiştir.

Tablo 107. Kararlı durum 0.6-1.2 meq/ L Li⁺ düzeyi elde etmek için Li⁺ karbonat dozu.

Başlangıç Li ⁺ Cp (meq/L)	Doz (mg)
< 0.05	1200x3 / gün
0.05-0.09	900x3 / gün
0.10-0.14	600x3 / gün
0.15-0.19	300x4 / gün
0.20-0.23	300x3 / gün
0.24-0.30	300x2 / gün
>0.30	300x2 / gün

Ölçümler Li⁺ karbonat tek yükleme dozu (600 mg) verildikten 24 saat sonraki serum düzeyine bağlıdır.

Trisiklik antidepresanlar (TSA): Amitriptilin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, protriptilin ve trimipramin gibi TSA'lar oral alındıktan sonra aktif metabolitlere dönüşürler. İmipramin

desipramin'e; amitriptilin nortriptilin'e dönüşür. Bu ilaçların proteine bağlanma oranı >%90, fakat dağılımları yüksektir (10-30 L/kg) ve kan düzeyleri düşüktür. t_{1/2} uzundur: Doksepin ve imipramin = 10-25 saat; protriptilin 50-100 saat. Bu nedenle tek dozda verilir (tercihen uykudan önce).

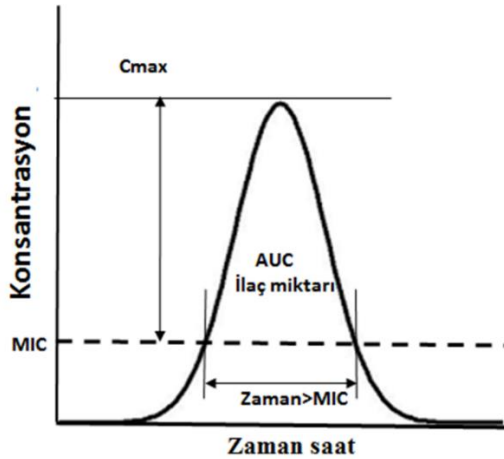
Genel olarak antidepresanların dozu 150 mg/gün'dür. Dozlar klinik yanıt ve yan etkilere göre bireyselleştirilmelidir. Yaşlılarda klirens azalır ve bu nedenle dozaj azaltılmalıdır. Sigara tiryakileri ve barbitürat alanlar için daha yüksek günlük doz gerekmektedir. Antidepresanların kan düzey ölçüm gereksinimi tartışılır bir konu olmuştur. Nortriptilin kan düzeyi ile terapötik etki arasında ve imipramin/desipramin (tek doz sonrası) klirensi ile C_{ss} arasında yüksek bir korelasyonun olduğu saptanmıştır. Nortriptilin'in terapötik kan düzeyi 50-150 ng/mL'dir. Bunun altındaki düzey subterapötik etki demektir. Fakat ilginç olan nortriptilin'in bundan daha yüksek bir düzeyde toksisite ile değil efikasite kaybıyla ilişkisinin olduğudur. Amitriptilin terapötik düzeyi 80-120 ng/mL'dir (total amitriptilin + nortriptilin). Trisikliklerin yan etkileri ile plazma düzeyi arasında zayıf bir ilişki söz konusudur. Santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sisteme ait şiddetli yan etkileri terapötik düzeyin çok üzerinde olan ilaç kan düzeyinde görülür ve plazma konsantrasyonu ile ilişkilendirilir. Plazma trisiklik düzey ölçümü doz aşımında yararlıdır. >1000 ng/mL gibi yüksek bir düzey, şiddetli doz aşımı tanımı için kullanılır. Klirens ve tek dozdan sonra belli süre içindeki plazma ilaç düzeyi ilişkisinden hareket ederek, bazı antidepresanların istenilen kararlı durum konsantrasyonunu elde etmek için gereken dozun hesaplaması olanaklıdır. Günde 50 mg (2 x 25mg) oral dozdan sonra nortriptilin'in 24 saat içindeki düzeyi doğru bir şekilde C_{ss}'yi yansıtmaktadır. Aynı durum imipramin, desipramin ve amitriptilin için de geçerlidir. Başlangıç deneme dozundan sonra ve tek plazma örneğinde yapılan ilaç düzey tespitinin trisikliklerle tedaviyi başlatmakta yararlı bir rehber olduğu düşünülmektedir.

Ksantinler: Bunlardan kafein ve teofilin kullanılır. Diğer bir ksantin olan teobromin ise kullanılmaz. Kafein çocuk apnesinde, teofilin astımda kullanılır. Teofilin çeşitli şekillerde kullanılır; 1,1 teofilin + etilendiamin, %86 teofilin, okstrifilin (kolinteofilin %64 teofilin), teofilin sodyum glisinat (%46 anhidroz teofilin) gibi. Diğer preparatlar: Difillin 7(2,3-dihidroksipropil) teofilin, enprofillin (3-propilksantin) teofilinden daha güçlü bir bronkodilatördür. Pentoksifilin; teobromin türevidir (1- [5-oxohexil] - 3,7-dimetilksantin), kan viskozitesini azaltır, vasküler oklüzyon ve serebrovasküler hastalıkların %20-30 oranında iyileşmesini sağlar.

Teofilin oral yoldan verildikten sonra emilir. Fosfodiesterazı inhibe ederek sAMP'yi artırır ve bronş düz kasını gevşetir. Teofilin hepatik yol ile metabolize olur: %10'u değişmeden idrarla atılır. Yenidoğanlarda kafeine dönüşür ve dolayısıyla apne tedavisinde yararlı olur. Yarı ömrü 7-8 saattir (sigara içenlerdeyse 3-4 saat). 1-9 yaşındaki çocuklarda ise daha kısa olur. Bu nedenle salınımı yavaş olan preparatlardan mg/kg bazında daha yüksek doz verilmelidir. Fakat klirensi kullanıma bağlı olur ve yaş ilerledikçe azalır, dolayısıyla her 6-12 ayda kan düzeyi saptanmalıdır. Öte yandan kronik kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığında doz azaltılmalıdır. Değişik biyoyararlanım, düşük terapötik indeks,

doz aşımı-toksisite, plazma düzeyi ile terapötik ve toksik etki arasındaki ilişki teofilin kan düzeyinin izlenmesini gerektirmektedir. 5, 10 ve 20 µg/mL konsantrasyonda zorunlu ekspiratuvar hacmini sırasıyla %29, %58 ve %85 oranında artırır. Optimal plazma konsantrasyonu 10-15 µg/mL'dir. Bazı hastalarda bu oran 20 µg/mL veya daha yüksek düzeylerde olmalıdır. 5 µg/mL düzeyde subterapötik etkilere neden olur. 20-35 µg/mL'de şiddetli ters etkilere; anoreksi, bulantı, kusma, ajitasyon, taşikardi, hipotansiyon, aritmi, nöbet, hipertermi ve ölüme (>35 µg/mL) neden olur Çocuklarda 15-20 µg/mL tehlikelidir. Ateş ve influenzada klirens azalır, kan konsantrasyonu artar ve toksisiteye yol açar. Teofilinin tükürük düzeyi yüksek serum/tükürük değişikliği gösterir ve oran sabit kalmaz. İyi bir terapötik etki elde etmek için dozlama rehberi edinilmelidir. Buna göre astımlı bir çocukta teofilin dozu 5 mg/kg verildikten 6 saat sonra serum düzeyi saptanır, klirens ve C_{ss} (10 µg/mL) nomogram aracılığı ile hesaplanabilir. Günlük doz 10 - 32 mg/kg verildikten sonra, 12 µg/mL kan düzeyi elde edilir. C_{ss} 6.2-16 µg/mL arasında değişir. Bu yaklaşımın teofilin dozlamasında hem güvenilir hem de etkili olduğu bilinmektedir.

Doz bireyselleştirilmesi: Ciddi gram negatif bakteri enfeksiyon tedavisinde etkili olan gentamisin ve kanamisin gibi aminoglikozidlerin etkisi MIC üzerinde konsantrasyon sağlayan yüksek dozlarda daha da etkili olurlar. Ancak burada geçen süre, ilacın farmakokinetik ve dinamik etkileşimleri de bu ilaçların bakterisidal etkileri için gereken konsantrasyonun sağlanmasında önemlidir (Şekil 111). Ayrıca, renal ve vestibüler toksik etkileri de artacaktır. Bu nedenle hastaya özgün doz hesaplanması ve ayarlanması önemlidir. Sürdürme dozu hesaplamasında toplum verileri ve hasta verilerinden de yararlanabilir. Burada kreatinin klirensi, yaş, cinsiyet ve yağsız kilo dikkate alınır.



Şekil 111. Efkasite tahmininde Farmakokinetik/Farmakodinamik etkileşimi. MIC: minimal inhibitör konsantrasyon.

1. Dozlama için gerekli kilo=Yağsız kilo+(tartılan kilo-yağsız kilo) x düzeltme faktörü (%40) hesaplanır. Ancak bu faktör ilaca göre değişir: Amikasin %38, Gentamisin %43, Kanamisin için yoktur, Netilmisin %50 ve Tobramisin için %58.

Yağ % = 90 – 2 x (Boy- göbek çevresi); Yağsız Kilo = (100 – Yağ %) x Kilo.

2. Kel ve Vd hesaplanır Kel aşağıdaki denklemden;

$$Kel = 0,01 + (Klkr \times 0,0024)$$

3. Vd = Total vücut ağırlığıdır x Vd / kg : Burada Vd/kg = 0,30 litre/kg yaş ≥ 65; Vd/kg = 0,27 litre/kg yaş < 65, veya Cpmin/Cpmax değerlerinden (Sawchuk Zaske) yöntemi ile de elde edilebilir:

$$Kel = (\ln Cpmax/Cpmin') / t'' \text{ (t: örnekler arası süre)}$$

$$VD = [(Doz/tinf) / Kel] \times (1 - e^{-Kel \times tinf}) / Cpmax - (Cpmin \times e^{-Kel \times t'})$$

t: Cpmin ile infüzyon sonu arasındaki süredir..

Aminoglikozidlerin dağılımı genelde 0,26 L/kg (0,2- 0,3 L/kg) olsa da bazı durumlarda değişiklik gösterir. Bu ilaçlar lipid hücrelerine geçmeseler de lipid dokuda ekstraselüler sıvıya yayılırlar. Bu nedenle şişmanlarda %40 gibi bir değer normal insanlardakine eklenir. Öte yandan kistik fibrozis (0,35L/kg) ve asit (0,30 L/kg) durumunda, ekstraselüler sıvı hacim artışından dolayı, dağılım %25-50 oranında artar.

4. Yükleme dozu = Gentamisin, Tobramisin, Netilmisin, için = 2mg/kg x dozlama kilosu.

Amikasin ve Kanamisin ise = 7.5mg/kg x dozlama kilosu.

5. Popülasyon verilerine dayanarak kararlı durumda elde edilen tek bir Cp (tercihen Cmin) değerinden de ideal doz hesaplanabilir (Bayes- Ideal sürdürme dozu = Kel x Vd x Cpmax x (1 - e^{-Kel x tau} / 1 - e^{-Kel x tinf}))

6. Cpmax ve Cpmin tahmin edilebilir:

$$Cpmax = (\text{Sürdürme dozu} / tinf \times Vd \times Kel) \times (1 - e^{-Kel \times tinf}) / (1 - e^{-Kel \times tau})$$

$$Cpmin = Cpmax \times e^{-Kel \times (tau - tinf)}$$

Farmakodinamik ve farmakokinetik integrasyonu: Farmakokinetik ile farmakodinamik parametrelerin bütünleşmeleri için antibiyotiklerin konsantrasyonları ile tedavi süresinin entegrasyonu örnek olarak verilebilir. MIC bir potens parametresidir, zamana bağlı ilaç farmakokinetik parametrelerinin değişimi ile ilgili bilgi sağlayamaz. Öte yandan farmakokinetik parametreler Cmax, Cmin ve AUC zamana bağlı konsantrasyon değişimini gösterirler, antibiyotik etki ile ilgili değildir. Entegrasyon üç tane kinetik/dinamik parametre verir: Cmax/MIC oranı, dozlar arası sürenin MIC elde etme süresinden fazla olması (t < MIC) ve 24 saatlik AUC/MIC oranı. Kinetik ve dinamik entegrasyonuna göre antibiyotikler üç kategoriye ayrılırlar: konsantrasyona göre, zamana bağlı ve hem konsantrasyon hem de zamana bağlı etki gösteren ilaçlar (Tablo 108).

Kinetik ve dinamik entegrasyonun önemli olduğu diğer bir alan antibiyotiklerin metabolizması ve bunlara karşı oluşan bakteriyel dirençtir. İmipenem proksimal tubülüslerde dihidropeptidazlarla yıkılır. Metaboliti inaktiftir fakat nefrotoksik etkisi vardır. Silastatin dihidropeptidazı inhibe ederek imipenem'in farmakolojik etkisini artırır ve toksik etkisini azaltır. Bu nedenden silastatin ile imipenem kombinasyonu tedavide kullanılır. Beta-laktamaz enzimi (penisilinaz), penisilinler ve sefalosporinlere

karşı ortaya çıkan dirence neden olur. İnhibitörü olan klavulanat amoksisilin gibi antibiyotiklerle kombine edilerek etkilerini arttırmak amacıyla kullanılır.

Tablo 108. Antibiyotiklerin kinetik/dinamik entegrasyonuna göre sınıflandırılmaları

Aktivite tipi	Antibiyotik	Tedavi amacı	Kinetik/dinamik parametre
Tip 1 Konsantrasyon- dayalı, uzun süre- kalıcı etki	Aminoglikozidler Daptomisin Florokinolonlar, Ketolidler	Konsantrasyon maksimizasyonu	24-saat AUC/MIC, C_{max}/MIC
Tip 2 Zamana- bağlı, Minimal-kalıcı etki	Karbapenem Sefalosporin Eritromisin Linezolid Penisilin	Maruz kalma süresi maksimizasyonu	$t > MIC$
Tip 3 Zamana- bağlı, orta- uzun süre kalıcı etki	Azitromisin Klindamisin Oksazolidinonlar Tetrasiklinler Vankomisin	İlaç miktarı maksimizasyonu	24-saat AUC/MIC

Farmakokinetiğe giriş, Farmakokinetik kavram, model ve dereceler, Kinetik parametreler

Verilen soru ve vakaların amacı bu kitapta verilen bazı konulara açıklık getirilmesi ve anlaşılmasını sağlamaktır. Farklı soru stilleri kullanılmıştır: tek seçenekli ya da çok seçenekli sorular gibi. Ayrıca, doğru yaklaşımları ve denklemleri seçerek doz hesaplaması ile ilgili de çeşitli sorulara da yer verilmiştir. Bu amaçla toplam 160 soru bu kitapta yer almıştır.

1. Bir millimolar (mM) adrenalin (moleküler ağırlık=183,2) solüsyonu (bir litre) nasıl hazırlanır?
2. Elde 2 mL adrenalin solüsyon (1 mg/mL) varsa, %0.1 mg 1L solüsyon nasıl hazırlanır?
3. Eğer besin, bir ilacın sindirim sisteminden olan emilim toplamını değil de oranını azaltıyorsa, ilacın besin ile alınması aşağıdakilerden hangisini azaltır?
 - a. C_p -zaman eğrisinde AUC.
 - b. C_{pmax} .
 - c. C_{pmax} erişim zamanı.
 - d. Fraksiyonel biyoyararlanım.
 - e. Total klirens.
4. Birinci derece kinetiği olan ilacın:
 - a. Atılım yarı ömrü C_p ile orantılıdır
 - b. Sabit oranda atılır.
 - c. Hepatik metabolize edici enzimler doymuştur.
 - d. C_p artarsa klirens de artar.
 - e. Atılım oranı (mg/dakika) C_p ile orantılıdır.
5. Aşırı opioid analjezik (yarı ömür=6 saat) dozu alan hastada 32 mg/L C_p bulunmuştur. Güvenli olan (2 mg/L) C_p düzeyine düşüş için gereken süre ne kadardır?
 - a. 12 saat
 - b. 24 saat
 - c. 48 saat
 - d. 72 saat
 - e. Bir hafta
6. Bir ilaçtan ($V_d=30$ L, klirens=8 L/saat) 5 mg/L C_{pss} elde etmek için 8 saat aralıklarla verilmesi gereken doz?
 - a. 40 mg
 - b. 80 mg
 - c. 160 mg
 - d. 320 mg
 - e. 400 mg
7. İlacın dağılımı aşağıdakilerden hangisinde büyüktür?
 - a. Hücre içindeki ilaç plazma içindekinden daha fazla iyonize ise,
 - b. Hızlı şekilde verildiyse,
 - c. Plazmada yüksek oranda iyonize olursa,
 - d. Lipofilitesi zayıf ise,
 - e. Moleküler ağırlığı yüksek ise.

8. Vücut kompartman sıvılarını küçük olandan büyük olana doğru sıralamada aşağıdakilerden hangisi doğrudur ?

- Plazma < hücre dışı < hücre içi < total vücut suyu.
- Hücre dışı < hücre içi < plazma < total vücut suyu.
- Hücre içi < hücre dışı < plazma < total vücut suyu.
- Total vücut suyu < plazma < hücre içi < hücre dışı

9. Aşağıdakilerden hangisi plazma için doğru değildir?

- Ekstraselüler sıvının intravasküler bölümüdür.
- Yüzde 95'i sudur.
- Santrifüjden dolayı protein içermez.
- Elektrolitlerden Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , HCO_3^- ve Cl içerir.
- Glukoz, hormon ve CO_2 içerir.

10. Kalp yetmezliği olan hastaya digoksin (0.01 mg/cm^3) merhem formülasyonu içeren transdermal flaster (alanı 10 cm^2) uygulandığında: digoksinin permabilitesi, P (Cm/saat), ilaç salınımında gecikme süresi ve preparattan bir gün boyu salınan ilaç miktarı (mg) ne kadar olacaktır? (merhem ve subkutan arası partiyon katsayısı, merhem: subkutan dokusu katsayısı, $K=0.014$; Difüzyon sabitesi $D=5.2 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{saniye}$; subkutan kalınlığı $h=2 \times 10^{-3} \text{ cm}$).

11. Hücre zarındaki fosfolipid yapının zar şarjı ve potansiyeline olan katkısı nedir?

12. Kolestatı olan bir hastaya hangi ilaçlar verilmemelidir?

13. Kolestat tedavisinde yararlı olabilen ilaçlar nelerdir?

14. Metotreksat tedavisinde uygun ilaç farmasötik şekli nedir?

15. Bir hastaya X ilaçtan 1000 mg verildiğinde 2, 4, ve 6 saat sonra ölçülen C_p (mg/L) sırasıyla 100, 67 ve 45 olarak elde edildiye, V_d değeri için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

- 10 L
- 22,2 L
- 67 L
- 6,7 L
- 5 L

16. Bir hastaya lidokain 2 mg/gün oranında infüzyon şeklinde verildiğinde iyi bir yanıt elde edilmiştir ($C_{ss}=2,7 \text{ mg/L}$), fakat prematüre ventriküler kasılmalar görülmüştür. Durumu düzeltmek için gereken hedef C_p olan 4 µg/ml değerini elde etmek için yeni infüzyon oranı (R_a veya K_{O_2}) ne kadar olmalıdır?

17. Gentamisin sağlıklılarda 480 mg 24 saat aralıklarla (τ) verildiyse, kreatinin klirensi 10 mL/dak olan bir böbrek hastasında doz ve dozlar arası süre (τ) ne kadar olmalıdır? $k_N=0,3 \text{ saat}^{-1}$; $k_{nr}=0,015 \text{ saat}^{-1}$; hasta atılım sabitesi $k^*=0,035 \text{ saat}^{-1}$.

18. Aşağıdakilerden hangisi hidrofilik olup ekstraselüler sıvıya dağılan ilaçtır ($V_d=0,2 \text{ L/Kg}$)?

- Etanol
- Gentamisin
- Verapamil
- Propranolol
- Paroksetin
- Olanzapin

19. Aşağıdakilerden hangisi kemiklere bağlandığından dolayı dağılım hacmi 0,07 L/kg gibi düşük düzeyde olur?
- Klorokin
 - Minoksidil
 - Heparin
 - Florür
 - Digoksin
20. Aşağıdakilerden hangisi ilaç yarı ömrünü kısaltan etkidir?
- Şişmanlık
 - Sitokromal enzimler
 - Kalp yetmezliği
 - Böbrek yetmezliği
 - Ödem
21. Kanamisin 250 mg i.m, 6 saatte bir, 70 kg iki ayrı erkek bireye (birisinde serum kreatinin 0,5 mg/dL, diğesinde ise 6,8 mg/dL) verilirse C_{pmin} ve C_{pmax} değerleri ne kadar olacaktır? ($t_{1/2} = 2,3$ saat, $F = 1,0$, $V_d = 13,3$ litre, $K_m = 0,01$; $b = 0,0024$).
22. Bir ilaç için ($K_l = 6$ L/saat; $V_d = 150$ L; $S = 1$) 2 mg/L C_{ss} elde etmek isteniyorsa :
- Uygun infüzyon oranı ne olmalıdır?
 - C_{ss} için gereken süre ne kadardır?
 - Yükleme dozu (D_y) ne kadar olmalıdır?
23. Sekiz saat aralıklarla bir ilaçtan ($S = 1$, $V_d = 30$ L, $k = 0,1$ saat, ve $\tau = 8$ saat) 250 mg i.v. bolus şeklinde verilmekteyse:
- İkinci dozdan 3 saat sonraki C_p değeri nedir?
 - İkinci doz sırasında C_{max} ve C_{min} değerleri nedir?
24. Yirmi ikinci (22.) soruda kararlı durumda $C_{max,ss}$ ve $C_{min,ss}$ değerleri nedir?
25. Bir ilaçtan ($V_d = 50$ L, $K = 0,043$ saat⁻¹) kararlı durumda (C_{ss}) 14 ve 20 mg/L sırasıyla C_{max} ve C_{min} elde etmek için 8 saat arayla ne kadar ilaç (doz) verilmelidir?
26. Terapötik düzey aralığı 12-25 mg/L, atılım oran sabitesi 0,043 saat⁻¹ olan bir ilaçtan sırasıyla C_{max} ve C_{min} 20 ve 14 mg/L elde etmek için dozlar arası süre ne olmalıdır?
27. Elli kg bir hastada 1 µg/L digoksin kan düzeyi elde etmek için günlük i.v. doz ne kadar olmalıdır? ($t_{1/2} = 37$ saat; $V_d = 7$ L/kg).
28. Çoğul i.v. bolus şeklinde verilecek olan Lipoamid'den 50 µg/L $C_{pav,ss}$ elde etmek için veriliş oranı (R_a) ne kadar olmalıdır? ($V_d = 420$ L; $K_l = 62$ L/saat)
29. Kafa travması geçiren 80 kg erkek hastada epileptik nöbetler gelişmiştir. Tedavi için uygun fenobarbital dozlama öneriniz nedir? Terapötik kan düzey aralığı=10-30 mg/L; $F = 0,9$; $V_d = 0,7$ L/Kg; $CL = 4,0$ mL/h.Kg. Hedef terapötik ilaç kan düzeyi 20 mg/L'dir.
30. Lipoamid ($CL = 62$ L/h; $V_d = 420$ L) C_{max} 90µg/L ve C_{pmin} 25 µg/L kan düzeyi elde etmek için 3,1 mg/saat oranında verilmesi gerekmektedir. Uygun dozlama oranı nedir?
31. Gentamisin tedavisi gören hastada $C_{max,ss}$ ve $C_{min,ss}$ sırasıyla 8 ve 0.5 mg/L elde etmek için hastaya verilmesi gereken doz ve dozlar arası süre ne kadar olmalıdır? ($V_d = 17,5$ L; $t_{1/2} = 2,0$ saat).

32. Terapötik aralık 12-25 mg/L, atılım oran sabitesi 0.045 saat⁻¹ olan bir ilaçtan sırasıyla C_{max} ve C_{min} 20 mg/L ve 14 mg/L elde etmek için dozlar arası süre ne olmalıdır?

33. Ağrı tedavisi gören bir hastaya (erkek 60 kg) morfin bolus şeklinde 30 mg dört saat arayla verilmektedir. Bu hastada C_p av, ss hesaplayınız. (K_l= 25 mL/dak/kg; V_d= 4 L/Kg; t_{1/2}= 2 saat; T_{max}=0.2 saat; C_{max} = 200 ng/mL).

34. Bir ilaç (klirens=8,67 L/saat; V_d= 100 L; S=1) 80 mg/1 saat, 8 saatte bir infüze edildiğinde üçüncü günde verilen birinci infüzyonun başlamasından; a. 1 saat, b. 2 saat, c. 4 saat ve d. 8 saat sonra C_p değerleri ne kadar olacaktır?

35. Yaşlanma klirensi azaltıp yarı ömrü uzatsa da, ikinci etkisi birincisinden daha belirgindir.

Doğru/Yanlış.

36. Gentamisin tedavisi gören hastaya 8 saat arayla 140 mg/saat oranında infüzyon uygulanmaktadır. İnfüzyon başından 1.5 ve 6 saat sonra sırasıyla 6.1mg/L ve 2,2 mg/L C_p elde edilmiştir. Bu durumda gentamisinin t_{1/2} ne kadardır ?

37. Gentamisin 110mg/1 saat infüzyonu 8 saat ara ile verilmektedir. Üçüncü gün değerlendirilmesinde C_{ssmin} ise 3,9 mg/mL elde edilmiştir. 1,5 saat infüzyon sonrası C_{pn} = 7,5 mg/mL elde edilmiştir.

Bu veriliste:

a. ilacın yarı ömrü;

b. C_{pmax};

c. V_d;

d. Dozlar arası süre

e. Uygun infüzyon oranı ne kadar olacaktır? (Total klirens= 2.41 L/saat.)

38. Fenitoin sodyum (S=0,92; F=1) tedavisi gören hastada hedef olan C_{ss}=15 mg/L elde etmek için veriliş oranı (R_a) ne kadar olmalıdır? (V_{max} 400 mg/gün; K_m=4mg/L).

39. Fenitoin (V_{max}= 450 mg/gün ve K_m=5 mg/L) alan bir hastada aşağıdaki dozlardan elde edilen C_{ss} ne kadar olacaktır? a. 350 mg/gün; b. 400 mg/gün; c. 450 mg/gün

40. Kan Fenitoin düzeyi 40 mg/L olan bir hastada ilaç kan düzeyi 40 mg/L düzeyinden: a. terapötik düzey olan 20 mg/L, ve b. 10 mg/L düzeyine ne zaman düşer? (V_d=45 L; V_{max}=400 mg/gün; K_m=4 mg/L)

41. Fenitoin sodyum 300 mg/gün oranında verildiğinde kararlı durum C_{pss} değerinin %90'nını elde etmek için gereken süre ne kadar olacaktır? (V_d=45,5 L; V_{max}= 400 mg/gün; K_m= 6 mg/L).

42. İki hafta boyunca Fenitoin 300 mg/gün(S=%92) alan hastada kan düzeyi 8 mg/L ise, 15 mg/L ilaç kan düzeyini elde etmek için uygulanması gereken yeni veriliş oranı ne kadar olacaktır?

43. Fenitoin veriliş oranı R_a=300 mg/gün ile 8 mg/L C_p elde edilmiştir. İki hafta sonra 350 mg/gün ile 11 mg/L C_p elde edilmiştir. Hastaya özgün V_{max} ve hedef 15 mg/L olan değeri elde etmek için yeni veriliş oranı ne kadar olmalıdır?

44. Seksen (80) kg ağırlığındaki bir hastada tek doz gentamisin (V_d= 0,25 L/kg) verildiğinde ölçülen C_p: 8 µg/mL ise verilen doz ne kadar olmalıdır?

45. Yetmiş kg ağırlığındaki bir hastada 2 mg/L lidokain C_p değerini elde etmek için veriliş oranı ne olmalıdır?

46. I.V. infüzyon (50 mg/saat) yolu ile verilen bir ilaçtan 6 saat sonra C_p ne kadar olacaktır? (V_d=50 L; t_{1/2}= 6 saat)

47. Böbrek sorunu olmayan, 12 saatte bir 250 µg digoksin alan hastada (70 kg) plazma digoksin düzeyi ne kadar olacaktır? ($F=60\%$; $V_d=7,31L/kg$; $k=0,45 /gün$).

48. Dokuz yaşındaki çocuk anneannesinin kullanmakta olduğu digoksinde birkaç tablet yutarak zehirlenme merkezine getirildiğinde serumunda 6 µg/L digoksin tespit edilmiştir. Güvenilir düzey olan 1.2 µg/L değerine düşmesi için ne kadar süre gerekir? (Kullanılan digoksinin $t_{1/2}= 36$ saat).

49. Dokuz yüz (900) mg Lityum ($V_d 0,5L/Kg$, $t_{1/2}= 30$ saat; $F=100\%$, moleküler ağırlık= 7) alan bir hastada (60 kg) Lityum C_p değeri 0, 2 ve 4 saat sonra ne kadar olacaktır?

50. Altı saat sonra Li 1 mEq/L isteniyorsa, doz ne kadar olmalıdır?.

51. Ellinci soruda elde edilen yeni verilerden Kel , C_{p0} , V_d ve klirensi hesaplayınız?

52. Bir ilaçtan i.v. 500 mg veriliş sonrası farklı aralıklarla ilaç C_p 'si ölçülmüştür (Tablo XIV). Elde edilen verilerden Kel , V_d ve klirensi hesaplayınız?.

Tablo XIV-1. Farklı zaman dilimlerinde ölçülen C_p .

Zaman (saat)	C_p (µg /ml)
0	87,1
1	6
2	41
3	23
4	10
6	16
8	9,8
10	3,4

53. Teofilin infüze edilen astımlı hastada terapötik C_p olan 10 mg/L düzeyine erişmek için gereken süre nedir? Teofilin'in kinetik parametreleri: $t_{1/2}= 4$ saat; $k_0 = 60$ mg/saat; $kel = 0,17$ saat⁻¹; $V_d = 25$ L; ve hedef $C_p=10$ mg/L.

54. Yukarıdaki hastada 14.1 mg/L C_{pss} elde etmek için teofilin bolus olarak ne kadar verilmelidir?

55. Astımlı bir hastada teofilin 15 mg/L C_p elde etmek için, ilaç 40, 240, 320, veya 480 mg her 1, 6, 8 veya 12 saatte bir verildiğinde $C_{ss,max}$ ve $C_{ss,min}$ doz ve dozlar arası süreye göre nasıl değişir? ($t_{1/2} = 9$ saat, $F = 1$):

56. Teofilin ile kronik tedavide farklı i.v. uygulamalarda kararlı durum C_{pss} değeri ne olacaktır? (terapötik hedef 10-20 mg/L, klirens=2.5 L/saat, $t_{1/2}=6-8$ saat, $V_d=30$ L).

57. Alkol alan iki kişinin (kinetik parametreleri aynı) birisinde 10 mmol/L ve diğerinde 20 mmol/L kan alkol düzeyi tespit edilmiştir. İki farklı yoğunluğa yol açan alkol dozu ne kadar olabilir? (Alkolün $V_{max} = 200$ mmol/saat, moleküler ağırlığı = 46, $K_m = 2$ mmol/L).

58. Fenitoin tedavisi gören epilepsi tanılı bir hastanın kanında 5 mg/L fenitoin tespit edilmiş ise, bu hastada fenitoinin atılma oranı ve klirensini hesaplayınız ($K_m= 7$ mg/L, $V_{max} 600mg/gün$).

59. Epilepsi tanılı bir hastada hedef fenitoin C_p :15 mg/L elde etmek için fenitoin ($V_{max}=400$ mg/gün, $K_m=4mg/L$, $S=92\%$, $F=1$) veriliş oranı ne kadar olmalıdır?

60. Periton diyalizi sonucu gelişen peritonit tedavisi gören hastaya bir saat süre ile ve sekiz saat arayla Gentamisin infüzyon (infüzyon oranı 140 mg/saat) tedavisi başlatılmıştır. İnfüzyon sonrası 1,5 ve 6 saat sonra toplanan kan örneklerinde gentamisin Cp değerleri sırasıyla 6.1 ve 2.3 mg/L olarak saptanmıştır. Tek kompartman kinetiğine göre gentamisinin yarı ömrünü hesaplayınız.

61. Bir hastaya (50 kg) saf tobramisin 200 mg/gün i.v. bolus şeklinde verilmiştir. İnfüzyon bitiminden hemen ve iki saat sonra Cp değeri ne kadar olacaktır?. ($S=1$, $K=0.3 \text{ saat}^{-1}$, $Vd=0.3L/Kg$).

62. Şiddetli ağrısı olan 70 kg hastada 100 ng/ml alfentanil Cp,av hedeflenmiştir. Gereken düzeyi sağlamak için infüzyon oranı (mg/saat) ne kadar olmalıdır? (Klirens=8 mL/dak/kg; $Vd=1L/Kg$, $t_{1/2}= 1 \text{ saat}^{-1}$).

63. Yetmiş (70) kg hastada hedef Cp olan 8 mg/L elde etmek için lidokain (saf ilaç oranı %87) 1 mg/dak infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Ancak ilaç analizi yapıldığında Cp: 6 mg/L olarak bulunmuştur. Hedeflenen Cp değerini elde etmek için yeni infüzyon oranı ne kadar olmalıdır?

64. Ritm bozukluğu tedavisi gören 70 kg erkek hastaya lidokain 250 mg i.v. tedavisi başlatılmıştır. Tedaviyi sürdürmek için ilaç verilmesine 8 saat ara ile bir süre devam edilmiştir.

- Kararlı duruma erişmeden önce, birinci dozdan bir saat sonraki Cp, Cpmax ve Cpmin ne kadardır?
- Tedaviye devam edilip kararlı duruma erişildikten sonra Cpss,av, Cpssmax, Cpssmin ne kadardır? ($t_{1/2}= 2 \text{ saat}$, $Vd=1.5L/kg$; klirens= 9 mL/kg/dak).

65. Gentamisin tedavisi gören hastada Cmax,ss ve Cmin,ss sırasıyla 8 ve 0.5 mg/L olarak elde etmek için dozlar arası süre ve bu aralıkta verilecek dozu hesaplayınız. ($Vd=17.5 L$; $t_{1/2}=2.0 \text{ saat}$).

66. Birinci derece kinetiğe tabi olan bir ilacın 50 mg/saat oranında infüze edildikten altı saat sonra Cp değeri ne kadar olacaktır? (Klirens=5 L/saat; $Vd=50L$):

67. Klirensi =6 L/saat ve $Vd=150 L$ olan bir ilaçtan ($S=1$) 1.2 mg/L Cpss elde etmek için;

- uygun infüzyon oranını ,
- Css için gereken süreyi,
- Dy değerini hesaplayınız.

68. Bir ilaçtan ($Vd=50L$, $K=0.043 \text{ saat}^{-1}$) kararlı durumda 14 ve 20 mg/L sırasıyla Cmin ve Cmax elde etmek için 8.3 saat arayla ne kadar ilaç (doz) verilmelidir?.

69. Terapötik düzey aralığı 12-25 mg/L, atılım oran sabitesi 0.045 saat^{-1} olan bir ilaçtan sırasıyla Cmax ve Cmin 20mg/L ve 14 mg/L elde etmek için dozlar arası süre ne kadar olmalıdır?

70. Bir ilaçtan yarı ömre eşit aralıklarla 70 kg hastaya 64 mg verilen ilacın elde edilen Abmax değerinden (Tablo XIV-2) ilacın Cmax, dozlar arası birikim (akümülyasyon) ve Abmin değerini hesaplayınız (Klirensi=4 L/saat, $Vd=5.77 L$).

Tablo XIV-2

Doz No.	Abmax (mg)	Abmin (mg)	Cmax arası birikim
1	64		
2	96		
3	112		
4	120		
5	124		
6	126		
7	127		
SS			
N	128		
N+1	128		

71. İlaçların plazma proteinlerine olan bağlanmalarında:

- Albümine bağlanma seçicidir.
- Böbrek yetmezliğinde düşük albümin düzeyinden dolayı bağlanma azalır.
- Romatoid artrit gibi hastalıklarda lidokain bağlanması artar.
- Dağılım hacmi etkilenmez
- Klirens etkilenir

72. Proteinler ile konjugasyon;

- Lipofilite ile koşuttur.
- Salisilat, konjüge olmayan bilirübini artırır.
- Sulfonamidler, konjüge olmayan bilirübini artırır.
- Konjüge olmayan bilirubin suda çözülmez fakat yağda çözülür.
- Konjüge bilirubin suda çözülür, vücuttan atılır ve toksik değildir.

73. Bireyin yaş faktörünün ilaçlara olan yanıt değişikliği üzerindeki etkisi nasıldır?

- Kalp debi azalışı,
- Düşük hepatik perfüzyonu,
- Yağ oranının azalışı,
- Proteine bağlanma artışı,
- Düşük renal fonksiyonu,
- Düşük kan pH'sı bilirubin konjugasyonunu azaltır.

74. Büyük kök ve progenitor hücreleri akut evrede arteriyel sisteme geçseler de i.v. verilişte akciğerde tutulurlar. (Doğru/ Yanlış).

75. Kadın hastaya 5 mg metoklopramid i.v. bolus olarak verildikten sonra aşağıdaki veriler elde edilmiştir (Tablo XIV-3). Semilogaritmik zaman-Cp ilişkisi çizerek aşağıdaki soruları yanıtlayınız:

Tablo XIV-3

saat	Cp (ng/mL)
0	0
0.5	50
1	47
2	40
3	33
4	28
5	23
6	20
8	14.5
10	10
12	7.2
14	5.3

- Zaman-Cp ilişkisini semilogaritmik olarak gösterip klirens kinetiğini nitelendiriniz.
- Atılma sabitesini (K_e), yarı ömrü, V_d ve klirensi hesaplayınız.

Emilim, dağılım ve Atılım

1. Ağızdan İbuprofen 200 mg alan hastanın mide sıvısında (pH=1.2) , ilaç konsantrasyonu 0.14 mg/cm³ olduğunda: ilaç permabilitesi ve akışını hesaplayınız. (mide duvar kalınlığı 2.8 mm, Gastrik mukoza kalınlığı 1030-1640 µm; partiyon katsayısı=2.48; $D_f=9.8 \times 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$).

2. Metadon tedavisi gören Eroin bağımlısına aşağıdaki özelliklere sahip transdermal bant preparat şekli uygulanmıştır: partiyon katsayısı $K_p= 10.5$; Latens=4.65 dak; Bant yüzey alanı 12.53 cm² ve membran kalınlığı 100 µm, metadon konsantrasyonu 6.25 mg. mL⁻¹.

a. Permabilite katsayısı kaçtır?

b. On iki saat içinde toplam salıverilen metadon miktarı (mg) ne kadardır?

3. Aşağıdakilerden hangisi klirens ünitesi olarak kabul edilir?:

a. mg/L/saat

b. mg/L

c. saat/mg/Kg

d. ml/saat

e. mg/kg

4. Total klirens;

a. Karaciğerden olan işlemdir

b. Metabolize olmayan ilaçlar için böbrekten olan işlemdir

c. Aditifdir. Karaciğer ve böbrekten olan işlemdir.

d. Solunum yolundan olan işlemdir

e. Yukarıdakiler ve diğer yollardan olan işlemlerin toplamıdır.

5. Klirensi saptamak için önce ilacın bir- iki- veya daha fazla kompartman modeline tabi olup olmadığı saptanmalıdır: (Doğru/ Yanlış).

6. Bir ilaçtan i.v. bolus şeklinde 12 mg verildikten sonra aşağıdaki veriler elde edilmiştir (Tablo XIV-4):

a. İlacın atılan miktar şekli ve hangi farmakokinetik dereceye tabi olduğunu,

b. klirens tutarını

c. vücutta ortalama kalma süresini bulunuz.

Tablo XIV-4

Zaman (saat)	Kalan tutar (mg)	Atılan tutar (mg)
0	12.0	
1	9.8	
2	7.9	
3	6.4	
4	5.2	
5	4.2	
6	3.4	
7	2.8	
8	2.2	

7. Klirensi = 6 L/saat ve $V_d=150 \text{ L}$ olan bir ilaçtan ($S=1$) 1.2 mg/L C_{ss} elde etmek için;

a. uygun infüzyon oranını ,

b. C_{ss} için gereken süreyi,

c. D_L hesaplayınız.

8. Terapötik düzey aralığı 12-25 mg/L ve klirens oran sabitesi 0.043 saat⁻¹ olan bir ilaçtan sırasıyla C_{max} ve C_{min} 20 ve 14 mg/L elde etmek için dozlar arası süre ne kadar olmalıdır?

9. Böbrek fonksiyonu normal olan ve serum kreatinin düzeyi 0.6 mg/dL bir kalp hastasında (yaş=70 yıl; kilo=72 kg) digoksin kan düzeyi olan 1.2 ng/mL değeri elde etmek için 223 ng/dk veya 0.32 mg/gün doz uygulanabilir. Eğer aynı yaş ve ağırlıkta olan başka bir kalp ve böbrek hastasında serum kreatinin düzeyi 2.5 mg/dl ise dozlama oranı ne kadar olmalıdır? (F=%70 ; Kanda proteine bağlanma oranı %40 ; total klirensi=130 mL/dk/70kg).

10. 75 kg ve 65 yaşında olan erkek böbrek hastasına (kreatinin klirensi 2,3 mg/100 ml) gentamisin i.v. verilşte maksimum ve en düşük ilaç düzeyi sırasıyla 6 mg/L ve 1 mg/L elde etmek için ne kadar gentamisin verilmelidir? (Vd= 0,28 L/kg, K_m= 0,02 ve K_b= 0,0028)

11. Sağlıklılarda gentamisin 480 mg 24 saat aralıklarla verildiyse kreatinin klirensi 10 mL/dak olan bir böbrek hastasında doz ve yükleme doz (D_L) ne kadar olmalıdır?
Atım Oran sabitesi: sağlıklı renal, k_N= 0,3 saat⁻¹ ; non-renal k_n= 0,015saat⁻¹. Böbrek hastasında k[^]=0,035 saat⁻¹.

12. İntravenöz teofilin (720 µg/dk./70kg) tedavisi gören akut bronşiyal astımı olan bir hastada C_{ss} = 15 µg/mL elde edilmiştir. Hekim tedaviyi ağız yolu ile sürdürmek zorunda kalmıştır. Bu durumda 2, 8 ve 24 saat aralıklarla aynı terapötik C_{ss}'yi korumak için oral dozu hesaplayınız (F=0,96, Kl = 48 mL/dk/70 kg).

13. Bir kalp hastasına İ.V. infüzyon şeklinde antiaritmik ilaç olarak lidokain 4 mg/dk. oranında verilirse C_{ss} ne olur? t_{1/2} = 1,5 saat, Vd = 130 L; Kl = 1L/dk.

14. Ritm bozukluğu ve i.v. flekainid (S=1) tedavisi gören 40 yaşında ve 70 kg ağırlığındaki hastada, hedef C_p olan, 500 ng/mL ilaç kan düzeyi elde etmektir (Kl: 6 mL/Kg/dak, Vd=5L/Kg, t_{1/2}=9,7 saat).
a. İnfüzyon oranı ne kadar olmalıdır? Yükleme dozu (D_L) gerektyse öneriniz nedir?
b. Hasta yetmiş yaşında olup 40 yaşındaki hastada uygulanan infüzyon oranı uygulandığında, flekainid k_n değeri 750 ng/mL bulduysa , bu hastada 500 ng/mL ilaç kan düzeyi sağlamak için uygun infüzyon oranı ve yükleme dozu ne olmalıdır?

15. Nöbet geçiren 55 yaşındaki bir hasta 2 yıl süre ile fenitoin günde 200 mg x iki defa alırken kan düzeyi 12-19 µg/mL olarak saptanmıştır. İki yıl sonra aynı hasta prostat kanseri, 15 kilo kaybı, nistagmus, ataksi ve kanında 18.7 µg/ml fenitoin ve 2,9 mg/dL albümin ile kliniğe getirilmiştir. İstenen, fenitoin toksisitesi nedenini ortaya koymak ve yeni bir doz sistemi önermektir. Bu verilere göre öneriniz nedir?

16. Tek doz donepezil (7 mg p.o.) alan 70 kg ağırlığındaki Alzheimer hastasında maksimum plazma yoğunluğu olan 3 ng/mL 4,3 saatte elde edilirse: Ka, Ke, biyoyararlanım, C_{pmax} ve C_{pmin} değerlerini hesaplayınız. Klirens 2,9 ml/dak/kg, Vd 14 l/kg, eliminasyon t_{1/2} 60 saat.

17. Asetil salisilat zayıf asidik bir ilaç olup (pKa= 3.4'tür) mide pH'sı 3,4 ve 1,4 olduğunda iyonizasyon değişikliğini gösteriniz.

18. Yetmiş kg ağırlığındaki erkek hastada, gentamisin i.m. verildikten bir saat sonra 8 mg/L C_p elde etmek için verilmesi gereken gentamisin dozu, C_{pmax} değeri ve bu değeri elde etmek için gereken süre ne kadar olmalıdır? (K_a=2,47 saat⁻¹, K = 0,30 saat⁻¹, VD = 0,25L/kg, F = 1).

19. Kreatinin klirensi 50 ml/dk olan bir erkek böbrek hastasında, 1 ng/mL kan düzeyi digoksin elde etmek için gereken sürdürme dozu p.o. tablet olarak ne kadar olmalıdır? (F = 0,75)

20. Böbrek fonksiyonu normal olan bir hastada gentamisin dozu 480 mg/gün. $K_n = 0,3$ saat-1, $K_{nr} = 0,015$ saat-1, $k = 0,035$ saat-1. $KIKr$ değeri 10 mL/dk olan bir hastada verilmesi gereken sürdürme ve yükleme dozları ne olmalıdır?

21. Kreatinin klirensi 0,50 mL/dk olan bir hastada, 1 ng/mL digoksin kan düzeyi elde etmek için verilmesi gereken dozu hesaplayınız?

22. Digoksin (biyoyararlanım= %60) tedavisi gören hasta (Kreatinin klirensi 30 mL/dak/70 kg) için digoksin dozu ne kadar olmalıdır?. Sağlıklı insanda kreatinin klirensi, $KIKr = 120$ mL/dakika; digoksin dozu 0,32 mg/gün/70 kg ve klirensi 130 mL/dk/70 kg, hedef $C_p = 1.2$ ng/mL.

23. Digoksinin (proteine bağlanma oranı %30; $V_d = 600$ L) doku ve plazmadaki serbest miktarı ile bağlı ve serbest tutarı ne kadar olur?

24. Bağırsakta emilimi konsantrasyon ile ilişkili ilaç için uygun kinetik parametre(ler):

- Sıfır derece kinetik
- Birinci derece kinetik
- İlaç yoğunluğu
- Çözelti hacmi
- Yüzey alanı

25. Renal tübüllerden olan pasif reabsorbsiyonun:

- Salıverilmesi lipofilite artışı ile hızlanır,
- İdrar akımından etkilenir,
- İlaç yüksek polaritesine bağlıdır,
- Yüksek dağılımdan etkilenir,
- Ürik aside bağlanma kapasitesine bağlıdır.

26. İlaç-plazma protein bağlanması için uygun olan parametre(ler):

- İlaçların çoğu plazma proteinlerine bağlanır.
- Kronik ağrıda Alf-1 asidik glikoprotein artar.
- Proteine bağlı fraksiyon böbrek yetmezliğinden etkilenmez,
- Albümine bağlanma seçici değildir.

27. Dağılım hacmini değiştirmeyendir:

- Cinsiyet
- Yaş
- Hastalık
- Kas yapısı
- Klirens

28. “Yeniden dağılım” ile ilaç etkisini sonlandırılan özelliktir:

- Uzun etki üresi
- Hidrofilite
- Yağ dokularında birikim
- Beyin’e yavaşça geçiş.

29. Böbrek klirensi:

- Böbrek hastalığından etkilenmez.
- Total nefron sayısı klirensi etkilemez.
- Renal kan akımı ile değişir.

30. İntrensik ilaç klirensini değiştiren etken(ler):

- Sigara
- Besin

- c. Yaş
- d. Kalıtsallık
- e. Hastalık

31. Hepatik klirensi etkileyen(ler)dir:

- a. Kan akımı
- b. Proteine bağlanma
- c. İlk geçiş

32. Kapasite-sınırlı eliminasyon kinetiği vardır:

- a. Aspirin
- b. Digoksin
- c. Digitoksin
- d. Fenitoin
- e. Teofilin
- f. Valproik asit

33. Renal klirensi değiştiren etken(ler):

- a. Taşıyıcı doygunluğu
- b. Plazma protein bağlanma miktarı
- c. Glomerül filtrasyonu
- d. Kan akımı
- e. Sağlıklı nefron sayısı

34. Glomerüler filtrasyonu(GFR) etkileyen(ler):

- a. Proteine bağlanma
- b. GFR
- c. Adenosin
- d. Prostaglandin
- e. Kan basıncı
- f. Yaş

35. Böbrekten yüksek oranda atılan ilacın özellik(ler)i:

- a. Polarite
- b. Lipofilisite
- c. Suda çözünürlük
- d. Peptid yapı
- e. Moleküler ağırlık
- f. Plazma ilaç yoğunluğu

36. Hepatik klirensin “kan akımına-dayalı” olduğunu saptar:

- a. Plazma protein yoğunluğu,
- b. Hepatik klirens yöresine sunulan ilaç yoğunluğu,
- c. Hepatosit sayısı,
- d. Taşıyıcı doygunluğu,
- e. İlacın hücre zarından olan geçişi.

37. Pulmoner ilk-geçiş yüksek olan lokal anesteziiktir:

- a. Bupivakain
- b. Mepivakain
- c. Prilokain
- d. Lidokain

38. En yüksek pulmoner ilk geçişli opioid:

- a. Morfin

- b. Metadon
- c. Meperidin

39. En fazla pulmoner ilk geçişi olan amindir:

- a. Epinefrin
- b. Dopamin
- c. Norepinefrin
- d. Histamin
- e. Serotonin
- f. İzoproterenol

40. En düşük pulmoner çıkarımı olanıdır:

- a. Tiopental
- b. Diazepam
- c. Propofol
- d. Propranolol

41. En fazla pulmoner ilk geçişli sentetik opioid ilaç:

- a. Fentanil
- b. Sufentanil
- c. Alfentanil
- d. Loperamid
- e. Buprenorfin

42. Pulmoner ilk geçişi değiştiren(ler)dir:

- a. Spontan soluk alma
- b. Kontrollü ventilasyon
- c. Apne
- d. pH
- e. İlaçlar

43. Karaciğer ıkarım(lar)ı zayıftır:

- a. Karbamazepin
- b. Digoksin
- c. Meperidin
- d. Klorpropamid
- e. Lidokain
- f. Propranolol

44. Karaciğer ıkarım(lar)ı yüksektir:

- a. İmipramin
- b. Amitriptilin
- c. Meperidin
- d. İzoniazid
- e. Morfin
- f. Verapamil
- g. Diltiazem

45. Biyoyararlanımı azaltan/değiştiren faktör(ler):

- a. Sindirici enzimler,
- b. Gastrik asid duyarlığı ,
- c. Bağırsak florası,
- d. İlaç preparatın şekli ,
- e. İlk geçiş .

46. Amiodaron tedavisi gören hastasına, hekimi varfarin tedavisi başlatmak istiyorsa, varfarini ne zaman verebilir?

Metabolizma

1. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin metabolizmasında Faz II, Faz I'den önce gerçekleşebilir?

- a. Mitomisin
- b. Ketokonazol
- c. İzoniazid
- d. Tamoksifen
- e. Morfin

2. Otuz yedi yaşında epileptik ve sekiz haftalık hamile olan hastaya valproat reçete edilmiştir. Nöbetlerin giderilmediğinden hekimi tedavi protokolüne karbamazepin eklemiş fakat hastanın sorunu daha da ağırlaşmıştır. Hamile olduğundan Tıbbi Farmakoloji Teratojenite ve ilaç etkileşimi ile ilgili konsültasyon istenilmiştir. Sorunun neden daha ağırlaştığı ve ne gibi bir ilaç etkileşimi beklenir?

3. Aşağıdakilerden hangisi UDP-glukoronil transferazı indükleyerek hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılabilir?

- a. Ibuprofen
- b. Polimiksin B
- c. Gentamisin
- d. Kloramfenikol
- e. Fenobarbitürat

4. Aşağıdakilerden hangisi greyfurt ile aktive olan ve bağırsakta apikal (luminal) taraftan ilaç Klirensını sağlayan taşıyıcı proteindir?:

- a. Tek nükleotid polimorfizmi
- b. nAChR
- c. P-glikoprotein
- d. CYP3A4
- e. CYP2B6

5. Aşağıdakilerden hangisi sistein ile konjügasyon sonucu oluşur?

- a. Hippürik asit
- b. Merkaptoürik asit
- c. Ürik asit
- d. Asetik asit
- e. Amino asit

6. Aşağıdakilerden hangisi konjügasyon için doğru değildir?,

- a. Karaciğerde bağımsız olarak gerçekleşebilir.
- b. Karaciğerde Faz 1 den sonra gerçekleşebilir.
- c. Konjüгатlar non polar bileşiklere dönüşür.
- d. Bileşikler non toksik hale gelir.
- e. Glutation ile konjügasyon'a girer.

7. Aşağıdaki enzimlerden hangisi glukoronidasyon yapar?

- a. UDP-redüktaz.
- b. UDP-Glukoronil transferaz.
- c. UDP-dehidrojenaz.
- d. Glukoronidaz.
- e. UDP-esteraz.

8. Aşağıdakilerden hangisi digoksin metabolizması için doğrudur:

- a. Digitoksin'e dönüşür
- b. Hidroliz
- c. Oksidasyon
- d. Redüksiyon
- e. Metilasyon

9. Aşağıdakilerden hangisi asetilasyon ile ilgilidir?

- a. Yavaş asetilleyicilerde izoniazid toksisitesi artar.
- b. Hızlı asetilleyicilerde izoniazid'in antitüberküloz etkisi artar.
- c. Yavaş asetilleyicilerde sülfonamidlerin toksisitesi azalır.
- d. Yavaş asetilleyicilerde prokainamid toksisitesi azalır.

10. Aşağıdaki metabolik yollardan hangisi karaciğer hastalığında hepatotoksisiteye yol açabilir?

- a. Oksidasyon
- b. Redüksiyon
- c. Deaminasyon
- d. Hidroliz
- e. Konjugasyon

11. Aşağıdakilerden hangisi lidokain gibi ilaçların metabolizması için geçerlidir?

- a. O-dealkilasyon
- b. Mikrozomal amidaz
- c. Esterifikasyon
- d. Aromatik sülfasyon
- e. S-oksidasyon

12. Aşağıdakilerden hangisi bazik katyon renal proksimal tübüllerden salıverilerek idrardan atılan ilaçtır?

- Penisilin
- Furosemid
- Prokainamid
- Metotreksat
- İndometasin

13. Aşağıdakilerden hangisinin metabolizması CYP1A2 indüksiyonundan etkilenmez?

- a. Asetaminofen
- b. Kafein
- c. Klozapin
- d. Estradiol
- e. İbuprofen

14. İlaç karma-oksidadın (p450) en fazla yerleşim yeri:

- a. Mitokondri
- b. Hücre zarı
- c. Golgi cisimleri
- d. Mikrozom
- e. Çekirdek

15. Glukoronidasyon ile konjüge olur:

- a. Morfin
- b. Epinefrin
- c. Dopamin
- d. Histamin

e. Serotonin

16. Faz II metabolizmada ilaç molekülüne eklenir:

- Sülfat
- Glukoronik asit
- Asetat
- Amino asit
- Glutation

17. Süksinilkolin gibi ilaçların metabolizması için doğrudur:

- Hidroliz
- Oksidasyon
- Redüksiyon
- İnhalasyon
- Difüzyon

18. Bilirubin konjügasyonu:

- Erişkinlerde bilirubin büyük oranda böbreklerde urobilinojen'e dönüşür.
- Bebeklerde bağırsak florası iyice gelişmediğinden konjüge bilirubin urobilinojen'e dönüşmez.
- Barbitüratlar enzim indükleyici etkileri ile bilirubin konjügasyonunu arttırlar.
- Beta glukoronidaz lizozomaldır.
- Glukoronil transferaz pürüzsüz endoplazmik retikulumde yerleşir.

19. Multiple karboksilesterazlar ester- ve amid-içeren ilaçları serbest asit ürünlerine dönüştürürler. Bu enzimler endoplazmik retikulumde bulunur (Doğru/yanlış).

20. Hidrofilik ilaçlar başlıca sistemik dolaşıma dağılırken, hidrofobikler çeşitli dokulara dağılır. (Doğru/yanlış).

İlaç dozunun bireyselleştirilmesi ve optimizasyonu

1. Pnömoni olan erkek bir hastaya 8 saat aralıklarla 100 mg gentamisin İ.V. olarak 30 dakika süre ile infüzyon şeklinde verildi:

Saat:

08:10 # 1. Doz : 100 mg/ 30 dak

15:50 # 2. Doz

23:55 # 3. Doz

22:45 CP 1 : 1.8 µg/ml, 01:15 CP 2: 5.1 µg/ml elde edilmiştir. Hedef C_{pmax} 8,0 µg/ml, ve C_{pmin} 1 µg/ml elde etmek için uygulanacak uygun prosedür açıklayınız.

2. Sekiz saat ara ile Gentamisin (80 mg) 30 dakika süreli infüzyon tedavisi gören 55 yaşında bir Kadın hastada, infüzyon bitiminden 30 dakika sonra C_{pmax} 5.2 µg/mL olarak bulunmuştur. Yedi saat infüzyon sonrası . C_{pmin} 1.7 µg/mL ise, gentamisin'in $t_{1/2}$ değeri nedir ve C_{pmax} 0.5µg/mL ne zaman elde edilir?.

3. Seksen (80) kg ağırlığında bir hasta haftada 3 kez, 240 dak süreli diyalize giriyorsa (total 720 dak) ve $Dİ = 1$ olarak elde edilirse, gentamisin K değerini hesaplayınız. ($V_d=0.6$ L/kg).

4. Bir hastaya lidokain 2 mg/gün oranında infüzyon şeklinde verildiğinde iyi bir yanıt elde edilmiştir fakat prematüre ventriküler kasılmalar görülmüştür. Durumu düzeltmek için gereken hedef C_p 4 µg/ml değerini elde etmek için yeni infüzyon oranı ne kadar olmalıdır?:

5. Sigara içmeyen Kadın bir hastaya 35 mg/saat, 12 saat sürekli teofilin ($t_{1/2} = 8$ st, $k = 0.087\text{st}^{-1}$) infüzyonu uygulandıktan sonra $CP = 16,2$ µg/mL. C_{ss} değeri nedir?

6. 70 kg ve vankomisin infüze (30 mg/kg/dak) edilen böbrek hastasında (Kreatinin klirensi: 1.4 mL/dakika/kg) vankomisin klirensi ve dozunu ayarlayınız. Serum kreatinin düzeyi 2.7 mg/dl. Sağlıklılarıdaki değişmemiş atılan sistemik ilaç fraksiyonu ($f_{e_{nl}}$)= %79; Vankomisin'in sağlıklı insanlardaki dozu: 2100 mg/70kg.

7. Yetmiş (70) kg, sigara içmeyen bir Kadın böbrek hastası, iki yıl süreyle diyaliz makinasındadır. Akut astım nöbetlerinin şiddetlenmesi üzerine i.v. teofilinin tedavisine başlanmıştır. Amaç C_{max} ve C_{min} olan 19 ve 11 mg/L teofilin elde etmek için gereken dozu hesaplayınız. (Teofilinin $V_{ss} = 0.5L/kg$ (35 L).

8. Yenidoğanlarda en uygun ilaç verilmiş yolu:

- Nazal
- Pulmoner
- Kas içi
- Rektal
- Dermal

9. Aşağıdakilerden hangisi yenidoğanda en güvenilir ilaçtır?

- Kloramfenikol
- Parasetamol
- Sisaprid
- Teofilin
- Varfarin

10. Aşağıdakilerden hangisi mikrozomal - Faz I metabolizma değildir?

- Aldehit oksidaz
- Karboksilesteraz
- Epoksid hidrolaz
- mPGES-1
- Asetil transferaz

11. Omeprazol tedavisi gören gastrik ülser hastalarından teofilin ve sertralin kinetiği omeprazol'dan nasıl etkilenir.

12. Böbrek yetmezliği olan (kreatinin kan düzeyi 6.8 mg/dL) akut influenza hastasına (70 kg) peramivir (600 mg/70 kg) i.v. infüze edildiğinde uygun doz ayarı nasıl yapılmalıdır?. Sağlıklılarıdaki değişmemiş atılan sistemik ilaç fraksiyonu ($f_{e_{nl}}$)= %90; klirens 0.4 mL/dakika/Kg.

13. Lidokainin terapötik C_p 3 µg/mL değerinin sağlanması için ve hızlı bir antiaritmik etki elde edilebilmesi için infüze edilmesi gereken yükleme dozunu hesaplayınız. ($V_d=0.5L/kg$; kl ; sağlıklı erkekler 15.6 mL/dak/kg. Kadınlarda ise 20.2 mL/dak/kg).

1. Abernethy DR, Flockhart DA. Molecular Basis of Cardiovascular Drug Metabolism: Implications for Predicting Clinically Important Drug Interactions. *Circulation* 2000;101:1749-1753.
2. Agarwal V, Kommaddi RP, Valli K, et al. Drug Metabolism in Human Brain: High Levels of Cytochrome P4503A43 in Brain and Metabolism of Anti-Anxiety Drug Alprazolam to Its Active Metabolite. *PLoS ONE* 2008; 3(6): e2337. doi:10.1371/journal.pone.0002337
3. Alison H. Thomson Introduction to Clinical Pharmacokinetics. *Paediatr Perinat Drug Therap* 2000; 4:3-11.
4. Ambudkar SV, In-Wha Kim, Zuben E. Sauna. The power of the pump: Mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1). *European journal of pharmaceutical sciences* 2006; 27:392–400.
5. Anders MW. Metabolism of drugs by the kidney. *Kidney Int* 1980; 18: 636-647.
6. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NHG. Acetaminophen Developmental Pharmacokinetics in Premature Neonates and Infants: A Pooled Population Analysis. *Anesthesiology* 2002; 96:1336–1345.
7. Androutsopoulos VP, Kanavouras K, Tsatsakis AM. Role of paraoxonase 1 (PON1) in organophosphate metabolism: Implications in neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256: 418–424.
8. Bai JPF. pGlu-L-DOPA-Pro: A tripeptide prodrug targeting the intestinal peptide transporter for absorption and tissue enzymes for conversion. *Pharm Res* 1995; 12:1101-1104.
9. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 70: 645-655.
10. Bailey DG, , George Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *CMAJ* 2013; 185: 309-316.
11. Bankir L, Bochud M, Maillard M, Bovet P, Gabriel A, Burnier M. Nighttime blood pressure and nocturnal dipping are associated with daytime urinary sodium excretion in African subjects. *Hypertension* 2008; 51:891-898.
12. Baranovich T, Wong SS, Armstrong J, Marjuki H, Webby RJ, Webster RG, et al. T-705 (favipiravir) induces lethal mutagenesis in influenza A H1N1 viruses in vitro. *J Virol* 2013; 87: 3741-51. [https://doi: 10.1128/JVI.02346-12](https://doi.org/10.1128/JVI.02346-12) PMID: 23325689
13. Bartlett JA, van der Voort Maarschalk K. Understanding the Oral Mucosal Absorption and Resulting Clinical Pharmacokinetics of Asenapine. *AAPS Pharm Sci Tech* 2012; 13:1110-1115.
14. Barri`re DA, Mallet C, Blomgren A, et al. Fatty Acid Amide Hydrolase-Dependent Generation of Antinociceptive Drug Metabolites Acting on TRPV1 in the Brain. *PlosOne* 2013; 8: e70690.
15. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. McGraw-Hill/ Appleton&Lange, 2001.
16. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. 2006. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. *CNS Drug Rev* 2006; 12:250-275.

17. Bhowmik D, Chiranjib, Chandira M, Jaykar B, Sampath KP. Recent advances in transdermal drug delivery system. *Int J Pharm Tech Res* 2010; 2: 68-77.
18. Bhowmik D, Kharel R, Jaiswal J, Chiranjib, Biswajit, Kumar KPS. Innovative approaches for nasal drug delivery system and its challenges and opportunities. *Annals Biol Res* 2010; 1: 21-26,
19. Bikle DD. Vitamin D Insufficiency/Deficiency in Gastrointestinal Disorders. *J Bone Min Res* 2007; 22: 50-54.
20. Bikle DD. Vitamin D Metabolism and Function in the Skin. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 80–89.
21. Birkett DJ. *Pharmacokinetics Made Easy*, 2nd ed., McGraw-Hill, Roseville, Australia, 2002.
22. Bjornsson TD. Nomogram for Drug Dosage Adjustment in Patients with Renal Failure. *Clinical Pharmacokinetics II*: 164- 170, 1986.
23. Boer F. Drug handling by the lungs. *Br J Anaes* 2003; 91: 50-60.
24. Boom M, Grefkens J, van Dorp E, et al. Opioid chronopharmacology: influence of timing of infusion on fentanyl's analgesic efficacy in healthy human volunteers. *J Pain Res* 2010; 3 183–190.
25. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Hameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. McGraw-Hill, 2001.
26. Brigs GG, Roger K, Freeman MD, Yaffe SJ, Freeman III. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Lippincott, Williams&Wilkins publishers, 2001.
27. Brody TM, Larner J, Minneman KP. *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*. 2nd ed. Mosby, 1994.
28. Bruguerolle B. Chronopharmacokinetic Aspects with Special Reference to Cardiovascular Drugs. In: *Temporal Variations of the Cardiovascular System*. Schmltdt/Engel/Bliimchen (Eds.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. pp 371-372. 1992
29. Buratti FM, D'Aniello A, Volpe MT, Meneguz A, Testai E.. Malathion bioactivation in the human liver: the contribution of different cytochrome p450 isoforms. *drug metabolism and disposition* 2005; 33:295–302.
30. Camargo SM, Vuille-dit-Bille RN, Mariotta L, Ramadan T, Huggel K, Singer D, Götze O, Verrey F. The molecular mechanism of intestinal levodopa absorption and its possible implications for the treatment of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 351:114-123.
31. Cella M, Knibbe C, Danhof M, Pasqua OD. What is the right dose for children? *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 597–603.
32. Chai X, Zeng S, Xie W. Nuclear receptors PXR and CAR: implications for drug metabolism regulation, pharmacogenomics and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9:253–66.
33. Chana LMS, Lowesa S, Hirst BH. The ABCs of drug transport in intestine and liver: efflux proteins limiting drug absorption and bioavailability. *Europ J Pharmaceutic Sci* 2004; 21: 25–51.
34. Charmandari E, Chrousos GP, Lambrou, et al. Peripheral CLOCK regulates target-tissue glucocorticoid receptor transcriptional activity in a circadian fashion in man. *PLoS One* 2011; 6:e25612. doi: 10.1371/journal.pone.0025612.

35. Chassard D, Bruguerolle B. Chronobiology and Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100:413–27
36. Che X, Fan XQ, Wang ZL. Mechanism of blood-retinal barrier breakdown induced by HIV-1 (Review). *Exp Therap Med* 2014; 7: 768-772.
37. Chen CH. Activation and detoxification enzymes. Functions and implications. Springer, NY. 2012. pp27-30.
38. Chen M, Zhou, SY Fabriaga E, Zhang PH, Zhou Q. Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of Food and Drug Analysis* 2018; 26: SS61-SS71.
39. Cheng X, Buckley D, Klaassen CD. Regulation of hepatic bile acid transporters Ntcp and Bsep expression. *Biochem Pharmacol* 2007; 74:1665-1676.
40. Cheng CY, Mruk DD. Regulation of spermiogenesis, spermiation and blood–testis barrier dynamics: novel insights from studies on Eps8 and Arp3. *Biochem J* 2011; 435: 553–562.
41. Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003; 6:33-66.
42. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016; 96:365-408.
43. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *BoneKEy Reports* 3, Article number: 2014;496. doi:10.1038/bonekey.2013.230.
44. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. *Goth's Medical Pharmacology*. 13th ed. Mosby, 1992.
45. Cole SP, Sparks KE, Fraser K, et al. Pharmacological characterization of multidrug resistant MRP transfected human tumor cells. *Cancer Res* 1994; 54:5902- 5910.
46. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pastil TD, Bondzic AM, Vasi VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11: 315-335.
47. Commandeur JN, Stijntjes GJ, Vermeulen NP. Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of glutathione S-conjugates. Role in bioactivation and detoxication mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 271–330.
48. Conrad S, Viertelhaus A, Orzechowski A, Hoogstraate J, Gjellan K, Schrenk D, Kauffmann H-M. Sequencing and tissue distribution of the canine MRP2 gene compared with MRP1 and MDR1. *Toxicology* 2001; 156: 81–91.
49. Curry SH. *Clinical pharmacokinetics: The MCQ approach*. The Telford Press. NJ, 1987.
50. Cygalova LH, Hofman J, Ceckova M, Staud F. Transplacental pharmacokinetics of glyburide, rhodamine 123, and BODIPY FL prazosin: effect of drug efflux transporters and lipid solubility. *Pharmacol Exp Ther* 2009; 331:1118-1125.
51. Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: New Insights and Therapeutic Implications. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: doi:10.1146/annurev-pharmtox-011613-135923.

52. Daniëlle ME, van Assema I DME, Lubberink MM, Rizzu PP, van Swieten JC, Schuit RC, Eriksson J, Scheltens P, Koepf M, Lammertsma AA, van Berckel BNM. Blood–brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Research* 2012; 2:57. doi:10.1186/2191-219X-2-57.
53. Dazert P, Meissner K, Vogelgesang S, et al. Expression and localization of the multidrug resistance protein 5 (MRP5/ABCC5), a cellular export pump for cyclic nucleotides, in human heart. *Am J Pathol* 2003; 163:1567-1577.
54. Denison MS, Nagy SR. Activation of the aryl hydrocarbon receptor by structurally diverse exogenous and endogenous chemicals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 309–334.
55. Desesso JM, Jacobson CF. Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 209-228.
56. Devine B. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8:650-655.
57. Dimanche-Boitrel MT, Garrido C, Chauffert B. Kinetic resistance to anticancer agents. *Cytotechnology* 1993; 12:347–356.
58. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. McGraw- Hill /Appleton&Lange, 2002.
59. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, et al. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46:1239-1242.
60. Dresser GK, Bailey DG. The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions. *Europ J Clin Invest* 2003; 33:10–16.
61. Duane WC, Levitt DG, Mueller SM, Behrens JC. Regulation of bile acid synthesis in man. Presence of a diurnal rhythm. *J Clin Invest* 1983; 72:1930–1936.
62. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arter Thromb Vasc Biol* 2001; 21:473-480.
63. El-Kattan A, Varma M. Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability. In: *Topics on Drug Metabolism*, James Paxton (Ed.), Tech, Rijeka, Croatia, 2012.
64. Ezzeldin E, Asiri YA, Iqbal M. Effects of Green Tea Extracts on the Pharmacokinetics of Quetiapine in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 615-285.
65. Fassett JT, Hamilton RT, Nilsen-Hamilton M. Mrp4, A New Mitogen-Regulated Protein/Proliferin Gene; Unique in this Gene Family for its Expression in the Adult Mouse Tail and Ear . *Endocrinology* 2000; 141:1863-1871.
66. Feeney KA, Hansen LL, Putker M, et al. Daily magnesium fluxes regulate cellular timekeeping and energy balance. *Nature* 2016; 532: 375–379.
67. Fernandez E, Perez R , Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* 2011; 3: 53-72.

- 68.Ferreira AJ, Santos RAS. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 499-507.
- 69.Fischer UM, Harting MT, Jimenez F, et al., Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev* 2009; 18:683-692.
- 70.Ford MD, Delany KA , Ling LJ, Erickson T. *Clinical Toxicology*. WB Saunders, 2001.
- 71.Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents?. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19:333-339.
- 72.Fromm MF, Kim RB. *Drug transporter*. Springer, NY, 2004.
- 73.Gabrielsson J, Weiner D. *Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis. Concepts and applications*. 3rd ed. Kristianstands Boktryckeri, AB Sweden , 2000.
- 74.Gälman C, Angelin B, Rudling M. Bile acid synthesis in humans has a rapid diurnal variation that is asynchronous with cholesterol synthesis. *Gastroenterol* 2005; 129:1445–1453.
- 75.Ganapathy V., Prasad PD, Ganapathy ME, Leibach FH. Placental Transporters Relevant to Drug Distribution across the Maternal-Fetal Interface. *J Pharmacol Exp Therap* 2000; 294: 413-420.
- 76.Garrison MW, Kode-Kimble MA, John R, White JR. *Basic clinical pharmacokinetic handbook*. 3rd ed. Applied therapeutics, 1998.
- 77.George CF. Drug metabolism by the gastrointestinal mucosa. *Clin Pharmacokinet* 1981; 6:259-274.
- 78.Gillies H, Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. *A textbook of clinical pharmacology*. 2nd ed. Edward-Arnold, London, 1986.
- 79.Goncalves A, Margier M, Roi S, et al.. Intestinal Scavenger Receptors Are Involved in Vitamin K1 Absorption. *J Biol Chem* 2014; 289:30743–30752.
- 80.Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. Cyp2E1. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:1–8
- 81.Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SPC, Deeley RG. Overexpression of multidrug resistance associated protein (MRP) increases resistance to natural product drugs. *Cancer Res* 1994; 54: 357- 361.
- 82.Grant CE, Valdimarsson G,. Hipfner DR, Almquist KC, Cole SPC, Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases . *Mol Interv* 2003; 3:194 – 204.
- 83.Grassin-Delye S, Buenestado A, Naline E, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration Focus on opioids. *Pharmacol Therap* 2012; 134:366–379.
- 84.Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003; 3:194–204.
- 85.Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear factors. *Pharmacol Rev* 2003; 55:649–673.
- 86.Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. McGraw-Hill-New York, 2001.

- 87.Harrison EH. Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821:70–77.
- 88.Hawkins RA, O'Kane RL, Simpson IA, Viña JR. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids. *J Nutr* 2006; 136: 218S-226S.
- 89.Hecquet B, Meynadier J, Bonnetterre J, Adenis L, Demaille A. Time dependency in plasmatic protein binding of cisplatin. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:79–83.
- 90.Heikkinen AT. Interplay of Passive and Active Drug Disposition in in vitro Models of Drug Absorption and Distribution. *Dissertations in Health Sciences Publications of the University of Eastern Finland*, 2010.
- 91.Helander HF, Fandriks L. Surface area of the digestive tract-revised. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49:681-689.
- 92.Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3:13-37.
- 93.Herfindal ET, Hart LL, Gourley DR. *Clinical pharmacy and therapeutics*. 5th ed. Lippincott, Williams&Wilkins-Baltimore, 1992.
- 94.Heshmati HM, Riggs BL, Burritt MF, Mcalister CA, Wollan PC, Khosla S. Effects of the Circadian Variation in Serum Cortisol on Markers of Bone Turnover and Calcium Homeostasis in Normal Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:751-756.
- 95.Higgins CF, Linton KJ. 2004. The ATP switch model for ABC transporters. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11:918–926.
- 96.Hinz M, Stein A, Uncini T. Amino acid management of Parkinson's disease: a case study. *Int J Gen Med* 2011; 4:165–174.
- 97.Huang P, Ceccatelli S, Rannug A. A study on diurnal mRNA expression of CYP1A1, AHR, ARNT, and PER2 in rat pituitary and liver. *Environ Toxicol Pharmacol* 2002; 11:119-126.
- 98.Huen K, Harley K, Brooks J, et al. Developmental changes in PON1 enzyme activity in young children and effects of PON1 polymorphisms. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1632–1638. doi:10.1289/ehp.0900870.
- 99.Hussain A, Ahsan F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J Control Release* 2005; 103: 301–313.
- 100.Huttunen KM, Raunio H, Rautio J. Prodrugs--from serendipity to rational design. *Pharmacol Rev* 2011; 63:750-771.
- 101.Imai T, Yoshigae Y, Hosokawa M, Chiba K, Otagiri M. Evidence for the involvement of a pulmonary first-pass effect via carboxylesterase in the disposition of a propranolol ester derivative after intravenous administration. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307:1234-1242.
- 102.Imig JD. Epoxyeicosatrienoic Acids, Hypertension, and Kidney Injury. *Hypertension* 2015; 65: 476–482.
- 103.Jeyaraj D, Haldar SM, Wan X, et al. Circadian rhythms govern cardiac repolarization and arrhythmogenesis. *Nature* 2012; 483:96–99.

104. Johnston ST; Ahringer J. Cell Polarity in Eggs and Epithelia: Parallels and Diversity. *Cell* 2010; 141: 757–774.
105. Jong G. Pediatric Development: Physiology. Enzymes, Drug Metabolism, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Chapter 2. Bar-Shalom D, Rose, K (eds.), *Pediatric Formulations: A Roadmap*, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences 2014; 11. DOI 10.1007/978-1-4899-8011-3-26.
106. Julia Winkler J, Guenther Hochhaus G, Hartmut Derendorf H. How the Lung Handles Drugs- Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356–363.
107. Jurevics H, Hostettler J, Barrett C, Morell P, Toews AD. Diurnal and dietary-induced changes in cholesterol synthesis correlate with levels of mRNA for HMG-CoA reductase. *J Lipid Res* 2000; 41:1048-1054.
108. Kamali F, Fry JR, Bell GD. Temporal variations in paracetamol absorption and metabolism in man. *Xenobiotica* 1987; 17:635-641.
109. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. McGraw Hill/ Appleton&Lange. 8th ed. Stanford, 2001.
110. Keen M. *Receptor binding technique*. 1st ed. Humana Press, 1999.
111. Kelly O, Wei G. Membrane organization and dynamics in Cell Polarity. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* 2009; 1. a001321. doi:10.1101/cshperspect.a001321.
112. Kian J, Imam SZ. Medicinal importance of grapefruit juice and its interaction with various drugs. *Nutr J* 2007; 6: 33. doi:10.1186/1475-2891-6-33.
113. Kis E, Ioja E, Rajnai Z, et al. BSEP inhibition - In vitro screens to assess cholestatic potential of drugs. *Toxicol in Vitro* 2012; 26:1294-1299.
114. Kiyohara C, Nakanishi Y, Inutsuka S, Takayama K, Hara N, Motohiro A, Tanaka K, Kono S, Hirohata T. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 1998; 8:315-323.
115. Knights KM, Rowland A, Miners JO. Renal drug metabolism in humans: the potential for drug–endobiotic interactions involving cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT). *Br J Clin Pharmacol* 2013 ;76: 587–602.
116. Knop J, Misaka S, Singer K, et al. Inhibitory Effects of Green Tea and (–)-Epigallocatechin Gallate on Transport by OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K and P-Glycoprotein. *PLoS One*. 2015; 10. e0139370. doi:10.1371/journal.pone.0139370.
117. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guqlielmo BJ. *Applied therapeutics handbook*. 7th ed. Lippincott, William&Wilkins publishers, 2003.
118. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, Rettie AE, Hines RN. Human Hepatic Flavin-Containing Monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) Developmental Expression. *Pediatr Res* 2002; 51: 236–243.
119. Kratochwil NA, Huber W, Müller F, Kansy M. Predicting plasma protein binding of drugs: a new approach. *Biochem Pharmacol* 2002; 64:1355-1374.

120. Kubo Y, Tsuchiyama A, Shimizu Y, Akanuma S, Hosoya K. Involvement of Carrier-Mediated Transport in the Retinal Uptake of Clonidine at the Inner Blood–Retinal Barrier. *Mol Pharmaceutics* 2014; 11:3747–3753.
121. Kugler P. *On Angiotensin-Degrading Aminopeptidases in the Rat Kidney*. Springer-Verlag, Berlin, 1982.
122. Kuo I, Akpa BS. Validity of the Lipid Sink as a Mechanism for the Reversal of Local Anesthetic Systemic Toxicity. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model Study. *Anesthesiology* 2013; 118:1350-1361.
123. Kwon Y. *Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists*. 1st ed. Plenum pub. Corp, 2001.
124. Lacarelle B, Rahmani R, de Sousa G, Durand A, Placidi M, Cano JP. Metabolism of digoxin, digoxigenin digitoxosides and digoxigenin in human hepatocytes and liver microsomes. *Fund Clin Pharmacol* 1991; 5:567-582.
125. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: mechanisms, pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101:491-500.
126. Larochelle P. Circadian Variation in Blood Pressure: Dipper or Nondipper. *J Clin Hyperten* 2002; 4:3-8.
127. Lathera J, Keep R, Betz LA, Goldstein GW. Blood—Brain Barrier. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Eds: George J Siegel, Lippincott-Raven; Philadelphia, 1999.
128. Laurence DR, Bennet PN, Brown MJ. *Clinical Pharmacology*. 8th ed. Churchill-Livingstone-NY, 1997.
129. Levine RR. *Pharmacology: Drug Actions and Reactions*, 6th ed. New York, Parthenon, 2000.
130. Li RC, Zhu ZY. The integration of four major determinants of antibiotic action: bactericidal activity, postantibiotic effect, susceptibility, and pharmacokinetics. *J Chemother* 2002; 14:579-583.
131. Linlin Su L, Dolores D Mruk, Cheng CY. Drug transporters, the blood–testis barrier, and spermatogenesis. *J Endocrinol* 2011; 208:207–223.
132. Litonius E, Tarkkila P, Neuvonen PJ, Rosenberg PH. Effect of intravenous lipid emulsion on bupivacaine plasma concentration in humans. *Anaesthesia* 2012; 67:600–605.
133. Lokajová J, Holopainen JM, Wiedme SK. Comparison of lipid sinks in sequestering common intoxicating drugs. *J Sep Sci* 2012; 35:3106–3112.
134. Lonnerdal B. Calcium and iron absorption--mechanisms and public health relevance. *Int J Vitam Nutr Res* 2010; 80:293-299.
135. Lotti M, Moretto A. Promotion of organophosphate induced delayed polyneuropathy by certain esterase inhibitors. *Chem Biol Interact* 1999; 119-120: 519-524.
136. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19:262–276.

137. Lulmann H, Ziegler A, Mohr K, Bieger D. Color atlas of pharmacology. 5th ed. Thieme Medical Pub. NY, 1992.
138. Lund TM, Torsvik H, Falch D, Christophersen B, Skardal R, Gullestad L. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:784-785.
139. Maintz L, Novak N. Histamine and histamine intolerance. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1185-1196.
140. Mark R. Prausnitz, Robert Langer. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008; 26:1261–1268.
141. Marsillach J, Mackness B, Mackness M, et al. Immunohistochemical analysis of paraoxonases-1, 2, and 3 expression in normal mouse tissues. *Free Radic Biol Med* 2008; 45:146–157.
142. Matheson PJ, Wilson MA, Garrison RN. Regulation of Intestinal Blood Flow. *J Surg Res* 2000; 93:182–196.
143. Matsunaga N, Nakamura N, Yoneda N, et al. Influence of Feeding Schedule on 24-h Rhythm of Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311:594–600.
144. Maugeri A, Klevering BJ, Rohrschneider K, Blankenagel A, Brunner HG, Deutman AF, Hoyng CB, Cremers FPM. Mutations in the *ABCA4* (*ABCR*) Gene Are the Major Cause of Autosomal Recessive Cone-Rod Dystrophy. *Am J Hum Genet* 2000; 67:960–966.
145. Maurya KK, Semwal BC, Singh Neelam, Vivek srivastava. Chronopharmacology: a tool for therapy of diseases. *Int Res J Pharmacy* 2012; 3:128-132.
146. McDonagh EM, Wassenaar C, David SP. et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P-450, family 2, subfamily A, polypeptide 6. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22:695-708.
147. McLeod G, McCartney C, Wildsmith T. Principles and Practice of Regional Anaesthesia. 4th ed. Oxford University Press, 2013.
148. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, et al., Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006; 44:62-74.
149. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. Influence of anatomy and head position on intranasal drug deposition. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:827–832.
150. Michaels AS, Chandrasekaran S K, Shaw JE. Drug permeation through human skin: Theory and in vitro experimental measurement. *Am Inst Chem Eng* 1975; 21:985-996.
151. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins* 2010; 2:2490-2518.
152. Mitamura R, Yano K, Suzuki N, Ito Y, Makita Y, Okuno A. Diurnal Rhythms of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, Testosterone, and Estradiol Secretion before the Onset of Female Puberty in Short Children. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1074–1080.
153. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4:74–82.
154. Mormont MC, Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003; 97:155-169.

155. Muramatsu S, Shiraishi S, Miyano K, Sudo Y, Toda A, Mogi M. Metabolism of AM404 From Acetaminophen at Human Therapeutic Dosages in the Rat Brain. *Anesth Pain Med* 2016; 6: e32873. doi: 10.5812/aapm.32873.
156. Musiek ES, FitzGerald GA. Molecular Clocks in Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 217: 243–260.
157. Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 858–883
158. Nave R, McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. *J Asthma Allergy* 2008; 1: 11–18.
159. Nelson DL, Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. *Lehninger principles of Biochemistry*. 3rd ed. Worth publishing, Duffield, UK, 2000.
160. Ng CJ, Wadleigh DJ, Gangopadhyay A, et al. Paraoxonase-2 is a ubiquitously expressed protein with antioxidant properties and is capable of preventing cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Biol Chem* 2001; 276: 44444–44449.
161. Nies AT, Spring H, Thon WF, Keppler D, Jedlitschky G. Immunolocalization of multidrug resistance protein 5 (ABCC5) in human genitourinary system. *J Urol* 2002; 167:2271–2275.
162. Notari RE. *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics: an introduction*. Marcel Dekker, NY, 1986
163. Olivier JC. Drug transport to brain with targeted nanoparticles. *NeuroRx* 2005; 2:108-119.
164. Olsson B, Bondesson E, Borgström L, Edsbäcker S, Eirefelt S, Ekelund k. Pulmonary Drug Metabolism, Clearance, and Absorption. chapter 2. In: *Controlled pulmonary drug delivery*. Smyth HDC, Hickey AJ (Eds), Springer, NY, 2011.
165. Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *BUMC Proceedings* 2000; 13:421-423.
166. Ortiz DF, Li S, Iyer R, Zhang X, Novikoff P, Arias IM. MRP3, a new ATP-binding cassette protein localized to the canalicular domain of the hepatocyte. *Am J Physiol* 1999; 276:1493-1500.
167. Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary Metabolites of Organophosphate and Pyrethroid Pesticides and Behavioral Problems in Canadian Children. *Environ Health Perspect* 2013; 121:1378-1384.
168. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker MJA, Hoffman BB. *Integrated Pharmacology*. 2nd ed. Mosby-NY, 2002.
169. Pardridge WM. The blood–brain barrier: Bottleneck in brain drug development. *Neurotherapeutics* 2005; 2:3-14.
170. Pardridge WM. Blood brain barrier drug targeting: The future of brain drug development. *Mol Interv* 2003; 3:90-105.
171. Parker RB, Yates CR, Soberman JE, Laizure SC. Effects of grapefruit juice on intestinal P-glycoprotein: evaluation using digoxin in humans. *Pharmacotherapy* 2003; 23:979-987.

172. Paschos GK, Baggs JE, Hogenesch JB, FitzGerald GA. The Role of Clock Genes in Pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50:187–214.
173. Passali D, Cappello C, Passali GC, Cingi C, Sarafoleanu C, Bellussi LM. Nasal Muco-ciliary transport time alteration: efficacy of 18 B Glycyrrhetic acid. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 29.
174. Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv* 2010; 1:109–131.
175. Peck T, Hill S, Williams M. Drug passage across the cell membrane. *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*, 3rd ed. Cambridge University Pres. pp 1-10.
176. Pendergrass PB, Belovicz MW, Reeves CA. Surface area of the human vagina as measured from vinyl polysiloxane casts. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:110-113.
177. Philip AK, Philip B. Colon Targeted Drug Delivery Systems: A Review on Primary and Novel Approaches. *Oman Med J* 2010; 25:79-87.
178. Pires A, Fortuna A, Alves G, Falcão A. Intranasal Drug Delivery: How, Why and What for? *J Pharm Pharmaceut Sci* 2009; 12:288–311.
179. Pollegioni L, Piubelli L, Sacchi S, Pilone MS, Molla G. Physiological functions of D-amino acid oxidases: from yeast to humans. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1373–1394.
180. Pombrio JM, Giangreco A, Li L, et al. Mercapturic Acids (N-Acetylcysteine S-Conjugates) as Endogenous Substrates for the Renal Organic Anion Transporter-1. *Mol Pharmacol* 2001; 60:1091-1099.
181. Prow TW, Grice JE, Lin LL, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2011; 63: 470-491.
182. Pryde DC, Dalvie D, Hu Q, Jones P, Obach RS, Tran TD (Dec 2010). Aldehyde oxidase: an enzyme of emerging importance in drug discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010; 53: 8441–8460.
183. Ramgopal S, Thome-Souza S. Chronopharmacology of Anti-Convulsive Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:339. doi: 10.1007/s11910-013-0339-2.
184. Rasmussen BB, Brøsen K. Determination of urinary metabolites of caffeine for the assessment of cytochrome P4501A2, xanthine oxidase, and N-acetyltransferase activity in humans. *Ther Drug Monit* 1996; 18:254-262.
185. Rescigno A. Foundations of pharmacokinetics. *Pharmacological Research*, 2000; 42:527-538.
186. Roberts JK, Moore CD, Ward RM, Yost GS, Reilly CA. Metabolism of Beclomethasone Dipropionate by Cytochrome P450 3A Enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 345:308–316.
187. Rodman JS. Prophylaxis of uric acid stones with alternate day doses of alkaline potassium salts. *J Urol* 1991; 145:97.
188. Rosenbaum S.E. Basic Pharmacokinetics and pharmacodynamics: an integrated textbook and computer simulations. Wiley, Singapor, 2011.
189. Rothnie A, Conseil GI, Lau AYT, Deeley RG, Cole. SPC. Mechanistic Differences between GSH

- transport by multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) and GSH modulation of MRP1-mediated transport. *Mol Pharmacol* 2008; 74:1630-1640.
190. Rowland M, Tozer T, Rowland R. *Clinical pharmacokinetics: concepts and application*. 3rd ed. LWW, Baltimore, 1995.
191. Said HM. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and Disease. *Biochem J* 2011; 437: 357–372.
192. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, et al. Circadian Clock, Cancer, and Chemotherapy. *Biochemistry* 2015; 54: 110–123.
193. Sarubbi FA, Hull JW. Gentamicin serum concentrations: pharmacokinetic predictions. *Ann Intern Med* 1976; 85:183-189.
194. Sato Y, Kobayashi E, Hakamata Y, et. al. Chrono-pharmacological studies of ketamine in normal and NMDA ϵ 1 receptor knockout mice. *British J Anaest* 2004; 92: 859–864.
195. Satoh T, Fujisawa H, Nakamura A, Takahashi N, Watanabe K. Inhibitory Effects of Eight Green Tea Catechins on Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and 3A4 Activities. *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19:188-197.
196. Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21:362-369.
197. *Scientific tables*. 7th ed. Geigy-Switzerland, 1970.
198. Sharma CV, Mehta V. Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anesthesia, Critical Care and Pain* 2014; 14:153-158.
199. Sharom FJ. ABC multidrug transporters: Structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* 2008; 9:105-127.
200. Sharp P, Sraj SK. Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *Gastrentrol* 2007; 13: 2716-2724.
201. Simionescu, M. Lung endothelium: Structure-function correlates. In: *The Lung: Scientific foundations*, Crystal, R. G., and West, J. B., eds. (New York, Raven Press, Ltd.). 1991, pp. 301-312.
202. Singh I, Morris AP. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *Int J Pharm Invest* 2011; 1:4-9.
203. Smith CM, Reynard AM. *Textbook of Pharmacology*. WB Saunders-Philadelphia, 1992.
204. Smith DA, van de Waterbeemd H, Walker DK, Mannhold R, Kubinyi H, Timmerman H. *Pharmacokinetics and metabolism in drug design*. Wiley-VCH, NY, 2001.
205. Sogorb MA, Vilanova E. Enzymes involved in the detoxification of organophosphorus, carbamate and pyrethroid insecticides through hydrolysis. *Toxicol Lett* 2002; 28:215-228.
206. Staud F, Cerveny L, Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target* 2012; 20: 736–763.

207. Steele TH. Renal excretion of uric acid. *Arthritis and Rheumatism*, Vol. 18, No. 6 (November-December 1975), Supplement.
208. Stephen HC, Whelpton R. *Manual of laboratory pharmacokinetics: experiments in biopharmaceutics, biochemical pharmacology and pharmacokinetics with a consideration of Relevant Instrumental and Chromatographic Techniques*. John Wiley&Sons, NJ, 1983.
209. Stoklosa MJ, Ansel HC. *Pharmaceutical calculations*. Mass publishing. 10th ed. Giza-Egypt. 1996.
210. Straub RH, Cutolo M. Circadian Rhythms in Rheumatoid Arthritis. Implications for Pathophysiology and Therapeutic Management. *Arthritis Rheum* 2007; 56:399–408.
211. Szachowicz-Petelska B, Figaszewski Z, Lewandowski W. Mechanisms of transport across cell membranes of complexes contained in antitumour drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 2001; 222:169–182.
212. Tachikawa M, Hosoya K, Smith SB, Martin PM, Ganapathy V. Transport of drugs across the inner and outer blood-retinal barriers: Relevance of transporters in the retinal blood vessel endothelium and the retinal pigment epithelium. *Advances in Ocular Drug Delivery* 2012; 1:31. ISBN: 978-81-308-0490-3.
213. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal Pharmacology: Extensive Interindividual Variability Despite Limited Size. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011; 16:170–184.
214. Testa B, Waterbeemd van de H, Folkers G, Guy R. *Pharmacokinetic optimization in drug research*. John Wiley&Sons, NJ, 2002.
215. The International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 3: 215–236.
216. Thorn CF, Aklillu E, McDonagh E M, Klein T E, Altman RB. Caffeine pathway, pharmacokinetics. *PharmGKB* 2011.
217. Thorn HA. First pass intestinal metabolism of drugs: Experience from in vitro, in vivo and simulation studies. *Acta Universitatis Upsaliensis*. Uppsala, 2012.
218. Toutou E, Barry BW. *Enhancement in drug delivery*. CRC Press, NY, 2011.
219. Toutam PL, Bousquet-Me' Lou A. Plasma terminal half-life. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2004; 27: 427–39.
220. Transport by Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1/ABCC1) and GSH Modulation of MRP1-Mediated Transport. *Mol Pharmacol* 2008; 74:1630–1640.
221. Trist DG, Humphrey PPA, Leff P, Shankley NP. Receptor classification: the integration of operational, structural, and transductional information. *Annals of New York Academy of Science*-New York, 1999.
222. Tronde A. Pulmonary drug absorption. *Acta Universitatis Upsaliensis*, Uppsala, 2002.
223. Vähäkangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental Barrier. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 665–678.

224. van Eijl S, Zhu Z, Cupitt J, et al. Elucidation of Xenobiotic Metabolism Pathways in Human Skin and Human Skin Models by proteomic Profiling. *Plos One* 2012; 7; e41721. doi: 10.1371/journal.pone.0041721.
225. van Hoogdalem E, de Boer AG, Breimer DD. Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet* 1991; 21:11-26.
226. Vasiliou V, Pappa A, Estey T. Role of Human Aldehyde Dehydrogenases in Endobiotic and Xenobiotic Metabolism. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 279–299.
227. Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: Drug metabolism and nonrenal clearance in acute kidney injury. *Critical Care* 2008; 12:235. DOI: 10.1186/cc7093.
228. Vittecoq D, Dumitrescu L, Beaufile H, Deray G. Fanconi syndrome associated with cidofovir therapy. *Antimicrob. Agents Chemother* 1997; 41:1846.
229. Walter K, Kunz H. Binding of drugs to human skin: Influencing factors and the role of tissue lipids. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40: 689-693.
230. Wang CL, Fan YB, Lu HH, Tsai TH, Tsai MC, Wang HP. Evidence of D-phenylglycine as delivering tool for improving L-dopa absorption. *J Biomed Sci* 2010; 17:71. doi: 10.1186/1423-0127-17-71.
231. Wang H, Tompkins LM. CYP2B6: New Insights into a Historically Overlooked Cytochrome P450 Isozyme. *Curr Drug Metab* 2008; 9: 598–610.
232. Wang Z, Man M-Q, Li T, Elias PM, Mauro TM. Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging* 2020; 12: 5550-5565.
233. Washington N, Washington C, Wilson CG. *Physiological pharmaceuticals: Barriers to drug absorption*. 2nd ed. Taylor & Francis, NY, 2001.
234. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7:223-245.
235. Weiss HM, Fresneau M, Moenius T, Stuetz A, Billich A. Binding of Pimecrolimus and Tacrolimus to Skin and Plasma Proteins: Implications for Systemic Exposure after Topical Application. *Drug Metab Dispos* 2008; 36:1812–1818.
236. Weiss J, Theile D, Ketabi-Kiyanvash N, Lindenmaier H, Haefeli WE. Inhibition of MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, and MRP3/ABCC3 by nucleoside, nucleotide, and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 340–344.
237. Whitcomb DG, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA* 1994; 272:1845-1850.
238. WHO R&D Blueprint – Ad-hoc Expert Consultation on clinical trials for Ebola Therapeutics (<https://www.who.int/ebola/drc-2018/treatments-approved-for-compassionate-use-update/en/>).
239. Williams JA, Cook J, Hurst SI. A significant drug-metabolizing role for CYP3A5?. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1526-1530.
240. Winter ME. *Basic clinical pharmacokinetic handbook*. 5th ed. LWW, Baltimore, 2010.

- Gibaldi M. Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. 3rd ed. Lea-Febiger, Philadelphia, 1984.
241. Wulff K. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 308–316.
242. Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Transporters for the Intestinal Absorption of Cholesterol, Vitamin E, and Vitamin K. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 347-359.
243. Yogita G-P, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, Altman RB, Klein TE. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics* 2013; 23: 236–241.
244. Ziegler TR, Blanco RA, Carlson BA, et al. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1016–1023.
245. Zuber AM, Centeno G, Pradervand S, et al. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function. *PNAS* 2009; 106:16523–16528.
246. Yang AH, Huang W. Retinal vein occlusion induced by a MEK inhibitor–Impact of oxidative stress on the blood-retinal barrier. In: *Oxidative stress and diseases*, Lushchak V (ed). InTech, Rijeka, Croatia, 2012.
247. Yu SY. Applied pharmaceutics and pharmacokinetics. 4th ed. McGraw-Hill/Appleton&Lange, NY, 1999.
248. Zanger UM, Klein K. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Front Genet* 2013; 4: 24.
249. Zeng H, Chen ZS, Belinsky MG, Rea PA, Kruh GD. Transport of Methotrexate (MTX) and Folates by Multidrug Resistance Protein (MRP) 3 and MRP1: Effect of Polyglutamylation on MTX Transport1 *Cancer Res* 2001; 61:7225–7232.
250. Zhang F, Xue J, Shao J, Jia L. Compilation of 222 drugs’ plasma protein binding data and guidance for study designs. *Drug Discovery Today* 2012; 17; 9/10:475-485.
251. Zhang H, Zhang J, Streisand JB. Oral mucosal drug delivery: clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:661-680.
252. Zubay G, Parson WW, Vance DE. Principles of Biochemistry. 3rd ed. McGraw-Hill Education, NY, 1993.

Yanıt ve çözümler

Farmakokinetiğe giriş, Farmakokinetik kavram, model ve dereceler, Kinetik parametreler

$$mM = \frac{mg/L}{\text{Moleküler ağırlık (mg)}}$$
$$mg/L = 1 \times 183,2 \text{ mg} = 183,2 \text{ mg/L}$$

1.

Bir mmol = 183,2 mg adrenalin. Dolayısıyla 183,2 mg adrenalin bir litrede çözülürse bir millimolar (mM) solüsyon elde edilir.

2.

1 mg/mL X 0.001 mg/mL X 1000 mL
Bir mL solüsyon + 999 mL salin

3. (b)

Maksimal Cp. Emilim oranı azaldığında, ilaç emilimi devam ederken dağılımı ve klirensi için yeterli süre sağlanır. C_{pmax} için gereken süre artar. Emilim miktarı (emilen fraksiyonu) değişmediyse, AUC ve fraksiyonel biyoyararlanım değişmez.

4. (e)

İlaç atılım oranı (mg/dak.) Cp ile orantılıdır. Birinci derece klirenste yarı ömür ile klirens Cp ile orantılı değişmez, fakat atılım oranı (miktar/zaman) her zaman Cp ile orantılıdır.

5. (b)

Yarı ömür Cp'nin %50 azalması için gereken süredir. Bu durumda Cp'nin 32 mg/L'den 2 mg/L'ye düşmesi için (%94 azalma) 4 yarı ömür (24 saat) gerekir.

6. (d)

320 mg. Çünkü bu durumda Doz = hedef Cp x klirens x dozlar arası süre (5 mg/L x 8 L/saat x 8 saat) = 320 mg

7. (a)

İlaç hücre içinde daha fazla iyonize ise, ilaç hücre içinde tutulursa böylece dağılım hacmi çok yüksek olur. Bu durum "iyon tuzağı" olarak adlandırılır.

8. (a)

Çünkü plazma hacmi 2.8L, hücre dışı 18 L, hücre içi 25 L ve total vücut suyu hacmi 42 L'dir.

9. (c)

Plazma %6-8 protein içerir (albümin, globülin, fibrinojen). Plazmada ilaçlar bu proteine bağlanır (Fb) veya serbest kalır (fu).

10.

$$\text{Permabilite, } Pm \text{ (cm} \cdot \text{s}^{-1}\text{)} = \frac{Kp \times D_f \text{ (cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}}{h \text{ (cm)}}$$

$$\text{Permabilite} = \frac{0.014 \times 5.2 \times 10^{-10}}{2 \times 10^{-3}} = 3,64 \times 10^{-9} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\text{Akım, } J \text{ (mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)} = Pm \text{ (cm} \cdot \text{s}^{-1}\text{)} \times (C_2 - C_1)$$

$$\text{Akım, } J \text{ (mg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)} = \frac{Kp \times D_f \text{ (cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}\text{)}}{h \text{ (cm)}} \times (C_2 - C_1)$$

$$= \frac{0.014 \times 5.2 \times 10^{-10}}{2 \times 10^{-3}} \times 0.01 \text{ mg/cm}^3$$

$$= 3.64 \times 10^{-11} \text{ mg/s.cm}^2$$

$$\text{Bir gün için (86400 saniye) akım} = 3.64 \times 10^{-11} \times 86400 = 3.14 \times 10^{-6} \text{ mg/cm}^3$$

$$\text{Günlük salıverilen tutar (mg.gün}^{-1}) = \text{Akım} \times \text{yüzey alanı, } A \times \text{zaman (saniye, s)}$$

$$\text{Günlük salıverilen tutar (mg.gün}^{-1}) = 3.14 \times 10^{-6} \text{ mg} \times 10 \text{ cm}^2 = 3.14 \times 10^{-5} \text{ mg}$$

11. Fosfolipidlerin hidrofilik polar kısımlarında hem negatif (-O-) hem de pozitif (N+) şarj yer almaktadır. Polar uç dışa ve içe yöneliktir. Bilindiği gibi zarın dışı pozitif şarjlıdır. İçi ise negatif şarjlıdır. N+ 'in dış kısmın pozitif şarj olmasında önemi olup olmadığı bilinmez. Ancak zarın iç yüzeyinin negatif olmasında pek fazla rolü yoktur. Bu durumda hücre içi proteinlerin daha fazla rolleri vardır.

12. Bile salt export protein (BSEP) safra asitlerin atılımında önemlidir. Disfonksiyonu intrahepatik kolestaz tip 2'ye yol açar. Bu nedenle BSEP'yi inhibe eden ilaçlardan kaçınılmalıdır (siklosporin A, gliburid vs.).

13. Kalıtsal nedenler söz konusu ise BSEP mutasyonu olasıdır. Bu nedenle BSEP indükleyiciler yararlı olabilir (Kenodeoksikolik asid BSEP mRNA düzeyini artırır).

14. Metotreksatın MRP1 ile hücre dışına klirensi bu ilaca karşı direnç ve tedavi yetersizliğinde önemlidir. İlginç olan bu pompaların Metotreksatın poliglutammat şeklini atmamalarıdır. Bu nedenle tedavide salt metotreksat değil metotreksat poliglutammat'ın kullanımı ilacın daha az dışarıya klirensi, ve buna karşı daha fazla hücre içinde kalması olarak sağlanabilir.

15. (d)

Doz verildikten sonra farklı zamanlarda ölçülen Cp'den Vd hesaplaması için zaman (x eksen)-yoğunluk (y eksen) semi log ilişkisi oluşturulur, noktalar düz çizgiyle birleştirilir ve y eksenine uzatılır. Sıfır zamanda y ekseninden yoğunluk bulunur (bu soruda 150 mg/L olacaktır). $V_d = \text{Doz/Konsantrasyon}$. Buna göre $V_d = 1000 \text{ mg} / 150 \text{ mg/L} = 6.7 \text{ L}$ olacaktır.

16.

$$Kl = Ko / C_{ss};$$

$$\frac{ko1}{C_{ss}} = \frac{ko2}{C_{ss \text{ hedef}}}; \frac{2 \text{ mg.dakika}^{-1}}{2.7 \text{ mg L}^{-1}} = \frac{ko2}{4 \text{ mg L}^{-1}}$$

$$Ko2 = \frac{2 \text{ mg.dakika}^{-1} \times 4 \text{ mg L}^{-1}}{2.7 \text{ mg L}^{-1}} = 2,96 \text{ mg.dakika}^{-1}$$

17.

$$X_o^{\wedge} = 480 \text{ mg}/24 \text{ saat} \times 0.035/0.3 = 56 \text{ mg} /24 \text{ saat}$$

Yükleme dozu (YD) için:

$$YD = 56 / (1 - e^{-0.035 \times 24}) = 98.5 \text{ mg.}$$

Bu durumda daha uzun aralıklara gidilirse 9 gün gibi çok uzun bir süreye gidilir ki bu da mantıklı görülmez:

$$\tau^{\wedge} = \frac{k}{k^{\wedge}} \times \tau$$

$$= 0.3/0.035 \times 24 = 206 \text{ saat veya 9 gün olacaktır.}$$

18. (b)

Verapamil ve propranolol gibi lipofilik ilaçların dağılım hacmi 5 L/Kg iken çok lipofilik olan paroksetin ve olanzapin gibi ilaçların dağılım hacmi 16-17 L/kg gibi yüksek bir düzeyde olur. Gentamisin hidrofilitiktir ve daha fazla hücre dışı sıvıya dağıldığından dağılım düşüktür, 0.2L/Kg.

19. (d)

Klorokin (Vd=15000 L) ve digoksin (Vd=500L) dokulara yüksek oranda bağlandıklarından dağılım hacimleri çok düşük olur. Büyük molekül yapıları heparin yüksek molekül hacminden ve kan içinde tutulmasından dolayı dağılım hacmi küçüktür (Vd=0.05 L/kg). Minoksidil orta kuşak tetrasiklin lipofilik ve kemik dahil çoğu dokulara dağılmasına rağmen %76 oranında proteine bağlanmasından dolayı dağılım hacmi 0.4-1.3 L/kg'dir. Florür'ün tıpkı kurşun gibi kemiklere bağlanması yüksektir ve dağılım hacmi 0.07L/kg değerindedir.

20. (b)

21.

$$\frac{1 \times 250}{13.3 \times 0.3 \times 6} = 10.4 \text{ mg/L}$$

$$C_p = \frac{F \cdot \text{Doz}}{V_d \cdot \text{Kel} \cdot \tau}$$

ka >> kel ise:

$$C_p = \frac{F \cdot \text{Doz}}{V_d \cdot \text{Kel} \cdot \tau}$$

$$R = e^{-0.3 \cdot 6} = 0.165$$

$$C_{p_{\min}} = 3.7 \text{ mg/L}$$

Bu sonuç kreatinin klirensi normal olanlarda beklenir. Böbrek hastası ve kreatinin klirensi < 10 mL/dakika olanlarda, klirens oranı düşük ve yarı ömür daha uzun olur. Sağlıklılarda kullanılan dozlarla daha yüksek Cp beklenmelidir.

$$C_p = \frac{F \cdot \text{Doz}}{V_d \cdot \text{Kel} \cdot \tau} = \frac{1 \times 250}{13.3 \times 0.034 \times 6} = 92 \text{ mg/L}$$

22.

Önce t1/2 hesaplanır: t1/2=0.693 Vd/Cl= 17.3 saat. K=0.04 saat.

a. İnfüzyon oranı= (Cp. Cl/S.F.)= 1.2 X6 /1x6= 7.2 mg/saat

b. 3x17=-x17.3 saat=51-85 saat

c. DL=(1.2 mg/Lx150 L)/1x1=180 mg

23.

a. Üç saat sonra Cp:

$$C_{Pn} = \frac{250 \times (1 - e^{-2 \times 0.1 \times 8})}{30 \times (1 - e^{-0.1 \times 8})} \times e^{-0.1 \times 3}$$

$$= 8.96 \text{ mg/L}$$

b. $t=0$ olduğunda C_{max} elde edilir:

$$C_{P_{max}} = \frac{250 \times (1 - e^{-2 \times 0.1 \times 8})}{30 \times (1 - e^{-0.1 \times 8})}$$

$$= 12.1 \text{ mg/L}$$

$$C_{P_{min}} = 12.1 \text{ mg/L} \times e^{-2 \times 0.1 \times 8}$$

$$= 5.4 \text{ mg/L}$$

24.

$$C_{P_{max,ss}} = \frac{250}{30 \times (1 - e^{-0.1 \times 8})} = 15.1 \text{ mg/L}$$

$$C_{P_{min,ss}} = \frac{250}{30 \times (1 - e^{-0.1 \times 8})} \times e^{-0.1 \times 8}$$

$$= 6.8 \text{ mg/L}$$

25.

$$20 = \frac{S \times F \times \text{Doz}}{50 \times (1 - e^{-0.043 \times 8})}$$

$$\text{Doz} = 290 \text{ mg}$$

26.

$$14 = 20 \times e^{-0.043 \times \tau}$$

$$\ln \frac{14}{20} = -0.043 \times \tau$$

$$-0.337 = -0.043 \times \tau$$

$$\tau = \frac{-0.357}{-0.043}$$

$$= 8.3 \text{ saat} (\sim 8 \text{ saat})$$

Averaj C_{pss}

27.

$$C_{pss} = \frac{S \cdot F \cdot Ra}{Cl}$$

$$1 \text{ } \mu\text{g/L} = Ra. \text{ } 1.1/158\text{L/g} \ddot{u}\text{n}$$

$$Ra = 1 \text{ } \mu\text{g/L} \times 350\text{L} = 350 \text{ } \mu\text{g/g} \ddot{u}\text{n}$$

Digoksin klirensi kalp yetmezliği olanlarda: $0,88 K_{r_{K1}} + 0,33$; Sağlıklılarda faktör=1,0; 0.8 ng/mL 'de inotropik etki elde edilir, Cp1,7; 2,5 ve 3,3 ng/mL düzeyinde sırasıyla %10, %50 ve %90 digoksin-aritmisi görülebilir.

28.

$$Ra = \frac{Cp_{ss} \cdot Cl}{S \cdot F}$$

$$Ra = \frac{(62 \text{ L/saat} \times 50 \text{ } \mu\text{g/L})}{1 \times 1} = 3.1 \text{ mg/saat}$$

Farmakokinetik-dayalı Kararlı-durum-ile ilgili dozlama protokolleri

Protokol 1: Kararlı durumda averaj Cpss değerini hedef alan protokol

1. adım İlacın terapötik aralığı
2. adım Hastanın durumu/popülasyon değeri
3. adım Terapötik aralıktan uygun Cpav,ss seçilir
4. adım Yarı ömür ve Ra hesaplanır

$$Ra = (Cp_{av,ss} \cdot CL) / (S \cdot F) \quad D / \tau = Ra$$

5. adım Dozlar arası saptanır

$$\tau = 1/K \cdot \ln Cp_{min,ss} / Cp_{max,ss}$$

6. adım Doz hesaplanır:

$$D = (Ra \cdot \tau) / (S \cdot F)$$

7. adım Terapötik aralık dar ise, terapötik aralıkta olup olmadıklarını görmek için Cmax ve Cmin hesaplanır.

29.

Terapötik kan düzeyi aralığı=10-30 mg/L; F=0,9; Vd=0,7 L/Kg; CL=4.0mL/h.Kg.

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times Vd}{K_{lirens}} = \frac{0.693 \times 0.7 \times 80}{(4 \times 80) \div 1000 \text{ L/saat}} = 121.3 \text{ saat} (\approx 5 \text{ gün})$$

Hedef 20 mg/l Cp elde etmek için ilaç verilmiş oranı (Ra):

$$Ra = D / \tau$$

$$\frac{S \cdot F \cdot D}{\tau} = 20 \text{ mg} \cdot L^{-1} \times (4 \times 80) = 121.3 \text{ saat} (\approx 5 \text{ gün})$$

İlaç 24 saat aralıklarla ($\tau=24$) verildiğinde:

Ra=

$$\frac{S \cdot F \cdot D}{\tau} = 6.4,$$

$$D = \frac{Ra \times \tau}{S \times F}$$

$$D = \frac{6.4 \times 24}{0.9 \times 0.9} = 190 \text{ mg/gün}$$

$$DL = \frac{190}{1 - e^{-0.693 \div 5.05 \times 1}} = 1482$$

$$C_{\max} = \frac{S.F.190}{0.7 L \times 80 kg \times (1 - e^{-0.693 \div 5.05 \times 1})} = 26.5 \text{ mg/L}$$

$$C_{\min} = C_{\max} \times e^{-k\tau}$$

$$C_{\min} = 26.5 \text{ mg/L} \times e^{-0.693 \div 5.05 \times 1} = 23.1 \text{ mg/L}$$

30.

$$t_{1/2} = 0.693 \times \frac{420}{62} = 4.68 \text{ saat}$$

$$\tau = \frac{4.68}{0.693} \times \ln \frac{25}{90} = 8.15 \text{ saat}$$

$$D \times S \times F = \tau \times Ra = 8.65 \text{ saat} \times 3,1 \text{ mg/saat} = 24,8 \text{ mg/saat} (\sim 25 \text{ mg/saat})$$

31.

$$8 \text{ mg/L} = \frac{1 \times 1 \times D}{17.5 (1 - e^{-(0.693 \div 2) \div 8})}$$

$$\text{Doz} = 131 \text{ mg} (\sim 130 \text{ mg}) / 8 \text{ saat.}$$

$$\tau = \frac{2.0}{0.693} \times \ln \frac{0.5}{8} = 8 \text{ saat}$$

32.

$$14 = 20 \times (e^{-0.043 \times \tau})$$

$$\ln \frac{14}{20} = -0.043 \times \tau$$

$$-0.357 = -0.043 \times \tau$$

$$\tau = -\frac{-0.357}{-0.043} = 8.3 \text{ saat} (\sim 8 \text{ saat})$$

33.

$$C_{pav} = \frac{\text{Doz} \times F \times S}{\text{Klirens} \times \tau}$$

$$C_{pav} = \frac{(300 \text{ mg} \times 1 \times 1)}{\frac{25 \text{ mL}}{\frac{\text{dak}}{\text{kg}}} \times 4 \text{ saat}}$$

$$C_{pav} = \frac{300 \text{ mg} \times 1 \times 1}{1500 \frac{\text{mL}}{\text{dak}} \times 240 \text{ dak}} = 0.2 \text{ mg/mL}$$

C_{pav} , aşağıdaki denklemden de hesaplanabilir:

$$C_{av, ss} = \frac{AUC_{\tau, ss}}{\tau}$$

34.

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times 100}{8.67} = 8 \text{ saat}$$

a. $K = 0,0867 \text{ saat}^{-1}$; $t_{1/2} = 1 \text{ saat}$;

$$C_{pmax} = \frac{80(1 - e^{-0.693 \div 8 \times 1})}{8.67(1 - e^{-0.693 \div 8 \times 8})} = 1.53 \text{ mg/L}$$

b. İki saat sonra (infüzyon kesilmesinden bir saat sonra)

$$C_{pss,t=2} = \frac{80(1 - e^{-(0.693 \div 8) \times 1})}{8.67 \times (1 - e^{-(0.693 \div 8) \times 8})} \times e^{-(0.693 \div 8) \times (2-1)} = 1.4 \text{ mg/L}$$

c. Dört saat sonra

$$C_{pss,t=4} = C_{pmax} \times e^{-(0.693 \div 8) \times (4-1)} = 1.18 \text{ mg/L}$$

d. Sekiz saat geçtikten sonra:

$$C_{pss,t=8} = C_{pmin,ss} = C_{pmax,ss} \times e^{-(0.693 \div 8) \times (8-1)} = 0.83 \text{ mg/L}$$

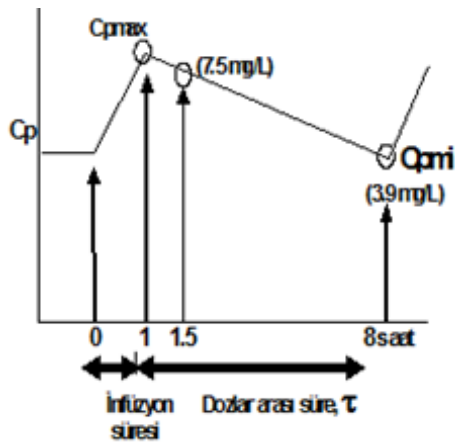
35. Doğru.

36.

$$K = \frac{\ln(6.1 \div 2.2)}{6 - 1.5} = 0.227 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.227} = 3.05 \text{ saat}$$

37. Şekil XIV-1 de görüldüğü gibi bir saat infüzyondan sonra, 1.5 saat infüzyon başlangıcından sonra infüzyon bitişinde yarım saat sonra anlamına gelir.



Şekil XIV-1

a. $K = \frac{\ln(7.5/3.9)}{8-1.5} = 0,1 \text{ Saat}^{-1}$

$$t_{1/2} = 0.693/0.1 = 7 \text{ saat}$$

b.

$C_{pn} = C_{pmax,n} \times e^{-k(t-t_{inf})}$ denkleminde C_{pmax} hesaplanabilir:
 $7.5 = C_{pmax} \times e^{-0.1(1.5-1.0)}$; $C_{pmax} = 7.9 \text{ mg/L}$

$$c. \quad V_d = \frac{S \times F \times \text{Doz} (1 - e^{-k_{\text{tinf}}})}{K \times (C_{p\text{max},n} - C_{p\text{min},(n-1)}) \times e^{-k_{\text{tinf}}}}$$

$$V_d = \frac{110 \times (1 - e^{-0.101 \times 1})}{0.101 \times (7.89 - 3.9 \times e^{-0.101 \times 1})} = 23.9 (\sim 24 L)$$

d.

$$\tau = \frac{1}{k} \times \ln \frac{C_{p\text{min},ss}}{C_{p\text{max},ss}}$$

$$\tau_{\text{-tinfüzyon}} = -\frac{1}{k} \times \ln \frac{C_{p\text{min},ss}}{C_{p\text{max},ss}}$$

Cpmax olan 8 ve Cpmin olan 0,5 mg/L elde etmek için dozlar arası süre:

$$\tau_{-1} = -\frac{1}{0.101} \times \ln \frac{0.5 \text{ mg/L}}{8 \text{ mg/L}} = 27.5$$

$$\tau = 1 + 27.5 = 28.5 \text{ saat}$$

e. İnfüzyon oranı (Ra) Cpmax ve Cpmin değerlerinden de hesaplanabilir:

$$C_{p\text{max}} = 8 = \frac{K_0 \times (1 - e^{-0.101 \times 1})}{2.4 \times (1 - e^{-0.101 \times 8})} = 23.9 (\sim 24 L)$$

$$C_{p\text{min}} = 0.5 = \frac{K_0 \times (1 - e^{-0.101 \times 1})}{2.4 \times (1 - e^{-0.101 \times 8})} \times e^{-0.101 \times 1}$$

Ra (Ko) = 111 mg/saat her 24 saatte bir.

38. Fenitoin sıfır derece non-lineer kinetiğe tabi olduğundan Michaelis-Menten denklemi uygulanır:

$$\frac{S \times F \times D}{\tau} = \frac{V_{\text{max}} \times C_{p\text{ss}}}{K_m + C_{p\text{ss}}}$$

$$\frac{0.92 \times 1 \times D}{\tau} = \frac{400 \times [15]}{4 + [15]}$$

$$\frac{D}{\tau} = 343 \text{ mg/gün} (\sim 350 \text{ mg(gg)m})$$

$$C_{p\text{ss}} = \frac{K_m \times S \times F \times R_a}{V_{\text{max}} - S \times F \times R_a}$$

39.

$$a - C_{p\text{ss}} = \frac{5 \times 0.92 \times 350}{450 - 0.92 \times 350} = 12.6 \text{ mg/L}$$

$$b - C_{p\text{ss}} = \frac{5 \times 0.92 \times 400}{450 - 0.92 \times 400} = 22.4 \text{ mg/L}$$

$$c - C_{p\text{ss}} = \frac{5 \times 0.92 \times 450}{450 - 0.92 \times 450} = 57.54 \text{ mg/L}$$

40.

a.

$$t = \frac{45}{400} \left(40 - 20 + 4 \times \ln \frac{40}{20} \right) = 2.56 \text{ gün}$$

b. İkinci %50 azalma ile 10 mg/L düzeyine düşmesi için gereken süre?

$$t = \frac{45}{400} \left(20 - 10 + 4 \times \ln \frac{20}{10} \right) = 1.43 \text{ gün}$$

Cp düştükçe yarı ömür de kısalır. Fakat Cp'nin %50 oranında düşmesi için süre sabit değildir. Bazı durumlarda vücuttaki ilaç miktarının bir düzeyden diğer düzeye düşmesi için gereken sürenin de bilinmesi gerekir:

$$t = \frac{1}{V_{max}} \left(Ab_0 - Ab_t + Km \times \ln \frac{Ab_0}{Ab_t} \right)$$

41.

Kararlı durumun %90nı elde etmek için gereken süre (t):

$$t_{\%90} = \frac{Km \times Vd}{(V_{max} - S \times F \times Ra)^2} (2.3 V_{max} - 0.9 \times S \cdot F \cdot Ra)$$

$$t_{\%90} = \frac{6 \times 45.5}{(400 - 0.92 \times 300)^2} (2.3 \times 400 - 0.9 \times 0.92 \times 300) = 11.9 \text{ gün}$$

42.

$$\frac{Ra}{S} = \frac{V_{max} \times C_{pss}}{Km + C_{pss}}$$

$$V_{max} = \frac{0.92 \times 300(4+8)}{8} = 414 \text{ mg/gün}$$

$$Ra = \frac{414 \times 15}{(4+15) \times 0.928} = 355 \text{ mg/gün}$$

43.

$$Km = \frac{350 - 300}{(300 \div 8) - (350 \div 11)} = 8.8 \text{ mg/L}$$

$$V_{max} = \frac{0.92 \times 300 \times (8.8+8)}{8} = 579.6 \text{ mg/gün}$$

Yeni Ra:

$$S \times F \times Ra = \frac{579.6 \times 15}{8.8+15} = 363 \text{ mg/gün}$$

$$Ra = 397 \text{ mg} (\sim 400 \text{ mg/gün})$$

44.

$$Dose = C_p^0 \bullet V$$

$$Doz = 8 \times 0.25 \times 80 = 160 \text{ mg}$$

45.

$$Vd = 1.71 \text{ L/kg}, \quad Ke = 0.39 \text{ saat}^{-1}$$

$$Ra = 2 \text{ mg/L} \times 0.39 \text{ saat}^{-1} \times 1.71 \text{ L/kg} = 1.55 \text{ mg/dak/kg} (93 \text{ mg/saat}).$$

46.

$$K = 0.693/6 = 0.1155; \quad Klirens = 0.1155 \times 50 = 5.8 \text{ L/saat}$$

$$C_p = \frac{S.F.D (1 - e^{-kt})}{Kl}$$

$$= \frac{50 \text{ mg} (1 - e^{-0,1155 \times 6})}{50 \text{ L}} = 0,5 \text{ mg/L}$$

47.

$$t_{1/2} = 0,693/0,45 = 1,533 \text{ gün, (saat olarak 37)}$$

$$C_p = \frac{(1,44 \times 0,6 \times 250 \times 37)}{7,3 \times 70 \times 12} = 1,3 \text{ } \mu\text{g/L}$$

48. Digoksinin klirensi birince derece kinetiğe tabi olduğuna göre, başlangıç C_p olan $6 \text{ } \mu\text{g/L}$ ' den $1,5 \text{ } \mu\text{g/L}$ C_p değerine düşüş iki yarı ömür (üç gün), ve $0,75 \text{ } \mu\text{g/L}$ değerine düşüş üç yarı ömür (4,5 gün) gibi bir zaman alır. İstenilen değer olan $1,2 \text{ } \mu\text{g/L}$ değeri tam olarak hesaplamak için ilacın birinci derece kinetiğe göre azalışı ile ilgili olan denklem kullanılır:

$$1,2 \text{ } \mu\text{g/L} = 6 \text{ } \mu\text{g/L} \times e^{-(0,693/1,5) \times t}$$

$$\ln 0,2 = -0,462 \times t$$

$$-1,609 = -0,462 \times t$$

$$t = 3,5 \text{ gün}$$

Buna göre, digoksinin güvenilir düzeye düşüşü için 3,5-4 gün beklemek gerekir.

49.

$$C_p = \frac{\text{Dose}}{V} \bullet e^{-kel \bullet t}$$

$$C_p = C_p^0 \bullet e^{-kel \bullet t}$$

$$K = 0,693/30 = 0,0231$$

$$0 \text{ saat} = 900 \text{ mg} / (60 \text{ kg} \times 0,5 \text{ L/kg}) = 30 \text{ mg/L};$$

$$2 \text{ saat} = (900/30) \times (e^{-0,0231 \times 2}) = 28,7 \text{ mg/L};$$

$$4 \text{ saat} = (900/30) \times (e^{-0,0231 \times 4}) = 27,5 \text{ mg/L}.$$

50.

$$\text{Dose} = \frac{C_p^t \bullet V}{e^{-kel \bullet t}}$$

$$= 7 \text{ mg/L} \times 30 \text{ L} / 0,887 = 237 \text{ mg} \approx 250 \text{ mg}$$

51. Soru 50'de elde edilen yeni verilerden K_{el} , C_{p0} , V_d ve klirensi hesaplayınız?

$$kel = \frac{\ln C_{p1} - \ln C_{p2}}{t_2 - t_1}$$

$$C_{p0} = C_{p2} \text{ saat} / e^{-kel \times t}$$

$$K_{el} = 0,02$$

$$= 28,7 / 0,961 = 29,87$$

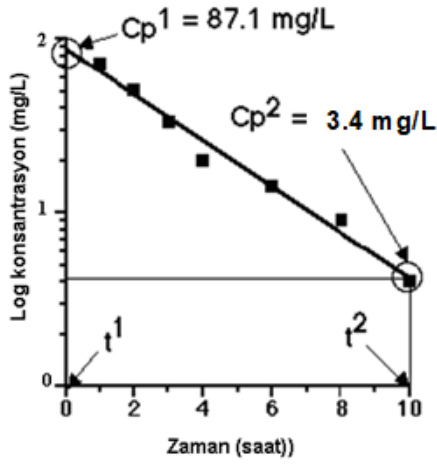
$$V_d = 900/30 = 30 \text{ L}$$

$$\text{Klirens} = K_{el} \times V_d$$

$$= 0,02 \times 30 = 0,6 \text{ L.saat}^{-1}$$

52.

Önce aşağıda gösterilen log C_p -zaman için semilogaritmik şekil çizilir (Şekil XIV-2), iki ayrı zaman (örneğin $t=0$ ve $t=10$) için şekildeki düz çizgiden t_0 ve t_{10} 'a karşı gelen iki yoğunluk seçilir.



Şekil XIV-2

$$kel = \frac{\ln Cp1 - \ln Cp2}{t2 - t1}$$

$$= \frac{\ln 87.1 - \ln 3.4}{10 - 0}$$

$$= \frac{3.24}{10} = 0.324 \text{ saat}^{-1}$$

$$V = \frac{Dose}{Cp^0} = \frac{500}{87.1} = 5.74 \text{ L}$$

$$Cl = kel \cdot V = 0.304 \times 5.74 = 1.74 \text{ L/hr}$$

53.

$$Cp = \frac{k0}{kel \cdot V} \cdot [1 - e^{-kel \cdot t}]$$

$$10 = \frac{60}{0.17 \times 25} [1 - e^{-0.17 \cdot t}]$$

$$\frac{10 \times 0.17 \times 25}{60} = 0.708 = 1 - e^{-0.17 \cdot t}$$

Buradan

$$1 - 0.708 = 0.292 = e^{-0.17 \cdot t}$$

Her iki tarafın doğal logaritması (**ln**) alınarak $-0.17 \cdot t = -1.231$ veya $t = 7.24$ saat elde edilir. Bunun anlamı: Hedef 15 mg/L (daha doğru 14.1 mg/L) düzeyine giderken 7.24 saat sonra 10 mg/L düzeyi elde edilir. Bu da acil durumlarda uzun bir süre olduğundan infüzyon ile birlikte ilaç bolus şeklinde verilir.

54. Teofilin bolus şeklinde verilebilir ($Ra = 60$ mg/saat; $Vd = 25$ L; $kel = 0.17$ saat⁻¹). 14.1 mg/L Cp_{ss} 'yi elde etmek için:

$$\text{Doz} = V \cdot C_{p0} = 25 \times 14,1 = 353 \text{ mg}$$

55.

$$C_{ss, \max} = \frac{1 \times 240 \text{ mg} \cdot 34 \text{ L}^{-1}}{1 - e^{-0,077 \times 6}} = 19,10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

$$K = \frac{0,693}{9} = 0,77 \text{ saat}^{-1}$$

$$C_{\min} = 19,1 \times e^{-0,77 \times 6} = 12,03 \text{ mg/L}$$

Yukarıda teofilinin $t_{1/2}$ 9,0 ± 2,1 saat olarak ölçümler yapılmıştır. $t_{1/2} = 8$ saat olursa:

$C_{ss, \max} = 22 \text{ mg/L}$ ve $C_{ss, \min} = 7,6 \text{ mg/L}$ olur. Buna göre $t_{1/2} = 8$ saat ise C_{\min} gereken C_p değerinin yarısı olur. C_{\max} ise 15 mg/L nin çok üstünde ve toksisiteye neden olur. Bu nedenle 480 mg/12 saat uygun bir doz rejimi değildir; 320 x 8 saat alınırsa:

$$C_{ss, \max} = \frac{320 \text{ mg}/34\text{L}}{1 - e^{-0,087 \times 8}} = 18,79 \text{ mg/L} . \text{ Burada } K = 0,693/8 = 0,087$$

$C_{ss, \min} = 18,79 \times 0,499 = 9,37 \text{ mg/L}$. Eğer uygulanan dozlamada teofilin 240 mg 6 saatte bir verilirse:

$$C_{ss, \max} = \frac{240 \text{ mg} / 34 \text{ L}}{1 - e^{-0,087 \times 6}} = 17,34 \text{ mg/L}$$

$$C_{s, \min} = 17,34 \text{ mg/L} \times 0,407 = 7,06 \text{ mg/L}$$

Bu sonuçlara göre teofilin 240 mg 6 saat aralıklarla verilirse daha uygun bir dozlama sistemi uygulanmış olur. Bunu sağlamak için hasta uyumu hiç bir zaman göz ardı edilmemelidir. Bazı ilaçlar için (digoksin, vankomisin gibi) veriliş sıklığı kreatinin klirensine (KlKr) göre ayarlanabilir.

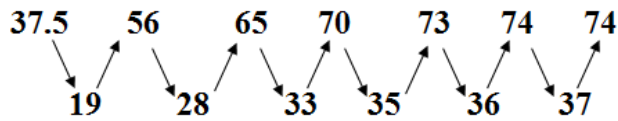
56. Sürekli i.v. infüzyon uygulandığında C_{ss} değerini, veriliş oranı ile klirens saptar.

Veriliş oranı=Hedef C_p X Klirens

$$15 \text{ mg/L} \times 2,5 \text{ L/saat} = 37,5 \text{ mg/saat}$$

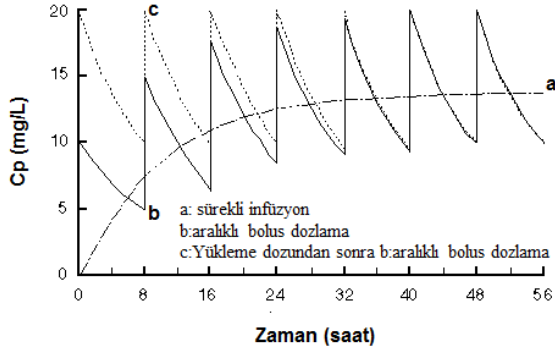
Bu dozlama oranı yarı ömre eşit olacak aralıklarla verilirse, başlangıç verilişin sırasıyla 1.5 katı, 1.7 katı ikinci ve üçüncü dozlardan sonra elde edilir. Dördüncü dozdan sonra kararlı duruma gelindikten sonra C_{pss} başlangıç düzeyin iki katına yakın olacaktır.

Şekil XIV-3



Sürekli infüzyonda hiperbolik bir artış ve 3-5 yarı ömür ile kararlı duruma erişilir. Aralıklı verilişte ise verilecek bolus dozu=veriliş oranı x τ ; = 37,5 mg/saat x 8 saat= 300 mg.

Aralıklı boluslardan önce Yükleme bolus dozu uygulanırsa $\text{Doz} = C_p \times V_d$, = 20 mg /L x 30 L= 600 mg (20 mg/L maksimum teofilin kan düzeyi). Bu durumda kararlı durum hemen elde edilir ve sürdürme dozları sayesinde devam eder (Şekil XIV-4).



Şekil XIV-4

Dozlar arası süre dikkate alındığında, eğer ilacın yarı ömrüne eşit ise dalgalanma $(C_{max}-C_{min})/C_{max}$ 0,5; daha uzun ise 0,94, daha kısa ise 0,16 değerinde olur. Oral verilişte kararlı durum aralıklı i.v. verilişteki gibidir. Fakat burada emilim yavaş olduğundan (i.v. yoluna göre) dalgalanma daha az olur. Bu özellik salınımı kontrol edilen preparatlarda yarı ömrü kısa olan ilaçların daha az sıklıkla verilmelerini sağlar. Ayrıca biyoyararlanım da mutlaka dikkate alınmalıdır: Oral doz= İ.V. doz / F.

57. Alkol nonlinear kinetiği olan bir (ilaçtır).

$$\text{Alınan miktar (Doz)} = \frac{V_{max} - [Cp]}{K_m - [Cp]}$$

$$V(\text{Doz}) = \frac{200 \frac{\text{mmol}}{\text{saat}} \times 10 \text{ mM}}{2 \text{ mM} + 10 \text{ mM}} = 166.66 \text{ mmol/saat (7.67 g / saat)}$$

$$V(\text{Doz}) = \frac{200 \frac{\text{mmol}}{\text{saat}} \times 20 \text{ mM}}{2 \text{ mM} + 20 \text{ mM}} = 181.82 \text{ mmol/saat (8.36 g / saat)}$$

Buna göre, alkol tüketiminin 7.67 g/saat'ten 8.36 g/saat düzeyine artırılması, doz ile orantısız olarak, alkol kan düzeyini yasal kabul edilen 17 mmol/L altında olan 10 mmol/L'den yasal sınırın üzerinde olan ve yasal cezayı getiren 20 mmol/L düzeyine yükseltir.

58.

$$\text{Fenitoin atılma oranı} = \frac{600 \text{ mg/gün} \times [5 \text{ mg/L}]}{7 \text{ mg/L} - [5 \text{ mg/L}]} = 250 \text{ mg/gün}$$

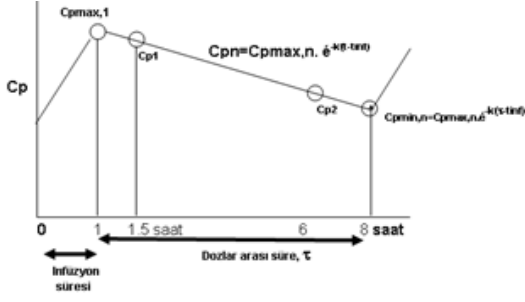
$$\text{Klerans} = \frac{250 \text{ mg/gün}}{50 \text{ L/gün}} = 5 \text{ mg/L}$$

59. S.F. $[D/\tau] = [V_{max} \cdot Cp / K_m + CP]$ denkleminde:

$$0.92 \times 1 \times [D/\tau] = 400 \times 15 / 4 + 15$$

$$[D/\tau] = 343 \text{ mg fenitoin / gün}$$

60. Kan örnekleri infüzyon bittikten sonra ve Cp yalnız birinci derece kinetik etkisi altında olduğunda toplanmıştır. Dozlar arası süre içinde ilacın vücuttan atıldığında ve birinci derece kinetik devrede olduğunda iki ayrı Cp için önce atılma sabitesi ke ve daha sonra $t_{1/2}$ hesaplanabilir (Şekil XIV-5).



Şekil XIV-5

$$K = \frac{\ln(6.1/2.2)}{6-1.5} = 0.227 \text{ saat}^{-1}$$

Ke belli zaman içinde (genel olarak bir saat) atılan ilaç fraksiyonudur ve ünitesi saat⁻¹)

$$t_{1/2} = 0.693/0.227 = 3 \text{ saat}$$

61.

a) Cp₀ hesaplanır:

$$Cp_0 = S.F.D/Vd$$

$$1 \times 1 \times 200g/15L = 13 \text{ mg/L}$$

b) İkinci saatte Cp:

Bu amaç için önce ilacın yarı ömrü hesaplanır:

$$t_{1/2} = 0.693/k$$

$$= 0.693/0.3 \text{ saat}^{-1} = 2.3 \text{ saat}$$

Buradan görüldüğü gibi ilaç yarılanmadan önce Cp hesaplanmaktadır. İki saat içinde Cp, 13 mg/L ile yarısı (6.5 mg/L) arasında olacağı tahmin edilir:

$$Cp = (S.F.D/Vd) \cdot e^{-kt}$$

$$= (1 \times 1 \times 200/15) \cdot e^{-0.3 \times 2}$$

$$= 1 \times 13 \times 0.5$$

$$= 7.1 \text{ mg/L}$$

Yukarıdaki denklemin Cp=(S.F.D/Vd) bölümü tek dozdan elde edilmek istenen yoğunluk hesaplanabilir. Örneğin hedef 5 mg/L ilaç düzeyi için gereken doz:

$$\text{Doz} = (Cp_{(\text{hedef})} \times Vd)/S.F.$$

$$= (5 \text{ mg/L} \times 15L)/(1 \times 1) = 75 \text{ mg}$$

62.

$$Cp_{\text{pav,ss}} = \frac{S.F.D}{Kl \cdot \tau}$$

$$100 \text{ ng/mL} = \frac{1 \cdot 1 \cdot D}{34 \text{ L}/70\text{kg/saat} \cdot \tau}$$

$$D/\tau = 100 \mu\text{g/L} \cdot 34 \text{ L}/70\text{kg/saat}$$

$$= 3400 \mu\text{g/saat}; 3.4 \text{ mg/saat/ hasta başı}$$

63.

$$Ra, \text{ mg/dak} = \frac{8 \text{ mg/L} \times 2 \text{ mg/dak}}{6 \text{ mg/L}}$$

$$= 2.67 \text{ mg/dak}; 80 \text{ mg/saat}$$

Hedef Cp elde etmek için verilmesi gereken doz veya infüzyon oranı kararlı durum denklemleri uygulayarak hesaplanabilir:

$$C_{pss} = \frac{S.F.K_0}{Kl}$$

Bu denklemden hasta klirensi hesaplanabilir.

$$6.0 \text{ mg/L} = \frac{0.87 \times 1 \times 2 \text{ mg/dak}}{Kl}$$

$$Kl_{irens} = 0.29 \text{ L/dak}$$

$$8 \text{ mg/L} = \frac{0.87 \times 1 \times K_0}{0.29 \text{ L/dak}}$$

$$R_a = 2.67 \text{ mg/dak}$$

64.

a.

$$C_p = \frac{250 \text{ mg} (1 - e^{-1 \times 0.346 \times 8})}{1.5 \times 70 (1 - e^{-0.346 \times 8})} \times e^{-0.346 \times 1}$$

$$= 1.68 \text{ mg/L}$$

Toplam hasta başı $V_d = 1.5 \text{ L/kg} \times 70 \text{ kg} = 105 \text{ L}$.

$$C_{pmax} = \frac{250 (1 - e^{-1 \times 0.346 \times 8})}{105 \text{ L} (1 - e^{-1 \times 0.346 \times 8})} = 2.38 \text{ mg/L}$$

$$C_{pmin} = 2.38 \times e^{-0.346 \times 8} = 0.15 \text{ mg/L}$$

b. Klirens 9 mL/Kg/dak değeri hasta başı/24 saat değeri = $9 \text{ mL} \times 60 \times 24 = 12960 \text{ mL} = 12.96 \text{ L/kg/24 saat} = 907.2 \text{ L/24 saat/70 kg}$ hasta başı.

$$C_{pss, av} = \frac{1 \times 1 \times 250 \text{ mg}}{907 \text{ L/24 saat} \times 8 \text{ saat}} = 0.83 \text{ mg/L}$$

$$C_{pss, max} = \frac{250}{105 \text{ L} (1 - e^{-0.346 \times 8})} = 2.5 \text{ mg/L}$$

$$C_{pss, min} = 2.5 \text{ mg/L} \times e^{-0.346 \times 8} = 0.157 \text{ mg/L}$$

65.

$$K_e = 0.693/2 = 0.35 \text{ saat}^{-1}$$

$$\tau = \frac{1}{k} \ln \frac{C_{pmin, ss}}{C_{pmax, ss}}$$

$$\tau = \frac{2}{0.693} \ln \frac{0.5}{8} = 8 \text{ saat}$$

Sekiz saat ara ile verilecek doz:

$$8 \text{ mg/L}^{-1} = \frac{1 \times 1 \times D}{17.5 (1 - e^{-(0.693/2) \times 8})}$$

$$\text{Doz} = 131 \text{ mg veya } \sim 130 \text{ mg/8 saat}$$

66. Doz-Cp ilişkisini hesaplarken burada uzun süreli infüzyonda klirens, vücutta kalan ve atılan ilaç fraksiyonu gibi etkenler dikkate alınmalıdır:

$$K = Kl/V_d,$$

$$= (5 \text{ L/saat}) / 50\text{L} = 0.1 \text{ }^{-\text{saat}}$$

$$Cp = \frac{Sx Fx D}{Kl} x(1-e^{-kxt})$$

$$= \frac{50 \text{ mg}}{5\text{L/saat}} x(1-e^{-0.1x6})$$

$$= 4.5 \text{ mg/L}$$

67. Önce K ve daha sonra t1/2 hesaplanır:

$$K = Kl/Vd$$

$$= (6 \text{ L/Saat}) / 150 \text{ L} = 0.04 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 0.693 \times 0.04 \text{ saat}^{-1} = 17.3 \text{ saat.}$$

a. İnfüzyon oranı= (Cpx Cl/S.F.) = 1.2 X6 /1x1= 7.2 mg/saat

b. 4-5 x17.3=69-87 saat

c. Dy =(1.2 mg/Lx150 L)/1x1=180 mg

68.

$$20 = \frac{S.F. D.}{50 (1-e^{-0.043x8})}$$

$$D = 290 \text{ mg}$$

69.

$$14 = 20. e^{-0.043 \times \tau}$$

$$\ln 14/20 = -0.043 \times \tau$$

$$-0.357 = -0.043 \times \tau$$

$$\tau = -0.357 / -0.043$$

$$= 8.3 \text{ saat.}$$

70. Bu verilere göre ilacın k sabitesi (Klirens/Vd)=0.7 saat⁻¹. Buna göre yarı ömrü /0.693/0.7)=~1 saattir ve τ=1 saattir. Birinci dozdan sonra Abmin= 32 mg olacaktır çünkü ilaç her yarı ömürde bir kez verilmektedir. Bir saat sonra ikinci doz (total 64 mg) verildiğinde bu doz birinci dozdan kalan miktara (Abmin) (32 mg) eklenir ve Abmax=96 mg elde edilir. Bundan sonra her Abmax değerinin yarısı (Abmin) 64 mg değerine eklenir ve bir sonraki Abmax hesaplanır. Dikkat edilirse birikim ikinci dozdan sonra başlar (Tablo XIV-5).

Tablo XIV-5

Doz No.	Abmax (mg)	Abmin (mg)	Cmax arası birikim
1	64	32	
2	96	48	32
3	112	56	16
4	120	60	8
5	124	62	4
6	126	63	2
7	127	63.5	1
SS			
N	128	64	0
N+1	128	64	0

$$Abmin,1 = Abmax,1 \cdot e^{-k\tau} = D \cdot e^{-k\tau}$$

$$= 64 \times e^{-0.693 \times 1.0} = 32,00 \text{ mg.}$$

Buradaki birikim verilen 64 mg ile bir önceki dozdan kalan Abmin arasındaki farktır (64 mg-32mg=32 mg). Aynı yaklaşım kalan dozlara da uygulanır. Örneğin beşinci dozdaki birikim =64 mg-dördüncü dozun Abmin değeri olan 60 mg= 4 mg. Kararlı duruma yaklaşırken birikim giderek azalır. Altıncı ve yedinci doz arasındaki birikim yalnız bir mg gibi çok düşük bir değer olur. Kararlı durumda aslında birikim yoktur (sıfır). Verilen her doz (64 mg) dozlar arası sürede kaybolur ve yalnız bir sonraki doz yerini alır. Abmin0 verilen doz ve Abmax sabit şekilde (128 mg) devam eder.

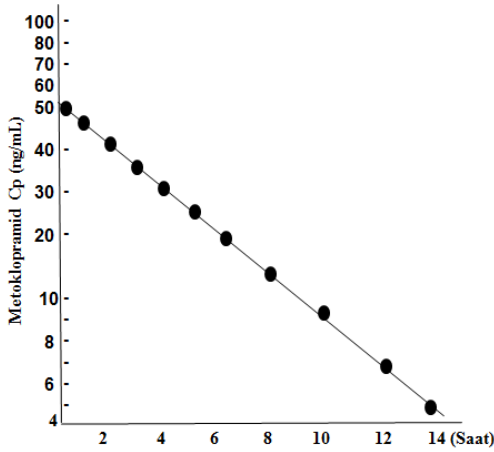
71. (e)

72. (a), (b), (c), (d)

73. (a), (b), (e), (f)

74. Doğru

75-Semilogaritmik eksenlerde zaman-Cp ilişkisi düz-çizgi halinde olduğu kinetiğin bir derece olduğunu göstermektedir. Doğrusal (retilineer) eksenler uygulansaydı ilişki arasındaki çizgi içbükey şekilde olacaktır (Şekil XIV-6).



Şekil XIV-6

Metoklopramid'in yarı ömrü (saat) 4.5 -6 saat (5 saat). arasında. Klirens sabitesi (Ke) en az iki yöntemle hesaplanabilir:

$$Ke=0.693/t_{1/2} = 0.693/5= 0.139 \text{ saat}^{-1}$$

$C_t=C_0 \times e^{-k \times t}$ denklemini kullanarak farklı zaman dilimindeki Cp ve o zamanı kullanıp yukarıda elde edilen Ke değeri de elde edilir. Örneğin ikinci saat verisiyle $Ke=0,111$; beşinci saatin verisiyle ise $Ke=0,155$.

$$\text{Dağılım hacmi ise } V_d=5 \text{ mg}/50 \text{ ng mL}^{-1} =5 \text{ mg}/50 \text{ } \mu\text{g/L}; =5000 \text{ } \mu\text{g}/50 \text{ } \mu\text{g/L}= 100 \text{ L.}$$

$$\text{Klirens}= 100\text{L} \times (0.693/5 \text{ saat})= 13.86 \text{ L/saat veya } \sim 14 \text{ L/saat.}$$

Emilim, dağılım ve Klirens

1.

$$\text{Permabilite, } P_m (\text{cm. sat}^{-1}) = \frac{2.48 \times 9.8 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}}{1.03 \times 10^{-1} \text{cm}} = 2.4 \times 10^{-6} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\text{Akım } (mg \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}) = 2.4 \times 10^{-6} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1} \times 0.14 \text{mg} \cdot \text{cm}^{-3} = 3.3 \times 10^{-7}$$

2.

$$\text{ilaç salınımındaki gecikme, } \tau = \frac{[h]^2}{6xD_f} \text{ veya } = \frac{[h]}{6xP_m}$$

$$D_f = \frac{[h \text{ cm}]^2}{6x^2} = \frac{[1.0 \times 10^{-2}]^2}{6x(4.65 \text{ dak} \cdot 60 \text{ s})} = 5.97 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$$

$$P_m = \frac{10.5 \times 5.97 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}}{1.0 \times 10^{-2} \text{cm}} = 6.27 \times 10^{-5} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$$

$$\text{Başta ilaç fıskırması, } t_B = \frac{[h]^2}{3xD_f} \text{ veya } = \frac{[h]}{3xP_m}$$

$$t_B = \frac{[h]^2}{3xD_f} = \frac{[1.0 \times 10^{-2}]^2}{3 \times 5.97 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}} = \frac{0.0001}{3 \times 5.97 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}} = 558.35 \text{ s}$$

Bir dakika (60 s) içinde metadon içinde bulunduğu preparatta gitmiş olduğu mesafe (cm):

$$x(h) = \sqrt{2 \cdot D_f \cdot t} = \sqrt{2 \times 5.97 \times 10^{-8} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1} \times 60 \text{ s}} = 2.68 \times 10^{-3} \text{cm}$$

3.(d)

Çünkü klirens belli zaman dilimi içinde ilaçtan arındırılmış kan hacmidir.

4.(e)

Klirens aditifdir. Karaciğer ve böbrek ana klirens yolağı olsalar da diğer Klirens yolaqları da (tükürük, ter bezleri vs.) işlemde rolleri vardır.

5.(b)

Klirens kompartman sayısında bağımsız olarak gerçekleşir. Bu nedenle kompartman modelinin tespiti gerekmez.

6. a. Atılan tutar azalır fakat atılan miktarın fraksiyonu sabit (%19) kalmasından dolayı bu ilaç birinci derece kinetiğe tabidir (Tablo XIV-6).

b. Renal klirens için doz bilinmekte, AUC XIV-7. Tablodan hesaplanır. Renal Klirens=Doz/AUC; ve klirens=12 mg /46,780 mg x L/ saat= 0,26 L/saat (260 mL/saat).

Tablo XIV-6

Zaman (saat)	Kalan tutar (mg)	Atılan tutar (mg)	Atılan fraksiyon (%)
0	12,0		
1	9,8	2,2	18
2	7,9	1,9	19
3	6,4	1,5	19
4	5,2	1,2	19
5	4,2	1,0	19
6	3,4	0,8	19
7	2,76	0,64	19
8	2,24	0,52	19

Tablo XIV-7. AUC ve AUMC hesaplaması.

Zaman (saat)	Cp (mg/L)	AUC mg x saat/L	Zaman (saat)	Cp x t [mg(L x saat)]	AUMC (mg x saat ² /mL)
0	12,0	10,90	0	0	4,90
1	9,8	8,85	1	9,8	12,80
2	7,9	7,15	2	15,8	17,50
3	6,4	5,80	3	19,2	20,00
4	5,2	4,70	4	20,8	20,90
5	4,2	3,8	5	21,0	21,70
6	3,4	3,08	6	22,4	20,86
7	2,76	2,50	7	19,32	18,62
8	2,24	-	8	17,92	-
Toplam		46,78			137,28

c. Ortalama kalma süresini bulmak için 0 ile 8 saat arası AUC ve AUMC ile birlikte Kel değerler bulunur:

c.1. Önce Kel değeri bulunur:

$$Kel = \frac{\ln Cp_1 - \ln Cp_2}{t_2 - t_1} = \frac{\ln 12 - \ln 2,24}{8 - 0} = \frac{2,48 - 0,81}{8} = 0,20 \text{ saat}^{-1}$$

Her süre ve ilgili 0 ile 8 saat için Cp değerlerinden önce AUC : $AUC = 1/2(Cp_1 + Cp_2) \times (t_2 - t_1)$, ve AUMC hesaplanır: AUMC hesaplanır: $AUMC = 1/2(Cp_1 \times t_1) + (Cp_2 + t_2) \times (t_2 - t_1)$ hesaplanır (Tablo XIV-2).

c.2. AUC 0. ile 8. saat bulunur. Sekizinci saatte Cp düzeyi 0 olmadığı için Cp8. Saat ve 0 ile ∞ bulunur:

$$AUC_0^8 = (46,78)$$

$$AUMC_0^8 = (137,28)$$

c.3. Sekizinci saatte Cp>0 fazla olduğu için AUC ve AUMC 8 ile ∞ arası için hesaplanır:

$$AUC_8^\infty = \left(\frac{\text{son Cp}}{K} = \frac{2,24 \text{ mg/L}}{0,20 \text{ saat}^{-1}} = 11,2 \text{ mg x saat/L} \right)$$

$$AUMC_8^\infty = \left(\frac{\text{son Cp x t}}{K} + \frac{\text{son Cp}}{K^2} = \frac{2,24 \times 8}{0,20} + \frac{2,24 \text{ mg/L}}{0,20^2 \text{ saat}^{-1}} = 145,6 \text{ mg x saat}^{-2}/L \right)$$

c.4. Başlangıç Sıfır(0) ile ∞ arası toplam AUC ve AUMC hesaplanır:

$$AUC_0^\infty = 46,78 + 11,2 = 57,98$$

$$AUMC_0^\infty = 137,28 + 145,6 = 282,88$$

c.5. Ortalama kalış süresi (MRT) AUMC/AUC oranında hesaplanır:

$$MRT = \frac{AUMC_0^{\infty} \left(\frac{mg \times \text{saat}^{-2}}{L} \right)}{AUC_0^{\infty} \left(\frac{mg \times \text{saat}}{L} \right)} = \frac{282,88}{57,98} = 4,9 \text{ saat}$$

Buna göre söz konusu olan ilacın vücutta kalma süresi ortalama 5 saat civarındadır. Ek olarak Kel değeri 1/MRT oranından hesaplanabilir:

$$Kel = \frac{1}{MRT} = \frac{1}{4,9} = 0,20 \text{ saat}^{-1}$$

Dikkat edilirse bu denklemden hesaplanan Kel değeri (0,20 saat-1) c.1. Basamakta elde edilen değerink aynıdır.

7. Önce K ve daha sonra $t_{1/2}$ hesaplanır:

$$K = Kl/Vd$$

$$= (6 \text{ L/Saat}) / 150 \text{ L} = 0,04 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / 0,04 \text{ saat}^{-1} = 17,3 \text{ saat.}$$

$$a) \text{İnfüzyon oranı} = (Cp. Cl/S.F.) = 1,2 \times 6 / 1 \times 1 = 7,2 \text{ mg/saat}$$

$$b) \text{Kararlı durum için gereken süre: } 4-5 \times 17,3 = 69-87 \text{ saat}$$

$$c) D_L = (1,2 \text{ mg/L} \times 150 \text{ L}) / 1 \times 1 = 180 \text{ mg}$$

8.

$$14 = 20 \times e^{-0,043 \times \tau}$$

$$\ln 14/20 = -0,043 \times \tau$$

$$-0,357 = -0,043 \times \tau,$$

$$\tau = -0,357 / -0,043,$$

$$= 8,3 \text{ saat.}$$

9.

$$\text{Hasta dozu} = \frac{\text{Sağlıklı dozu} \times \text{Hasta total ilaç klirensi}}{\text{Sağlıklı total ilaç klirensi}}$$

$$\text{Sağlıklılarda böbrekten olan İlaç klirensi} = Kl \times fu = 130 \text{ mL/dak/70kg} \times 0,6 = 78 \text{ mL/dak/70kg}$$

$$\text{Böbrek hastasındaki İlaç klirensi} = (\text{Kreatinin Kl hasta} / \text{Kreatinin klirens normal}) \times \text{İlaç klirensi normal}$$

$$= (30/120) \times 78 = 20 \text{ mL/dak/70 kg}$$

Total klirens hasta = 20 + 52; 52 böbrek dışı Klirens'tır ve hastalıkta sabit kalması varsayılır (130-78=52)

$$\text{Böbrek normal ise Doz} = \text{Total klirens} \times C_{ss} = \frac{130 \text{ mL/dakika/70 kg} \times 1,2 \text{ ng/mL}}{0,7} = 223 \text{ ng/dakika}$$

$$\text{Böbrek hastasındaki Doz} = 223 \text{ mg/dak/70kg} \times 72/130 = 0,18 \text{ mg/gün}$$

10.

$$Kl_{Kr} = \frac{(140-65) \times 75 \text{ kg}}{72 \times 2,3} = 34 \text{ mL/dakika}$$

$$kel = km + b * KLkr = 0,02 + 0,0028 \times 34 = 0,115 \text{ hr}^{-1}$$

$$\frac{C_{min}}{C_{max}} = e^{-0,115 \times \tau}$$

$$\frac{1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}}{6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}} = 0,167 = e^{-0,115 \times \tau}$$

$$\ln(0.1667) = -1.792 = -0.115 \times \tau$$

$$\tau = 15.6 \text{ saat}$$

Burada düzeyi 1 mg/L altında tutmak için daha uzun süre gerektiğinden τ değeri 18 olarak denenir

$$\text{Yeni R değeri } R = e^{-0.115 \times 18} = 0.1262$$

Cpmax 6 mg/L ye göre sürdürme dozu hesaplanır. Böylece
Sürdürme dozu = Cpmax * V * (1 - R) = 6 x 75 x 0.28 x (1 - 0.1262) = 110 mg
Bu doz 100 mg'a yuvarlanır ve her 18 saatte bir verilir.

$$Cp_{\max} = \frac{\text{Doz}}{Vd \times (1 - R)} = \frac{100}{75 \times 0.28 \times (1 - 0.1262)} = 5.45 \text{ mg/L}$$

$$Cp_{\min} = Cp_{\max} \times R = 5.45 \times 0.1262 = 0.69 \text{ mg/L}$$

Yükleme dozu ise: Yükleme dozu = Cpmax x Vd = 6 x 75 x 0.28 = 126 mg. 125 mg kullanarak 5.95 mg/L düzeyinde Cpmax elde edilir. Bu nedenle yükleme dozu olan 125 mg takiben 100 mg her 18 saatte yeterli bir ilaç düzeyi sağlar.

$$11. \text{ Sürdürme dozu} = [480 \text{ mg}/24 \text{ saat} \times 0.035]/0.3 = 56 \text{ mg} /24 \text{ saat}$$

Yükleme dozu için:

$$\text{Yükleme dozu} = 56 / (1 - e^{-0.035 \times 24}) = 98.5 \text{ mg.}$$

Bu durumda daha uzun aralıklara gidilirse 9 gün gibi çok uzun bir süreye gidilir ki bu da mantıklı görülmez:

$$\text{Böbrek hastasındaki aralık, } T^{\wedge} = k / k^{\wedge} \times T = 0.3/0.035 \times 24 = 206 \text{ saat veya 9 gün.}$$

12. Averaj plazma yoğunluğu (Cpav) kullanılır

$$720 \mu\text{g}/\text{dak}./70\text{kg} = 0.72 \text{ mg}/\text{dak}/70 \text{ kg veya } 43.2 \text{ mg}/\text{saat}/70\text{kg}.$$

$$\text{Oral doz} = \frac{Cp, \text{av} \times Kl \times \tau}{F}$$

$$\text{İki saat ara ile verilen doz} = \frac{15 \mu\text{g}/\text{mL} \times 48 \text{ mL}/\text{dak} /70 \text{ kg} \times 120 \text{ dakika}}{0.96} = 9 \text{ mg}/70 \text{ kg}$$

Buna göre yukarıdaki hastaya 8 ve 24 saat ara ile verilen dozlar sırasıyla 36~40/70 kg ve 108~100 mg/70 kg olacaktır.

Verilen sürdürme dozu için Cpav hesaplamasında Vd veya t_{1/2} gerekmez. İ.V. verilişte Cp_{ss} değişikliği çok azdır fakat 2, 8, veya 24 saat aralıklarla oral verildiğinde Cpav 15 µg/mL olmasına rağmen C_{max} ve C_{min} farklıdır. C_{max} ve C_{min} değerlerinin hesaplaması için aşağıdaki kolaylaştırılmış denklemler kullanılabilir:

$$\text{Teofilin } Cp_{\max,ss} = \frac{\text{Doz} \times F}{Vd} = 1020 \text{ mg} /35 \text{ L}; 33.1 \text{ mg/L.}$$

Dozlar arası kaybolan fraksiyon

Bilindiği gibi kaybolan (atılan) fraksiyon t_{1/2}'ye göre ölçülebilir: Teofilinin t_{1/2} = 8 saat ise, 8 saat sonra %50'si, 16 saat sonra (2x t_{1/2}) %75'i, 24 saat sonra (3x t_{1/2}) %88'i ve 40 saat sonra (5xt_{1/2}) %97'si atılır. Bu doza göre maksimum değer 5 saatten daha uzun bir süre tutulur ve

toksisiteye yol açabilir. Minimum yoğunluk ise 10 saatten fazla tutulur fakat terapötik olmadığından değil subterapötik etki elde edilir.

$C_{pssmin} = C_{pssmax} \cdot Dozlar \text{ arasındaki sonra kalan fraksiyon} = 33,1 \mu\text{g/mL} \cdot 0,12 = 4 \mu\text{g/mL}$
İstenen değişme alanına yakın bir yoğunluk elde etmek için gereken doz ve dozlar arası aralık (süre) bir $t_{1/2}$ ye göre verilirse:

$$C_{pmax,ss} = \frac{340 \text{ mg}/35\text{L}}{0,5} = 19,4 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{pmin,ss} = 19,4 \times 0,5 = 9,7 \mu\text{g/mL}$$

Buna göre ilacın kesilmesinden sonra 5 $t_{1/2}$; yani $5 \times 8 = 40$ saat sonra teofilinin %97'si atılır.
Yükleme dozu: Acil ve akut durumlarda veya $t_{1/2}$ 'si uzun olan ilaçlar için ve hızlı etki elde etmek için (dijitalizasyon) yüksek yükleme dozu verilir. Ancak içinde verildiği süre de çok önemlidir. Genel olarak bir kaç dakika veriliş daha sağlamdır: Teofilin için bu süre 20 dakikadır. Yükleme dozu, önceden hiç teofilin verilmemek şartıyla, kararlı durumdaki ilaç miktarına eşittir. Buna göre teofilin için:

Yükleme dozu = $C_{pss} \cdot V_d = 15 \mu\text{g/mL} \times 35 \text{ L} = 525 \text{ mg}$, Eğer vücutta önceden ilaç var ise:

Yükleme dozu = $C_p \text{ hedef} - \text{Ölçülen } C_p \times V_d$; S; ilacın aktif fraksiyonudur.

Yükleme dozu = $\text{tekrarlanan sürdürme dozu} / 1 - e^{-kt}$

Örnek: Ölçülen (görülen) fenitoin C_p değeri 5 mg/L bulundu ise, hedef olan 20 mg/L'ye çıkartmak için yeni Y_d :

$$\frac{(20 \text{ mg/L} - 5 \text{ mg/L}) \times 70 \text{ L}}{0,92 \times 1,0} = 114 \text{ mg verilmelidir.}$$

13. Klirens oranı = 4mg/L. 1 L/dak = 4 mg/dak. K ise Kl ve V_d ile değişir:

$$K = Kl/V_d;$$

$$\frac{0,693}{t_{1/2}} = \frac{V_d}{Kl}$$

Buradan tedavi öncesi $t_{1/2} = 90$ dakika iken tedavi sonrası $t_{1/2}$ altmış dakikaya düşmüştür.

Lidokain Kl ve V_d 'si tedavi öncesi ve sonrası aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo XIV-8).

Tablo XIV-8

Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Kl 1 L/dak.	1 L/dak
V_d (total) 130 L	87 L

Görüldüğü gibi klirens değişmedi. V_d azalınca $t_{1/2}$ de azalır, fakat C_{ss} sabit kalır. Öte yandan C_{ss} 'ye erişme süresi $1,5 \times 5 = 7,5$ saatten $1 \times 5 = 5$ saate düşer. Maksimum ve minimum yoğunlukta değişir. Kesintili infüzyonda maksimum yoğunluk artar fakat minimum yoğunluk azalır ama C_{ss} değişmez. Eğer Kl değişirse: Örneğin Kl azaldıysa $t_{1/2}$ artar, V_d değişmez. C_{ss} 'ye erişme süresi uzar ve C_{ss} artar (Kl %50'ye düşerse C_{ss} iki kat artar).

14.

a. Önce klirens mL/kg/ dakikadan L/saat/70 kg'ye, ve C_{pss} ng/mL'den mg/L 'ye dönüştürülür. Daha sonra aşağıdaki denklem uygulanır:

a-

$$500 \frac{\text{ng}}{\text{mL}} = 0,5 \frac{\text{mg}}{\text{L}} = \frac{1}{\frac{25}{70\text{kg}} \times \frac{\text{L}}{\text{saat}}} x = \frac{\text{Doz}}{\tau}$$

$$\text{İnfüzyon oranı} \frac{\text{Doz}}{\tau} = \frac{0,5 \text{ mg/L}}{\frac{25 \text{ L}}{70 \text{ kg}} \cdot \frac{1}{\text{saat}}} = 12,5 \text{ mg} \cdot 70 \text{ Kg}^{-1} \cdot \text{saat}^{-1}$$

Yükleme doz gerektiği:

$$\text{Yükleme dozu} = \frac{C_{pss} \times Kl}{S \times F} = \frac{0,5 \text{ mg/L} \times 25 \text{ L/saat}}{1 \times 1} = 12,5 \text{ mg/saat}$$

Yükleme dozu gerektiği:

$$\text{Yükleme dozu} = \frac{0,5 \text{ mg/L} \times 350 \text{ L}}{1 \times 1} \\ = 175 \text{ mg/70 kg}$$

b. Hasta yaşlı ise ve erişkin dozu verildiğinde %50 den fazla bir Cp elde edilirse burada klirensin azalmış olduğu ve yarı ömrün arttığı beklenir. Bu nedenle yaşlı hastada klirens ve yarı ömür tahmin edilir:

$$Kl = \frac{S \times F \times D}{C_{pss}} = \frac{12,5 \text{ mg/saat}}{0,75} = 16 \text{ L/saat}$$

Yarı ömrü, popülasyon Vd değerini ve yaşlıda saptanan klirens kullanılarak hesaplanabilir:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times Vd}{Klirens} = \frac{0,693 \times 350 \text{ L}}{16 \text{ L/saat}} = 15 \text{ saat}$$

Yetmiş yaşındaki hastamızda, erişkinine göre, klirens 25 L/saatten 16 L/saate azalmıştır (-%36 azalma), fakat yarı ömür 9.7 saatten 15 saate artmıştır(%55 artış). Buna göre erişkin için öngörülen Cp'yi yaşlı hastamızda elde etmek için aynı yükleme dozu uygulanırken infüzyon modifiye edilmelidir:

$$\text{Yükeme dozu} = \frac{0,5 \frac{\text{mg}}{\text{L}} / \text{saat}}{1 \times 1} = 8,0 \text{ mg} \cdot 70 \text{ Kg}^{-1} \cdot \text{saat}^{-1}$$

Buna göre 70 yaşında olan hastaya verilmesi gereken doz oranı, 40 yaşındaki hastaya verileden %36 daha az olmalıdır.

15. Normal bir insanda (albümin düzeyi 3.5-5.0 g/dL) fenitoin %90 oranında proteine bağlıdır ($f_u = 0.1$), karaciğerden atılır ve çıkarma oran değeri düşüktür. Bu durumda serbest fenitoinin terapötik SDK değeri 1.0-2.0 $\mu\text{g/ml}$ arasındadır. Fakat bu hastada bu değer 1.87 $\mu\text{g/ml}$ olarak görülmüştür. f_u artışı albümin azalmasına bağlı olduğundan %10 f_u total yoğunluğa göre yüksektir. Söz konusu hastada:

$$C_p(\text{serbest}) = \frac{C_p(\text{total}) \times 0,1}{0,2 \times \text{Albümin} \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1} + 0,1} = \frac{18,7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \times 0,1}{0,2 \times 2,9 \mu\text{g} \cdot \text{dL}^{-1} + 0,1} = 2,75 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

Bu değer hastada olan 18.7 $\mu\text{g/ml}$ total değerinin yerine, normal insanda 27.5 $\mu\text{g/ml}$ olur fakat hastada f_u değeri 0.1'den 0.15'e yükselmiştir.

$$f_u = \frac{C_p \text{ serbest}}{C_p \text{ total}} = \frac{2,75 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}}{18,7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}} = 0,15$$

Bu sonuç, f_u küçük olsa bile yükseltilmesinin total ve serbest fenitoin düzeyi üzerine önemli etkisinin olduğunu göstermektedir. Hastada fenitoin dozunun azaltılması gerekir ve ölçülebiliyorsa total yerine serbest Cp ölçülmelidir. Doz $f_u = 0,1$ değerine göre hesaplanabilir:

Yeni doz = $200 \times 0,1/0,15 = 133,3 \text{ mg}$ 'dir.

Proteine bağlanma değişikliği f_u 'yu etkiler; intrinsik metabolizma kapasite değişikliği (enzim indüksiyonu, inhibisyonu aracılığı ile) Kl_{int} 'i etkiler.

16.

$$t_{\max} = 5 \times t_{1/2}(\text{emilim})$$

$$t_{1/2}(\text{emilim}) = \frac{t_{\max}}{5}$$

$$ka = \frac{\ln(2)}{t_{1/2}(\text{emilim})} \text{ veya } \frac{0.693}{t_{1/2}(\text{emilim})}$$

$$t_{1/2} \text{ emilim: } 4,33/5=0,866 \text{ saat}$$

$$Ka= 0,693/0,80= 0,866 \text{ saat}^{-1}$$

$$Ke=0,693/60=0,0116^{-1} \text{ } 0,012^1$$

Ke=Kl/Vd denkleminde

$$Ke=0,0029 \text{ L. dak}^{-1} \text{ Kg}^{-1} \times 60 / 14 \text{ L. Kg}^{-1} = 0.012 \text{ saat}^{-1}.$$

$$Cp = \frac{Fx \text{ Doz} \times Ka}{Vd \times (Ka - Kel)} \times [e^{-kel \times t} - e^{-ka \times t}]$$

$$3 \text{ ng/mL} = \frac{Fx \text{ 7.mg/kgx70} \times 0.866/\text{saat}}{980 \text{ L} \times (0.866 - 0.012)} \times [e^{-0.012 \times 4} - e^{-0.866 \times 4}]$$

$$F = \frac{AUC \text{ p. o.} \times \text{Doz i. v.}}{AUC \text{ i. v.} \times \text{Doz p. o.}} = \%50$$

$$Cp_{\max} = \frac{Fx \text{ Doz}}{Vd} \times [1 - R] = 0.1 \frac{\text{mg}}{\text{L}} (100 \text{ ng/mL})$$

Burada $R=e^{-Ke \cdot \tau}$.

$$Cp_{\min} = \frac{Fx \text{ Doz}}{Vd} \times \frac{R}{[1-R]} = 0.09 \text{ mg/L} (90 \text{ ng/mL})$$

17. Eğer pH = 3.4 ise: $3.4 = 3.4 + \log \dot{I}/\dot{I}O$;

$0 = \log \dot{I}/\dot{I}O$; her tarafın logaritması alınır: $\dot{I} = \dot{I}O$ Eğer mide pH'sı 1.4 ise: $1.4-3.4 = \log \dot{I}/\dot{I}O$

$$-2 = \log \frac{\dot{I}}{\dot{I}O}, 10^{-2} = \frac{\dot{I}}{\dot{I}O}, \frac{1}{100} = \frac{\dot{I}}{\dot{I}O}$$

$$\text{Plazmada (pH = 7.4): } 7.4 - 3.4 = \log \frac{\dot{I}}{\dot{I}O}, 4 = \frac{\dot{I}}{\dot{I}O} = \frac{1000}{1}$$

Bu da plazmadaki salisilat yoğunluğu 10000 kat mideden fazla olduğunu göstermektedir. Bu nitelik ilacın kandan diğer sıvı ve dokulara geçişini ve idrardan Klirensını etkilemektedir. Bunun da büyük terapötik ve toksikolojik önemi vardır. Terapötik yönden ilacın pKa'sına göre istenilen yoğunluk sağlanır.

18.

$$\text{Verilmesi gereken doz} = \frac{8\text{mg/L} \times 0.25 \text{ L/kg} \times 70\text{kg} \times 82.47 - 0.30}{2.47(e^{-0.3} - e^{-2.47})}$$

Cpmax elde etmek için gereken süre

$$T_{\max} = \frac{2.303}{Ka - K} \times \log \frac{Ka}{K}$$

$$Cp_{\max} \text{ elde etmek için gereken süre} = \frac{2.303}{2.47 - 0.30} \times \log \frac{2.47}{0.3} = 0.97 \text{ saat}$$

$$\text{ve maksimum yoğunluk; } C_{\max} = \frac{F \times X_0}{Vd} e^{-kt_{\max}} = 1 \times 187 \times 0.75 = 7.99 \mu\text{g/mL}$$

19.

$$\begin{aligned}\text{Günlük digoksin atılım yüzdesi} &= 14 + \text{Kreatinin klirens (mL/dak)} / 5 \\ &= (14 + 50 \text{ mL/dak}) / 5 \\ &= \%12.8\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\text{Südüürme dozu} &= \text{Yükleme dozu} \times \text{Günlük digoksin atılma yüzdesi} \\ &= 0.32 \text{ mg/gün} \times 0.128; \text{ ve } = 0.041 \text{ mg}\end{aligned}$$

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması bilinen kararlı durum yoğunluğu ve doz ilişkisinden de hesaplanabilir:

$$C_{ss,av} = \frac{F \times \text{Südüürme Doz}}{V_d \times K \times \tau}$$

Hastadaki parametreler [^] işareti ile gösterilmektedir. $C_{ss,av}$ değerleri yan yana yazıldığında:

$$\frac{F \times \text{Südüürme Doz}}{V_d \times K \times \tau} = \frac{F^{\wedge} \times \text{Südüürme Doz}^{\wedge}}{V_d^{\wedge} \times K^{\wedge} \times \tau^{\wedge}}$$

Böbrek yetmezliğinde F ve V_d ' nin değişmediği varsayılırsa

$$\frac{\text{Südüürme Doz}}{K \times \tau} = \frac{\text{Südüürme Doz}^{\wedge}}{K^{\wedge} \times \tau^{\wedge}}$$

Burada doz ayarlaması iki yöntemle yapılır:

i- Düşük doz, aynı aralıklarla, $\tau = \tau$

$$\frac{\text{Südüürme Doz}}{K} = \frac{\text{Südüürme Doz}^{\wedge}}{K^{\wedge}}$$

ii- Aynı doz, daha uzun τ : Sağlıklı da südüürme dozu= Hasta südüürme dozu;

$$\tau = (K/K^{\wedge}) \times \tau$$

Böbrek yetmezliğinde, normal durumda olduğu gibi, kararlı duruma erişmek için 5 $t_{1/2}$ gerekir. Hemen terapötik etki elde etmek için yüklem dozu verilmelidir:

$$\text{Yükleme dozu} = \frac{\text{Südüürme dozu}}{1 - e^{-k\tau}}$$

20.

$$\text{Südüürme dozu} = 480 \times 0.035 / 0.3 = 56 \text{ mg} / 24 \text{ saat.}$$

$$t_{1/2} = 0.693 / 0.035 = 19.8 \text{ saat (} C_{ss} \text{ 100 saat)}$$

$$\text{Yüklem dozu} = 56 / (1 - e^{-0.035 \times 24}) = 98.5 \text{ mg}$$

21.

$$\text{Digoksin klirensi} = 85 \text{ mL/dak} / 1.73 \text{ m}^2$$

$$\begin{aligned}\text{Doz (başlangıç)} &= 1 \text{ ng/mL} \times 85 \text{ mL/dak} / 1.73 \text{ m}^2 \times 1440 \text{ dak} / 0.75 \\ &= 0.163 \text{ mg/gün/hasta başına}\end{aligned}$$

$$\text{Südüürme Dozu} = 0.163 \times 0.24 = 0.040 \text{ mg}$$

22.

$$1. \text{ Digoksin Klirens}_{\text{normal böbrek}} = (130 \text{ mL/dak}/70 \text{ kg}) \times 0.6 = 78 \text{ mL/dak}/70 \text{ kg}$$

$$2. \text{ Digoksin Klirens}_{\text{hasta böbrek}} = 30/120 \times 78 = 20 \text{ mL/dak}/70 \text{ kg}$$

3. Dozlama oranı:

$$\text{Sağlıklı insan için} = \text{Total digoksin Klirensi} \times C_{ss}$$

$$= 130 \text{ mL/dak}/70 \text{ kg} \times 1.2 \text{ ng/mL}$$

$$=156/0.7 = 222.9 \text{ (223) ng/dak veya } \mathbf{0.32} \text{ mg/gün}$$

Total Klirens = $Kl_{b\ddot{o}b.} + Kl_{b\ddot{o}b. \text{ olmayan}}$

Böbrekten olmayan digoksin klirensi hasta ve sağlıklılarda değişmediği varsayılır. Bu klirensin değeri böbrek hastasında:

$$Kl_{b\ddot{o}b. \text{ Olmayan}} = \text{Total Kl} - Kl_{b\ddot{o}b. \text{ (normal)}} \\ = 130 - 78 = 52 \text{ mL/dak/70 kg}$$

Buna göre böbrek hastasındaki total digoksin klirens = $20 + 52 = 72 \text{ mL/dak/70 kg}$

Böbrek hastası için uygulanması gereken dozlama oranı = $0.32 \text{ mg/gün/70 kg} \times 72/130 = 0.18 \text{ mg/gün/70 kg}$.

23.

$V_d = V_p + V_t \cdot f_1/f_{1t}$ V_t : dokuda dağılımın fiziksel hacmi

$$600 \text{ L} = 3 \text{ L} + 40 \text{ L} \cdot 0.7/f_{1t}$$

$$f_{1t} = 0.05$$

$$f_p = 1 - 0.05 = 0.95$$

Plazma proteinlerine bağlanmadaki değişiklik plazma serbest fraksiyonu ve V_d 'yi etkiler:

Örnek: Yüksek protein bağlanma oranı olan bir ilaçtan $100 \mu\text{mol}$ verildiğinde.

a. Plazma serbest kesri 0.02 ve $V_t = 9 \text{ L}$ ve doku serbest kesri = 1 ise:

$$\text{total } V_d = \text{plazma hacmi} (3 \text{ L}) + 9 \cdot 0.02/1 \\ = 3.18 \text{ L}$$

$$\text{Toplam plazmadaki yoğunluk} = 100 \mu\text{mol} / 3.18 = 31.5 \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Plazmadaki serbest yoğunluk} = 0.02 \cdot 31.5 \mu\text{mol/L} = 0.62 \mu\text{mol/L}$$

b. Plazma serbest fraksiyon 0.04 olduğunda:

$$\text{Total hacim } V = 3 + 9 \cdot 0.04/1 = 3.36$$

$$\text{Toplam plazmadaki yoğunluk} = 100 \mu\text{mol/L} = 29.76 \mu\text{mol/L}$$

Plazmadaki serbest yoğunluk = $0.04 \times 29.76 = 1.19 \mu\text{mol/L}$ doku hacmi. İlacın proteine bağlı ve serbest kesirleri $0-1$ arasında değişir. Serbest kesrin değiştiği durumda: Bu ilaç için doku hacmi ($V_d = 40 \text{ L}$), plazma serbest kesir (0.02) ve doku serbest kesir (0.05) değiştiği durumda:

$$V_d = 3 + 40 \times 0.02/0.05 = 19 \text{ L}$$

$$\text{Toplam plazma yoğunluğu} = 100 \mu\text{mol}/19 \text{ L} = 5.26 \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Plazma serbest yoğunluğu} = 0.02 \times 5.26 = 0.115$$

Serbest kesir 0.04 'e değiştiğinde:

$$V_d = 3 + 40 \times 0.04 / 0.05 = 35 \text{ L}$$

$$\text{Toplam plazma yoğunluğu} = 100 \mu\text{mol} / 35 \text{ L} = 2.86 \mu\text{mol/L}$$

$$\text{Plazma serbest yoğunluğu} = 0.04 \times 2.86 \mu\text{mol/L} = 0.116 \mu\text{mol/L}$$

Burada görülen o ki serbest fraksiyon değişimi total yoğunluğu az etkilerken toplam hacmi önemli şekilde değiştirir. Serbest kesrin azalması total yoğunluğu azaltır ve V_d 'yi önemli şekilde artırır. İlaçların çoğunda büyük V_d söz konusu olduğundan serbest kesrin değişikliği farmakolojik etkiyi az etkiler, çünkü plazmadaki serbest yoğunluk önemli ölçüde değişmez ve farmakolojik etki de genellikle serbest fraksiyon ile orantılıdır. Bununla birlikte, toplam plazma yoğunluğu azaldığından, bu durumda etki ile plazma yoğunluk arasındaki bağıntı geçerli olmaz, çünkü daha düşük bir toplam derişim için değişmemiş veya çok az artmış bir etki şiddeti gözlenir.

24. (b), (c)

25. (b)

26. (a), (b), (d)

27. (e)

28. (c)

29. (c)

30.(a), (b),(c), (d), (e)

31.(a), (b)

32. (a)

33. (a), (b),(c), (d), (e)

34. (a), (b),(c), (d), (e), (f)

35. (a), ,(c), (e), (f)

36. (b)

37. (d)

38. (c)

39. (e)

40. (a)

41. (a)

42. (d), (e)

43. (a), (b), (d)

44. (a), (b),(c), (d), (e), (f), (g)

45. (a), (b),(c), (d), (e)

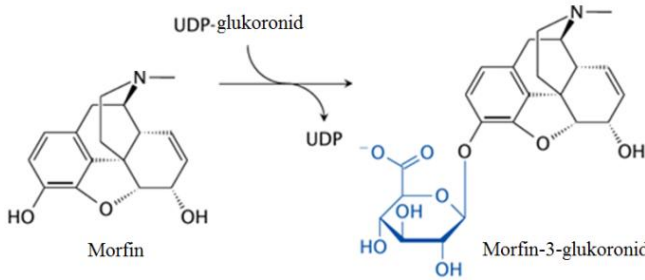
46. Amiodaronun yarı ömrü çok uzundur, 25 gün. Amiodaron, varfarin dahil, çoğu ilaçların metabolizmasını inhibe eder. Bu nedenle amiodaron'un en az %90'nının klirensi için gereken süre $5 \times 25=125$ gün beklemek gerekir. Aksi takdirde iki ilacın kombinasyonu kanamaya yol açabilir.

Metabolizma

1.(e)

Konjügasyon'a uygun olan işlevsel yapıları içeren ilaçlar Faz I metabolizmaya uğramadan Faz II konjügasyon ile metabolize olabilirler. Morfin demetile olabilir fakat bu Klirensını büyük ölçüde değıştirmez. Morfin yapısında bulunan iki hidroksilden biri veya her ikisi glukoronid ile konjüge olabilir (Şekil XIV-7). Tek konjüгат farmakolojik etkinlik gösterir. Diğer örnek, anksiyolitik ilaçlardan Lorazepam ve

Şekil XIV-7



temazepam direkt konjüge olan ilaçlardır ve bu nedenle etki süreleri de kısa olur.

2. Karbamazepin hepatik enzim indükleyicisi olarak valproat'ın metabolizmasını artırarak etkinliğini azaltır. Öte yandan valproat enzim inhibitörü olarak karbamazepin metabolizmasını azaltır ve böylece kendi metabolizmasını dolaylı olarak artırmış olur. Teratojenite yönünden ise her iki ilacın D veya X kategorisinden olmaları nedeniyle teratojeniteyi de artırmaları olasıdır. Ayrıca, fenitoin, ve diğer epoksid hidrolaz inhibitörleri (valproik asid, progabid, lamotrijin gibi) epoksid/ana ilaç oranını artırarak karbamazepin'in teratojenitesini artırır.

3. (e)

Ibuprofen (kompetitif), gentamisin ve Polimisin B (nonkompetitif) şekilde bilirubin'i albüminden kaydırırlar ve hiperbilirubinemi riskini artırırlar. Konjügasyonda bozukluk var ise kloramfenikol konjüge olmaz ve ciddi zehirlenmelere neden olur (Grey bebek sendromu). Hiperbilirubinemi de albümine bağlanma (konjugasyon) veya bilirubin'in safraya atılmasını sağlayan OATP 1 ve benzeri pompaların azalışı ve işlevsel kaybı söz konusudur. Ayrıca UDP-glukoronil transferazın da yetersizliğı önemli bir rolü vardır. Bu nedenle transferazın indüklenebilirliğinden yararlanır: fenobarbitürat bunu sağlayabilir. Ayrıca fenobarbital bilirubin'in albümine bağlanmasını veya bilirubin bağlayıcı Y-protein sentezini artırıp serbest bilirubin ve toksik etkisini azaltır. Transferaz azlığı hipokaloremiye bağlı olduğundan glukoz kullanılabilir ve bağırsak UGT1A1 transferazı indükler. Anne sütü, oleik, linoleik ve dokosaheksaenoik asit gibi yağ asitleri UGT1A1'i inhibe ederler. Hiperbilirubinemi tedavisinde uygulanmakta olan fototerapide mavi (420-470 nm) veya Turkuaz (490 nm) ışık transferaz gibi enzim indüksiyonu ile değıl bilirubin'in foto oksidasyonu/degradasyonu ve izomerizasyonunu artırarak serbest bilirubin'in atılmasını hızlandırır. Gün ışığı bu konuda az etkilidir veya etkisizdir.

4.(c)

Greyfurt içinde bulunan Furanokümarin polifenoller enteral (düşük dozda) ve parenkimal hepatik (yüksek dozda) sitokromal enzimlere (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6). Furanokümarinler bağlandıkları CYP50 tarafında reaktif ara ürünlere dönüşür, ve bu ürünler kovalan şekilde enzime bağlanıp tersinmez şekilde inhibe ederler (mekanizma-dayalı inhibisyon). Öte yandan, furanokümarinler enteral hücrelerin apikal tarafında bulunan P-gp gibi pompaları aktive ederler. Bilindiğı gibi P-gp ilaçları lumen tarafına atar ve biyoyararlanımlarını azaltır. Genel olarak 200-250 mL greyfurt , ve özellikle tekrar alındığında ciddi etkileşimler neden olur. Bu etkileşim özellikle biyoyararlanımı çok düşü (>%10), düşük (>%10-30) ve orta derecede (>%30-70) olan ilaçlarda daha

belirginleşir. Ayrıca ilaçların biyoyararlanımlarında CYP enzimleri/P-gp katkı oranı da önemlidir: CYP450 ile metabolize olanların biyoyararlanımı artarken, P-gp ile atılanların biyoyararlanımı azalır. Greyfurt bağırsak CYP3A4'ü inhibe ettiği için yalnız ağız yolu ile ve özellikle de CYP3A4 ile metabolize olan ilaçların Cmax değerini artırır (statinler ve dihidropiridin yapılu kalsiyum kanal blokerlerden felodipin gibi). Ancak greyfurt CYP3A4 ile metabolize olmayan fakat P-gp substratı olan digoksinin biyoyararlanımını (Cmax ve AUC) pek fazla etkilemediği bulunmuştur.

5.(b)

Merkaptürik asit aslında N-asetilsistein S-konjüгатıdır. Sentezine farklı taşıyıcı protein ve başta karaciğer ve böbrek olmak üzere birden fazla organ katılır. Sentezi dört ayrı basamak ile sağlanır: Glutation konjüгasyonu (daha fazla karaciğerde), bu konjüгатın başka hücrelere taşınması, sistein ile konjüгasyon, sistein konjüгатın asetilasyonu (daha fazla böbreklerde) ve merkaptürik asit karaciğerde safra ile böbreklerde ise özellikle proksimal tübüllerde OAT1 ile metabolit şeklinde veya olduğu gibi atılır.

6.(c)

Konjüгasyon ilaç klirensini sağlar. Bu nedenle suda çözülen polar bileşikler oluşur. Bunlar safra ve idrardan atılabilen bileşiklerdir.

7.(b)

Glukoronidasyon, glukoronil ile yapılır. Bu nedenle glukoronil transferaz bu görevi üstlenir.

8.(b)

Dijital glikozitlerin farmakokinetiği bu gruba özgün olduğu gibi, metabolizmaları da çoğu ilaçların metabolizmasından farklıdır. Sitokromal enzimler minör rol oynarlar. Digitoksin digitoksoz yan zincirin kırılması ve beta-hidroksilasyon ile digoksin'e dönüşür (%16). Ancak digoksin büyük oranda gastrik ortamda hidrolizis ile monodigitoksozid'e ve digoxigenin'e kırılır. Digoksin ayrıca kolon florasında bulunan *Eubacterium lentum* tarafından lakton halkasında redükte edilir. Oluşan konjüгатlar daha sonra böbrekte P-gp aktivitesi ile idrardan atılır. Bu nedenle digoksin'i proteinlerden kaydıran veya P-gp inhibe eden ilaçlar (Kinidin, verapamil, amiodaron) digoksin kan düzeyini arttırırlar.

9.(a)

İzoniazid normalde hidrolize olur ve hidroliz sonucu ortaya çıkan monoasetil hidrazin N-asetil transferaz 2 ile toksik olmayan diasetilhidrazin'e dönüşür. Ancak yavaş asetilleyicilerde monoasetil hidrazin birikir ve CYP2E1 ile hepatotoksik metabolitlere dönüşür. Ayrıca yavaş asetilleyicilerde biriken hidralazin aşırı hipotansiyon ve taşikardiye neden olur.

10. (e)

Karaciğer işlev bozukluğunda ilaç metabolizması ve detoksifikasyonu farklı derecede değişir. Bazı metabolik yolların (oksidasyon) tam olarak çalışmaması bazen toksik ara metabolitlerin ortaya çıkmasını da azaltır. Ancak hepatik metabolizmada konjüгasyon (özellikle glukoronidasyon) metabolitleri polar ve çözümlü hale getirerek gerek safradan gerekse idrardan klirensi sağlar. Bozulması metabolitlerin birikimi ve farklı organlarda olası dokusal ve işlevsel zedelenmeye neden olur.

11. (b)

Lidokain amino-amid yapılu lokal anestetik ve antiaritmik ilaç, büyük oranda (%95) hepatik non hidrolitik CYP3A4 ile N—dealkilasyon (iki C₂H₅ kökten birisi atılır) ve aktif olan monoetilglisinsilidid (MEGX)molekülüne dönüşür. Bu molekülde gene CYP3A4 ile de alkile olur ve glisinsilidid'e (GX) dönüşür. MEGX ve GX idrarda atılır. CYP3A4'ün yanı sıra CYP1A2, CYP2E1, CYP2D6 Vd metabolizmaya katılır. Ayrıca lidokain ikinci metabolik değişim olan aromatik N-hidroksilasyon'a da dönüşür. Diğer üçüncü metabolik yolak ise mikrozomal amidaz tarafından gerçekleşir ve 2-6 Ksilidid ortaya çıkarır.

12. (C)

Prokainamid yüksek Pka (9.3) değerine sahip, proteine bağlanması düşük (%15-20), bazik ve proksimal tubüler hücreden atılan katyonik ilaçtır. Bu nedenle renal klirensi idrar pH değerinden etkilenmez. Soruda verilen diğer ilaçlar da proksimal tubüllerden atılır, ancak bunlar asidik ilaçlardır.

13. (e)

CYP1A2 çeşitli ilaçların yanı sıra (karbamazepin, omeprazol) sigara ve lahana ile de indüklenir. Soruda verilenlerin ibuprofen dışındakiler CYP1A2 ile metabolize olduklarından dolayı metabolizmaları CYP1A2 indüksiyonunda artar. Bu konu da sigara ile kafeinli içeceklerin birlikte alınması sosyal ve kinetik önem taşımaktadır.

14. (d)

15. (a)

16. Soruda adı geçen moleküllerin tümü Faz II-metabolizmada ilaçlar ile konjüge olur.

17. (a) Süksinilkolin iki asetilkolin molekül bileşimidir. Karaciğerde sentezlenen ve plazmada bulunan butiril kolinesteraz (BCHE, plazma kolinesteraz, psödokolinesteraz) tarafından hızlı şekilde hidrolize edilerek süksinilmonokolin ve koline dönüşür. Süksinilmonokolin de süksinik asit (inaktiftir) ve koline dönüşür. Kısa etki süresi nAChR reseptöre bağlanma-ayrılma kinetiği ile BCHE tarafından hızlı metabolizmasına bağlıdır ACh sinir kas kavşağında bulunan AChE enzimi tarafından çok hızlı hidrolize olurken, bu kavşakta BCHE bulunmadığı için süksinilkolin ACh'den daha yavaş hidrolize olur ve nAChR bağlı kalarak membran potansiyelini repolarizasyon eşiği üzerinde bir potansiyelde tutarak ACh ile olacak depolarizasyonu engeller.

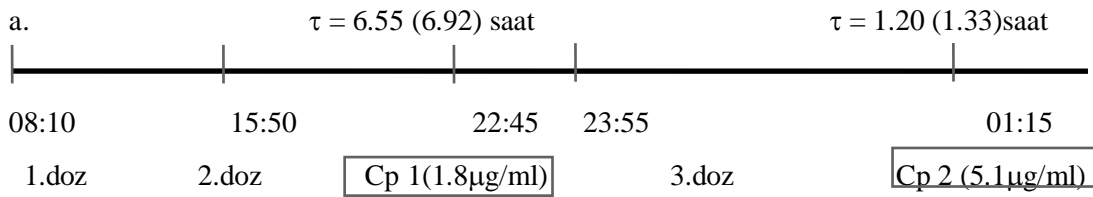
18. (b), (c), (d), (e)

19. DOĞRU. Multiple karboksilesterazlar ester- ve amid-içeren ilaçları serbest asid ürünlerine dönüştürürler. Bu enzimler endoplazmik retikulumde bulunur.

20. DOĞRU. Hidrofilik ilaçlar başlıca sistemik dolaşıma dağılırken, hidrofobikler çeşitli dokulara dağılır.

İlaç dozunun bireyselleştirilmesi ve optimizasyon prosedürü

1.



b. In Cpav zaman ilişkisinden elde edilen doğrunun eğimi = k; aşağıdaki gibi de hesaplanır:

$$Kel = \frac{\ln \left(\frac{C_{pmax}}{C_{pmin}} \right)}{t_{min} - t_{max}} = \frac{\ln \left(\frac{5.1}{1.8} \right)}{6.92 \text{ saat} - 1.33 \text{ saat}} = 0.1860 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / 0.186 \text{ saat}^{-1} = 3.7 \text{ saat}$$

c. C_{max} teorik doruk yoğunluktur, infüzyon tamamlandığında elde edilir. T_{max} ; İnfüzyon başlangıcından doruk örnek toplamaya kadar olan süredir. $T_{infüzyon}$; İnfüzyon süresidir.

$$C_{max} = C_{pmax} / e^{-k \cdot (T_{max} - T_{infüzyon})} = 5.1 \text{ µg / ml} / e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \cdot (1.33 - 0.5 \text{ saat})} = 5.95 \text{ µg/ml}$$

C_{min} teorik düşük yoğunluktur. Dozlar arasında son aralığın sonuna doğru hesaplanır.

τ : Programlanan aralık, gerçek τ olmayabilir. C_{\min} dozlar arası sonuna doğru C_{\max} değerinden dan ekstrapole edilir.

$$C_{\min} = C_{\max} e^{-k(\tau - T_{\text{infüzyon}})}$$

$$= 5.95 \mu\text{g/ml} e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \cdot (8 \text{ saat} - 0.5 \text{ saat})} = 1.47 \mu\text{g/ml}.$$

Not: T_{\max} aşağıdaki denklemden hesaplanabilir:

$$t_{\max} = \frac{1}{Ka - Ke} \times \ln \frac{Ka}{Ke}$$

d. C_{\max} ve C_{\min} kullanarak, Vd hesaplanır.

$$Vd = \frac{\text{Doz} \times (1 - e^{-ke \times T_{\text{infüzyon}}})}{T_{\text{infüzyon}} \times (Ke) \times [C_{\max} - (C_{\min} \times e^{-ke \times T_{\text{infüzyon}}})]}$$

$$Vd = \frac{100 \text{ mg} \times (1 - e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times 0.5 \text{ saat}})}{0.5 \text{ saat} \times (0.186 \text{ saat}^{-1}) \times [5.95 \text{ mg/L} - (1.47 \text{ mg/L} \times e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times 0.5 \text{ saat}})]} = 20.7 \text{ L}$$

e. Hedef C_{\max} 8 $\mu\text{g/ml}$ ve C_{\min} 1.0 $\mu\text{g/ml}$ için:

f. İstenen kararlı durumdaki C_{\max} ve C_{\min} yoğunluğu ve hesaplanan k 'ya bağlı yeni τ hesaplanır:

$$\text{Hedef } \tau = \frac{\ln(\text{Hedef } C_{\max}/C_{\min})}{Ke} + T_{\text{infüzyon}}$$

$$\text{Hedef } \tau = \frac{\ln(8/1)}{(0.186 \text{ saat}^{-1})} + 0.5 \text{ saat} = 11.7 \sim 12 \text{ saat}$$

g. Yeni C_{\max} ve C_{\min} hesaplanır:

$$\text{Doz} = T_{\text{infüzyon}} \times K \times Vd \times \text{hedef } C_{\max} \times \frac{(1 - e^{-ke \times \tau})}{(1 - e^{-ke \times T_{\text{infüzyon}}})}$$

$$\text{Doz} = 0.5 \text{ saat} \times (0.186 \text{ saat}^{-1}) \times 20.7 \text{ L} \times 8 \frac{\text{mg}}{\text{L}} \times \frac{(1 - e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times 12 \text{ saat}})}{(1 - e^{-ke \times 0.5 \text{ saat}})}$$

$$= 155 \text{ mg}$$

h. τ ve doz yuvarlak bir değer olarak kullanıldığından teorik C_{\max} ve C_{\min} hedef değerlerden farklı olabilir.

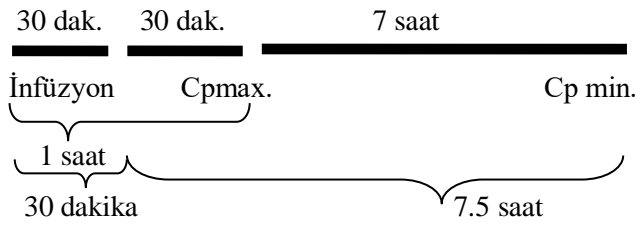
$$C_{\max, ss} = \frac{Ko \times (1 - e^{-ke \times T_{\text{infüzyon}}})}{(Ke) \times Vd \times (C_{\max} - (1 - e^{-ke \times \tau}))}$$

$$C_{\max, ss} = \frac{150 \text{ mg} / 0.5 \text{ saat} \times (1 - e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times 0.5 \text{ saat}})}{(0.186 \text{ saat}^{-1}) \times 20.7 \text{ L} \times (1 - e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times 12 \text{ saat}})} = 7.8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

$$C_{\min, ss} = C_{\max, ss} \times e^{-k(\tau - T_{\text{infüzyon}})}$$

$$= 7.8 \mu\text{g/ml} \cdot (e^{-0.186 \text{ saat}^{-1} \times (12 \text{ saat} - 0.5 \text{ saat})}) = 0.9 \mu\text{g/ml}$$

2.



$$Ke = \frac{(5,2 \mu g \cdot mL^{-1}) / 1,7 \mu g \cdot mL^{-1}}{(7,5 \text{ saat} - 1,0 \text{ saat})} = 0,172 \text{ saat}^{-1}$$

$$K = \frac{\ln(5,2 \mu g \cdot mL^{-1} / 1,7 \mu g \cdot mL^{-1})}{7,5 \text{ saat} - 1 \text{ saat}} = 0,172 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / 0,172 \text{ saat}^{-1} = 4,0 \text{ saat.}$$

$t_{1/2}$ sürdürme dozu başladıktan sonra kararlı durumun oluştuğu ile ve ilaç verilisinin kesildikten sonra vücuttan tamamen ($5 t_{1/2}$) Klirensi ile ilgili bilgi sağlar?

Ke ve Cp bilindikten sonra, üç parametre hasta için tedaviyi bireyselleştirmede yardımcı olur:

a. Ekstrapolasyon:

$$\begin{aligned} C(t) &= C_0 \times e^{-kt} \\ &= (5,2 \mu g / mL) e^{(-0,172 \times 7)} \\ &= 5,2 \times 0,3 = 1,56 \mu g/mL. \end{aligned}$$

b. Geri ekstrapolasyon ($C_{p_{max}}$ 1 ölçmek için):

$$C(t) = C_0 / e^{-kt} = 5,2 \mu g \cdot mL^{-1} / e^{(-0,172 \times 0,5)} = 5,7 \mu g/mL$$

3Cp'nin belli bir düzeye düşme süresini göstermek:

5.7 'den \longrightarrow 0.5 $\mu g/mL$ düşme süresi t =

$$\ln \frac{\ln(C_0/Ct)}{Ke} = \ln \frac{\ln(5,7 \mu g \cdot mL^{-1} / 0,5 \mu g \cdot mL^{-1})}{0,172 \text{ saat}^{-1}} = 14,1 \text{ saat}$$

3.

$$Vd = 0,6 \text{ L/kg} \times 80 \text{ kg} = 48 \text{ L}$$

$$\begin{aligned} K &= Vd \times D\dot{I}/t \\ &= 48 \text{ L} \times 1/240 \text{ dak} \\ &= 0,193 \text{ L/dak} \\ &= 193 \text{ mL/dak} \end{aligned}$$

4. $Kl = \dot{I}nfüzyon \text{ oranı} / C_{ss}$;

$$\frac{\dot{I}nfüzyon \text{ oranı } 1}{C_{ss1}} = \frac{\dot{I}nfüzyon \text{ oranı } 2}{C_{ss, hedef}} ; \frac{2 \text{ mg/dak}}{2,7 \text{ mg/L}} = \frac{\dot{I}nfüzyon \text{ oranı } 2}{4 \text{ mg/L}}$$

$$\text{İnfüzyon oranı } 2 = \frac{2 \text{ mg/dak} \times 4 \text{ mg/L}}{2.7 \text{ mg/L}} = 2.96 \text{ mg/dk}$$

5. Kararlı duruma $5 \times 8 = 40$ saat sonra ulaşılır.

$$\begin{aligned} 12 \text{ saat sonra } C_{ss} \text{ fraksiyonu} &= 1 - e^{-kt} \\ &= 1 - e^{-0.087 \text{ saat}^{-1} \times 12 \text{ saat}} = \%65 \end{aligned}$$

İnfüzyon aynı oranda devam ederse:

$$C_{SS} \frac{C_p(t)}{(1 - e^{-ke \cdot xt})} = \frac{(16,2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})}{(1 - e^{-0,087 \text{ saat}^{-1} \times 12})} = 25,0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$$

6. Vankomisin'in klirensı ve buna bağlı verilmesi gereken yeni doz hesaplaması aşağıdaki basamaklarla yapılır:

a-hastanın kreatinin klirensı (KL_{kr}) bulunur:

$$KL_{kr} = 25 \text{ mL/dak/70 kg}$$

b-hastada normal böbrek fonksiyonun fraksiyonu (Kf) hesaplanır:

$$Kf = \frac{(25 \text{ mL} \cdot \text{dak}^{-1})}{(100 \text{ mL} \cdot \text{dak}^{-1})} = 0,25$$

Buradan hastanın böbreği sağlıklı birisine göre %25 oranında çalışmaktadır.

c- Sağlıklılarıdaki değişmemiş atılan sistemik ilaç fraksiyonu (fe_{nl}) kullanılır (literatürden Vankomisin için bu değer %79'dur (fraksiyon olarak 0,79))

d-Renal faktör (rf_{pt}) olarak bilinen değer bulunur:

$$rf_{pt} = 1 - [fe_{nl} \cdot (1 - Kf)]$$

$$rf_{pt} = 1 - [0,79 \times (1 - 0,25)] = 0,41$$

e- Hasta total ilaç klirensı $KL_{pt} = rf_{pt} \times$ normal klirens değeri (mL/dak/kg):

$$Klerans_{pt} = (1,4 \text{ mL} \cdot \text{dak}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}) \times 0,41 = 0,57 \text{ mL} \cdot \text{dak}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$$

Bu verilere göre vankomisin klirensı 1.4 mL/dak/kg olan 70 Kg sağlıklı insanda 2100 mg verildiği halde, böbrek yetmezliği olan hastamızda :

$$\text{Doz} = 0,57/1.4 \times 2100 = 855 \text{ mg/70 kg (12,2 mg/kg)}.$$

Ayrıca hasta dozu aşağıdaki denklemlerden de hesaplanabilir:

$$\text{Hasta dozu} = \text{Sağlıklı dozu} \times [(1 - fe_{nl}) + fe_{nl} \times \frac{\text{Hasta böbrek fonksiyonu}}{\text{Sağlıklı böbrek fonksiyonu}}]$$

$$\text{Hasta dozu} = 2100 \text{ mg} \times [(1 - 0.79) + 0.79 \times \frac{25 \text{ mL/dk}}{100 \text{ mL/dk}}]$$

$$\text{Hasta dozu} = 2100 \text{ mg} \times [0.21 + 0.1975] = 855.75 \text{ mg}$$

7. Klirens böbrek = 1,4 L/saat; Klirens hepatik dışı = 5,4 L/saat.

Teofilinin yükleme dozu = $C_{max} \times V_d$

$$= 19 \text{ mg/L} \times 35 \text{ L} = 665 \text{ mg}$$

Südüürme dozu: Bunu hesaplamak için önce dozlar arası süre (τ) hesaplanmalıdır:

$$\tau = [\ln C_{\max} - \ln C_{\min}] / (Kl_{\text{böbrek}} / V_d)$$

$$= [\ln 19 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} - \ln 11 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}] / (1.4 \text{ L/saat} / 35 \text{ L}) = 13,7 \text{ saat. Bu da 12 veya 14 saate yuvarlanabilir.}$$

$$\begin{aligned} \text{Südüürme dozu} &= [C_{\max} \cdot V_d] \times [1 - e^{-(Kl_{\text{böbrek}} / V_d) \times \tau}] \\ &= [19 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1} \times 35 \text{ L}] \times [1 - e^{-(1.4 \text{ L/saat} / 35 \text{ L}) \times 12 \text{ saat}}] \\ &= 252,7 \text{ mg. Bu da } 250 \text{ mg'a yuvarlanır.} \end{aligned}$$

τ süresi 12 saate yuvarlandığı için C_{\max} ve C_{\min} yeniden hesaplanır:

$$\begin{aligned} C_{\max} &= \text{südüürme dozu} / [V_d \times (1 - e^{-(Kl_{\text{böbrek}} / V_d) \times \tau})] \\ &= 250 \text{ mg} / 35 \times 1 - e^{-(1.4 \text{ L/saat} / 35 \text{ L}) \times 12 \text{ saat}} \\ &= 18,74 \text{ mg/L} \end{aligned}$$

$$C_{\min} = C_{\max} \times (1 - e^{-(Kl_{\text{böbrek}} / V_d) \times \tau}) = 11,60 \text{ mg/L}$$

8. (d)

9. (b)

10. (e)

Asetilasyon sitozol'de (N-asetil transferaz) gerçekleşen, endojen kaynaklardan (asetil -CoA) asetil kökünü amin ve ilaçlara (izoniazid, klonazepam gibi) konjüğe eder. Şıklar a-c Faz1 oksidasyon örnekleridir. Ayrıca, mikrozomal prostaglandin sentaz-1 MAPEG (membrane-associated proteins involved in eicosanoid and glutathione metabolism) grubunda yer alan PGH2'yi PGE2'ye dönüştürür. mPGSE-1 pro-inflamatuar, nosiseptif ve anjiyojenik özelliklere sahiptir. Seçici inhibisyonu daha az yan etkiler ve daha etkin antinflatuar edeceği beklendiğinden yeni ilaçların hedefi olmuştur (sonlicromanol gibi).

11. Teofilin CYP1A2 ile metabolize olurken, sertralin CYP2C19 ile metabolize olur. Omeprazol ise CYP1A2'yi indükler, fakat CYP2C19'u inhibe eder. Dolayısıyla teofilinin metabolizması artar ve kan düzeyi düşebilir ve subterapötik düzeyden tedavi olumsuz etkilenebilir. Öte yandan Sertralin'in kan düzeyinin artması beklenir ve ortaya çıkacak yan ve/veya ters etkilere dikkat edilmelidir. Her iki durumda doz ayarlanması önerilir.

12. Peramivir klirensı ve buna bağlı verilmesi gereken yeni doz hesaplaması aşağıdaki basamaklarla yapılır:

a. Hastanın kreatinin klirensi (Kl_{kr}) = 10 mL/dak/70 kg.

b. Hastada normal böbrek fonksiyonun fraksiyonu (K_f) hesaplanır:

$K_f = 10 \text{ mL/dak/70 kg} / 100 \text{ mL/dak/70 kg} = 0,10$ (hastanın böbreği sağlıklı bireye öre %10 oranında çalışmaktadır).

c. Sağlıklılarda piramivir sitokromal enzimlerle pek fazla metabolize olmaz. Ayrıca da P-gp gibi ilaç atıcı molekülerin de sübratı değildir. Değişmemiş atılan sistemik ilaç fraksiyonu ($f_{e_{nl}}$) = %90'dır (fraksiyon olarak 0.9).

d. Renal faktör ($r_{f_{pt}}$) olarak bilinen değer bulunur:

$$r_{f_{pt}} = 1 - [f_{e_{nl}} \cdot (1 - r_{f_{x_{pt}}})] = 1 - [0,9 \times (1 - 0,1)] = 0,19.$$

e. Hasta total ilaç klirensı $KL_{pt} = r_{f_{pt}} \times \text{normal klirens değeri (mL/dak/kg)}$:

$$KL_{pt} = (0,4 \text{ mL/dakika/kg}) \times 0,19 = 0,0076 \text{ mL/dakika/Kg.}$$

Bu verilere göre piramivir klirensi 0,4 mL/dak/kg olan 70 kg sağlıklı insanda 600 mg verildiği halde, böbrek yetmezliği olan hastamızda :

$$\text{Doz} = 0,0076 / 0,4 \times 600 \text{ mg/70 kg} = 114 \text{ mg/70 kg} (\sim 100 \text{ mg/hasta}).$$

13. Yükleme dozu = $C_p \times V_d$;

$$= 3 \mu\text{g/mL} \times 0,5\text{L/kg}; \quad 3 \text{ mg/L} \times 0,5 \text{ L/kg} = 1,5 \text{ mg/kg.}$$

Lidokainin dağılımı çok hızlı olup $t_{1/2\alpha} = 10$ dakika gibi kısa süre içinde tamamlanır. Bu nedenle 10-20 dak sonra veya ektopik vuruşların tekrar ortaya çıktığında yükleme dozu tekrarlanır. Buna alternatif olarak yükleme dozundan sonra $120 \mu\text{g/kg/dak}$ 25 dakika süre ile verilir ve daha sonra tedaviye sürdürme dozu ile devam edilir.

Lidokain %30 albümine, %70 α 1-asit glikoprotein'e bağlanır (bu protein sirozda artarken miyokard infarktüsü sonrası azalır). Sağlıklı insanda lidokain yarı ömrü 2 saat civarındadır fakat yarı ömrü akut miyokard infarktüsü ve kronik karaciğer hastalığında artar (3-4 saat ve 5 saat, sırasıyla). Lidokainin serbest yoğunluğu akut miyokard enfarktüsünde değişmez ve toksisitesi artar. 24 saatten uzun bir süre infüze edilirse lidokain dozu azaltılmalıdır. Lidokainin klirensi yaşlanma ve bazı ilaçlar (propranolol) ile azalır ve bu gibi durumlarda da lidokainin dozu ayarlanmalıdır (azaltılmalıdır). Kronik kalp yetmezliğinde klirens azalır ve $5,5 \text{ mL/dak/kg}$ düzeyine düşer (serbest lidokain oranı klirensi değiştirmez), ve sürdürme dozu ($C_{pss} \times Kl$) = $3 \mu\text{g/mL} \times 5,5 \text{ mL/dak/kg} = 16,5 \mu\text{g/kg/dak}$ 'dır uygulanır. Lidokainin klirensi kronik karaciğer hastalığında da azalır: $6,0 \text{ mL/dak/kg}$. Öte yandan lidokainin klirensi böbrek hastalığı ile değişmez çünkü lidokainin %5'i değişmeden idrarda atılır. Kronik karaciğer hastalığında lidokain sürdürme dozu = $3 \mu\text{g/mL} \times 6 \text{ mL/dak/kg} = 18 \mu\text{g/kg/dak}$.

Kan ilaç düzey analizinde verilışten sonra örnek alma zamanı çok önemlidir. İ.V. infüzyonda, tek verilışte C_{max} ilk 60 dakika içinde sağlanır. İkinci infüzyonda C_{max} yine 60 dakika içinde elde edilir fakat ilk verilışten daha yüksek olur. Kronik tedavi söz konusu ise kan düzeyi kararlı duruma erişildikten sonra ölçülmelidir (8-10 saat). Lidokainin C_p düzeyi $3-5 \mu\text{g/mL}$ arasında değişir. $1-2 \mu\text{g/mL}$ düzeyi subterapötik yoğunluktur. Refraktör prematüre ventriküler kasılmalar $6-8 \mu\text{g/mL}$ lidokain ile giderilir, fakat $9 \mu\text{g/mL}$ düzeyi üzerinde lidokain toksik etkileri (nöbet gibi) ortaya çıkar.

DİZİN

A

Absans nöbet	340
Adefovir	99
Adenomatoz	253
Adenosin difosfat/ ADP	12
Adenosin trifosfat/ ATP	12
Adzorban	161
Aerosol	149
Akalazya	248
Akciğerde metabolizma	226
Akciğerden emilim	143
Aklorhidri	259
Aktif taşıma	6
Aktin	153
Akut porfiri	254
Alan yöntemi	56
Albümin	271
Aldehit dehidrojenaz	198
Aldehit oksidaz	196
Aldosteron	311
Alfa 1 asit glikoprotein	89, 93, 276, 303
Alfa amilaz	259
Alınım taşıyıcısı	8
Alifatik alkol	204
Alifatik hidroksilasyon	183
Alkol dehidrojenaz	198, 252
Allopurinol	254
Allosterik bağlanma kinetiği	88
Allosterik inhibisyon	84
Alprazolam	225
Alzheimer hastalığı	12, 166
Amfetamin	109, 185
Amikazin kleransı	246
Amiloid β peptid	12
Aminoglikozid	5, 309, 338
Aminopeptidaz	229
Aminopirin	289
Amitriptilin	345
Ampisilin	6, 233
Analjezik kronofarmakolojisi	309
Androjen bağlayıcı protein	169
Anestezik ilaçlar	146
Anestezik kronofarmakolojisi	309
Anestezik ilaçlar	148, 278
Anjiotensin	230, 311
Anksiyolitik	279
Anne sütüne geçen ilaçlar	281
Antibiyotikler	337
Antibiyotiklerin entegrasyonu	348
Antidepresan	222
Antidiyabetik	279
Antiemetik	278
Antiepileptik	314

Antihipertansif	279
Antiinflamatuvarlar	341
Antikoagülanlar	343
Antikonvülzan	254, 279
Antipirin	294
Anyon taşıyıcı polipeptit	8
Apolipoprotein	11
Aril hidrokarbon hidroksilaz	218
Aromatik amino asit dekarboksilaz	224
Aromatik hidroksilasyon	185
Asebutolol	273
Asetaminofen	187, 188, 264, 294
Asetik asit kojüstasyonu	204
Asetilasyon	205, 207, 248, 269
Asetilkolin esteraz	190, 191, 192, 194
Asetilkolin yıkılması	193
Asidik ilaçlar	5, 110
Asidik ilaçlarla zehirlenme	111
Asiklovir	125
Askorbik asit	8, 154
Atenolol	5, 307
Atılım sabitesi	338
Atılma değişikliği	275
Atılma sabiti	39
ATP bağlanım kaset proteinleri/ABC	10, 11
Averaj konsantrasyon	58
Averaj	60
Azotiopürin	255
B	
Bağırsakta ilaç metabolizması	225
Bağırsaktan emilim	116
Bakampisilin	6
Barbitüratlar	168
Bastedo denklemi	321
Baxter filtresi	325
Bazik ilaçlar	5, 107, 110
Benzopiren	218, 219
Beta laktamaz	348
Beta reseptör	276
Biotin	131
Birinci derece kinetik	24, 26, 232
Birinci derece klerans	236
Birinci derece olmayan klerans	236
Biyoeşdeğerlik	49, 79
Biyoeşdeğersizlik	77
Biyolojik saat	299
Biyolojik yarı ömür	45
Biyotransformasyon	179
Biyoyararlanım değişikliği	78
Biyoyararlanım	2, 69, 75, 77, 100, 235
Biyoyararlanımı değiştiren etkenler	76
Botulinum	164
Böbrek hastalığı	97, 291
Böbrek hastalığında doz ayarlaması	321
Böbrek yetmezliği	292

Böbrekten atılan ilaçlar	275	Difüzyon oranı	147
Bruch's zarı	154	Digitoksin	343
Budesonid	144	Digoksin	45, 67, 97, 101, 233, 311
Bukal uygulama	104	Dilling denklemi	321
C		Dipridamol	311
Circumventriküler beyin bölgeleri	164	Dissolüsyon	103
Clark denklemi	319, 320	Disülfiram	221
Con-rod distrofisi	11	Diurnal aktivite değişikliği	302
Cowling denklemi	321	Diurnal değişim	300
Crumbs kompleks	3	Diyalizde doz ayarlama	326
Cushing sendromu	215, 315	Dizopiramid	306
CYP450 inhibitörleri	216	Doğru bağlanma	82
CYP450 izozimleri	216	Doksorubisin	313
CYP450 substratları	216	Dokuya bağlanma	97
Ç		Donepezil	191
Çay üzümü	114	Dopamin	99
Çocuk doz hesaplaması	257	Doruk plazma yoğunluğu	77
Çocuklarda yan etkiler	270	Down sendromu	254
Çoğul dozlama	73	Doz bireyselleştirilmesi	317, 346
Çoğul tedavi	174	Doz etkisi	33
Çoklu doz	53	Doza bağımlı kinetik	33
Çoklu dozlarda kararlı durum	57	Dozlama oranı	58, 69
Çölyak hastalığı	289	Dozlar arası süre	68
Çözünen bağımlı taşıyıcı	9	Dubin-Johnson sendromu	11
D		E	
D amino asit oksidaz	196	Edie Hofstee	82
Dağılım değişikliği	261	Efektif doz	65
Dağılım hacmi	170, 171, 177, 233	Efikasite	346
Dağılım hacminin belirlenmesi	173	Eflüks	9, 117
Dağılım ritmi	307	Ekstrahepatik	274
Dağılım yarı ömrü	44	Ekstraselüler sıvı	258
Dağılım	247	Ekstresek apoptoz	312
Dalgalanma	60, 61	Ekzositoz	7
Dapson	206, 251	Elektroporasyon	141, 143
Dealkilasyon	185	Embriyo	157
Deaminasyon	185	Emilim derecesi	3, 79
Debrisoquin	307	Emilim döngüsü	162
Değişik ince ayarlanabilir doz	65	Emilim oranı	49, 119
Değişik kabaca ayarlanabilir doz	65	Emilim permeasyon	102
Değişmeden atılan ilaçlar	237	Emilim ritmi	303
Dehidroaskorbik asit	154	Emilim yarı ömrü	46
Dehidropeptidaz inhibitörü	270	Emilim	2, 247
Demir emilimi	125	Emzirmede ilaç kullanımı	279
Depo preparatlar	67	Enantiomer oranı	276
Deri altı ilaç emilim	136	Endositoz	6
Deriden ilaç emilimi	137	Enema	122
Derin doku kompartmanı	22	Enterohepatik döngü	133, 163
Dermal bariyer	140	Entral veriliste parametreler	38
Dermal emilimi değiştiren etkenler	139	Enzim indükleyici ilaçlar	214
Dermal metabolizma	139, 225	Enzim indüksiyonu	213, 215, 220
Desfluran	148	Enzim inhibisyonu	220
Desülfürasyon	185	Epidermise bağlanma	140
Diazepam bölgesi	93	Epilepsi	314, 315, 333
Diazepam	98, 123, 273	Ergot	305
Dibukain	251	Eritrositlere ilaç bağlanması	92

Eroin	6, 99	Glisin	154
Etanol	274	Glisinmidodrin	100
Etilendiamin	345	Glukoronid ile konjügasyon	204
Etnisite	141	Glukoronidasyon	133, 248, 268
Etoposid	314	GLUT	18
Etosüksimid	340	Glutasyon	154
Evans	320	Glutasyon S transferaz	208
F		Goblet hücresi	156
Flavonoid	246	Görelî biyoyararlanım	75
Farmakodinamik	1	Grey baby sendromu	263
Farmakokinetik	1	Greyfurt	10, 112, 246
Farmakodinamik tolerans	335	Gut	254
Farmakokinetik parametreler	247	H	
Farmakokinetik tolerans	335	Hastalıkların ilaçların bağlamasına etkisi	97
Farmakoloji	1	Heksaklorofen	270
Farmasötik eşdeğer	79	Heksoz taşıma sistemi	9
Favipiravir	185	Hemodiyaliz etkisi	324, 328
Faz advans	298	Hemoksijenaz	126
Faz dağılım	178	Henderson Haselbalch denklemi	105
Faz I metabolizma yolları	183	Henle kıvrımı	238
Faz II enzimleri	228	Hepatik ilaç kleransı	243
Faz pozisyonu	298	Hepatik klirens	133, 235, 243
Fenilbutazon	162	Hidralazin	134
Feniletimalonamid	340	Hidrofilik	2, 3
Fenitoin	34,68,162, 262, 340	Hidrofobik	2, 3, 23
Fenobarbital	340	Hidrokortizon	117,139, 304, 315
Fentanil	302	Hidroksinonenal	199
Ficks yasası	3	Hidroliz	186, 251
Fizikokimyasal özellik	77	Hill denklemi	85, 89
Flavoprotein	180	Hill Langmuir denklemi	87
Flip flop	46, 135	Hipertiroidizm	294
Flurazepam	100	Hipodermis	138
Flutikazon propionat	144	Hipotalamus	301
Folat taşıyıcı	132, 155	Hipotiroidizm	289, 294
Folat	132	Hodgkin lenfoma	313
Formoterol	145	Homatropin	151
Fosfodiesteraz	188	Homeostaz	296
Fosfolipit tabaka	2	Hormon	279
Fosfotidilinozitol fosfat	3	Hücre zarı	2
Fraternal ikiz	223	Hyaluronidaz	137
Fried denklemi	321	İ	
Fu değeri	239	İbuprofen	341
Furosemid	98	İç kulaklarda ilaç emilimi	160
G		İçerî dönük alım pompası	8
Gabapentin	153, 260	İçeri alma taşıyıcıları/SLC	9
Gaddum denklemi	88	İdeal vücut ağırlığı	256
Gama aminobütirik asit	200	İdrar alkalinizasyonu	108
Gama globulin	276	İdrar ölçümleri	52
Gastrik boşalma	105	İki kompartman modeli	21, 175
Gastrik salınım	163	İkinci derece kinetik	27
Genetik polimorfizm	247, 248	İlacı özgün etkenler	331
Gentamisin	66,233, 347	İlacın emilen miktarı	77
Ghrelin	304	İlaç çözünmesi	105
Gilbert hastalığı	118, 255	İlaç dışı etkenler	331
Glikoz taşıyıcılar	19		

İlaç difüzyonu	3	Kan akım hızı	115
İlaç doz hesaplaması	38	Kan aköz engeli	152
İlaç doz konsantrasyon etki ilişkisi	64	Kan beyin engeli	12,163, 164
İlaç duyarlılık artışı	254	Kan BOS engeli	166
İlaç emilim oranı	162	Kan ilaç düzeyi	120
İlaç esterifikasyonu	100	Kan retina engeli	152
İlaç iyonizasyon derecesi	105, 281	Kanamisin	233, 346
İlaç kleransı	92, 231	Kanda ilaç bağlanması	89
İlaç konsantrasyon tahmini	53	Kanser kemoterapisi	13
İlaç oksidasyonu	181	Kapsül	101
İlaç ortalama kalış süresi	46	Karaciğer hastalığı	98,283
İlaç rezervuarı	96	Kararlı durum dağılım hacmi	176
İlaç salınım sırası	78	Kararlı durum yöntemi	56
İlaç taşıyıcı protein	9	Kararlı durum	39, 56
İlaç verilmiş yolları	137	Kararlı duruma erişim süresi	59
İlaç	1	Kararlı durumda ilaç birikim	63
İlaç ilaç etkileşimi	79	Karbamazepin	339
İlaçların fetüs üzerindeki etkileri	282	Karbenisilin	233
İlaçların neden olduğu teratojenite	282	Karbenoksolon	224
İlk geçiş etkisi	133	Karboksil esteraz	118
İlk geçiş	132	Karboksil esteraz	189
İlk geçişe maruz olan ilaçlar	111	Kardiyak glikozitler	343
İlk geçişe uğrayan ilaçlar	134	Kardiyovasküler ilaçlar	311
İlk geçişin klinik önemi	134	Kardiyovasküler sistem hastalıkları	289
İmipenem	270	Karnitin	154
İmipramin	133	Karşılıklı resiprokal bağıntısı	83
İndandion	343	Katekol O metil transferaz (COMT)	150
İnfluenza	295	Kavitasyonul ultrason	143
İnfluks	9, 117, 154	Keratinosit	140
İnhale anestezi	143	Kes tart yöntemi	52
İnhale doz	149	Ketamin	307
İnozitol	132	Ketoprofen	304, 307
İnsan serum albümini	93	Kısa yarı ömür	61
İntrahepatik kolestaz	11	Kinetik homojenite	317
İntramusküler ilaç emilimi	134	Kinetik linerite	28
İntramusküler ilaç emilimi	135	Kistik fibrozis	10
İntranazal	261	Kitosan	5
İntravenöz ilaç emilimi	136	Klatrin	7, 145
İrinotekan	118, 313	Klaudin	151
İvermektin	103	Klerans oran sabiti	233
İyon tuzağı	111	Klirens ritmi	309
İyonizasyon derecesi	109, 111	Klirens	38, 231, 233, 234, 247
İyonizasyon	104	Klint değeri	239
İzoenzim	216	Klofibrat	287
İzoniazid	208, 249	Kloramfenikol	186, 264
İzoproterenol	276	Klorazepat	100
İzosorbid dinitrat	311	Klordiazepoksid	123
K		Kobolamin	132
Kadherin	153	Kodein	264
Kafein metabolizması	188	Koklear partiyon	161
Kafein	189	Kolaylaştırılmış taşıma	8
Kalıtısal polimorfizm	212	Kolesterol	11, 315
Kalsein	17	Kolinesteraz	186
Kalsifidiol	128	Kolondan emilim	122
Kalsitriol	128	Kompetitif inhibisyon	83, 220

Kompetitif olmayan inhibisyon	219	Melfalan	153
Konfluent hücreler	314	Meme kanseri direnç proteini	11
Konjestif kalp yetmezliği	291	Meperidin	264, 310
Konjonktiva- korneadan ilaç taşınması	150	Metabolik aktivasyon	209
Konjüge glutatyon	199	Metabolizma faz I	265
Konsantrasyon yanıt ilişkisi	332, 334	Metabolizma faz II	268
Kontraseptif	218	Metabolizma oranı	39
Kornea	151	Metabolizma	179
Koroid pleksus	166	Metadon	62
Kortikal toplayıcı dukt	309	Methemoglobinemi	251
Kortikosteroid bağlayan globülin	90	Metilasyon	269
Kortikosteroid	279	Metoklopramid	288
Kreatin klirensi	240, 269, 275	Metotreksat	154
Kronerji	298	Meyvelerin ilaç kinetiği	114
Kronik pulmoner hastalıklar	146	Michaelis Menten sabitesi	154, 236
Kronobiolojik aktiviteler	306	Michaelis Menten denklemi	32
Kronobiyoloji	297	Michaelis Menten kinetiği	7, 32
Kronoestezi	298	Midazolam	310
Kronofarmakokinetik	298	Mikro iğne	142
Kronofarmakokinetik	311	Mikro oran sabitesi	43
Kronofarmakoloji	298	Mikroderm ponzalama	143
Kronokinetik	297	Mikrosfer ilaç taşıyıcısı	156
Kronoterapi	298	Mikrozomal enzimler	203
Kronotoksosite	298	Minimum dip noktası	58
Ksantin	345	Minimum efektif konsantrasyon	317
Kümülyasyon	174	Minimum toksik konsantrasyon	317
Kümülatif idrar ilaç kleransı	242	Minimum tolere edilebilir doz	65
L		Moleküler ağırlık	6
L DOPA	99,166	Monoamin oksidaz	195, 196
Labetalol kleransı	246	Monoasetildapson	251
Lidokain	133	Mono eksponansiyal	64
Lineer farmakokinetik	28	Monokarboksil	155
Lineer kinetik	28	Morfin	6, 99, 264
Lipinski kuralı	76	Muköz membran	156
Lipit havuzu	23	Mutlak biyoyararlanım	75
Lipit taşıyıcı	304	N	
Lipofilik toksinlerle zehirlenme	24	N dealkilasyon	183
Lipofilik	167	N hidroksilasyon	183
Lipofilisite	4, 5, 100, 139	Nar	114
Lipoksijenazlar	197	Nazal ilaç Emilimi	156, 157
Lipoproteinlere bağlanma	96	Nazal metabolizma	226
Lityum	344	Nazal yoldan ilaç Emilimi	155
Lizozomal tuzak	150	Nazal	156
Lorazepam	268	Nefrotik sendrom	287
Lupus eritematozus	249	Netilmisin	347
M		Niasin	131
Major ilaç taşıyıcıları	146	Nifedipin	304
Maksimal atılma oranı	69	Nitrat	200
Maksimum eliminasyon kapasitesi	67	Nitrazepam	276
Maksimum oral yararlanım	76	Nitrik oksid	311
Maksimum tepe noktası	58	Non kompartıman farmakokinetik	23
Maksimum tolere edilir doz	65	Non kompetitif antagonizma	84
Malation	190	Non lineer farmakokinetik	29, 68
Malin hipertermi	253	Nortriptilin	304, 345
Megalin	161	Nöropati target esteraz	195

Nörotoksisite	270	P-glikoprotein/ P-gp	11, 12
Nükleosid taşıyıcıları	153	Pinositoz	6
O		Piperin	112
O glukronidasyon	204	Piridoksal fosfat	200
Odyum bikarbonat	238	Piridoksamin	131
Okludin	164	Piridoksin	131
Oksazepam	294	Pirilamin	153
Oksidasyon	185, 273	Pirimidin	6
Oksidatif metabolizma	183	Plasenta	160
Oksimetolon	305	Plasentadan emilim	157
Oksintik hücreler	304	Plasental enzimler	157
Oktanol	138	Plazma hacmi	56
Onkotik basınç	231	Plazma ilaç düzeyi	1
Opiyat	278	Plazma ilaç konsantrasyonu	50,332
Oral antikoagülan	279	Plazma proteinlerine bağlanma	92, 97
Organ kan akımı	241	Plazma yoğunluğu	20
Organik anyon taşıyıcı	8, 270	Plazma yoğunluğunu tahmini	46
Organik anyon	9	Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu	90
Organik katyon taşıyıcı	8	Plazmadan süte geçiş	107, 110
Organik katyon	9	Polar ilaçlar	56
Organofosfat	190, 194	Polarite	3, 5
Ortalama emilim süresi	49, 80	Porfiri metabolizması	253, 254
Ortalama kalma süresi	23	Porfobilinojen	254
Ortalama kan basıncı	231	Portakal suyu	113
Ortalama transit süresi	49	Pozitif feed back	3
Ortostatik hipotansiyon	276	Pradefovir	99
Ostwald katsayısı	148	Prazepam	100
Ototoksisitesine	342	Prazosin	290
Ozmolarite	151	Prednizon	288
Ozmotik pompa	101, 123	Primidon	340
Ö		Prokain	151
Ön ilaç	6, 99	Prokainamid	101, 249, 334, 336
Ön ilaç kullanımı	99	Proksimal tübül	231, 238
P		Prolil karboksipeptidaz	230
Panküronyum	310	Prolin	200
Pantotenat	131	Propranolol kleransı	246
Pantotenik asit	131	Propranolol	68, 286
Paraoksonaz	189	Proteine bağlanma	170, 262
Paraselüler aköz difüzyon	5	Proteinlere bağlanma ritmi	306
Parasetamol metabolizması	187	Proteinlere ilaç bağlanma	81
Parkinson hastalığı	166	Proton amino asit taşıyıcısı	118
Partisyon katsayısı	4,138	Psikotropik ilaç	344
Pasif difüzyon	3	Psödokolinesteraz	194
Pediatri	259	Pulmoner ilaç emilimi	143
Pediyatrik endikasyonlar	270	Pulmoner ilk geçiş	147, 150
Pediyatrik ilaç kullanımı	265	Q	
Penisilin	233, 278	Quitapin	115
Pentazosin	123	R	
Peptid taşıyıcı	8, 124, 146, 155	Rahim ilk geçiş	158
Perisit	153	Rasemik ilaç	276
Permabilite	138	Rebound etki	127
Permeabiliteye göre biyoyararlanım	102	Redistribüsyon	23,176, 178
Permeasyon	141	Redüksiyon	186
Permeasyona göre biyoyararlanım	102	Rektal ülserasyon	123
Peroksidaz	201	Rektal yolla ilaç uygulama	122

Renal ilaç metabolizması	228	Sitokrom sistemi	180
Renal klerans	92, 236, 242	Sitokromal P450 (CYP450)	180
Renal plazma akımı	269	Sitotoksik ajan	278
Renal tübül	244	Siyatik palsi	136
Renin anjiyotensin aldosteron sistemi	230	Sizplatın	210, 304, 312
Renin	229, 311	Spermatozoit	168
Reseptör aracılı endositoz	6	Stargardt hastalığı	11
Retinaya emilim	150	Steril abse	136
Retinoik asit	127,198	Steroid hormonlar	12
Retinol bağlayıcı protein	128	Stratum korneum	138, 225
Retinol	127,198	Stria vascularis	161
Rezidual yöntem	54	Su partiyon katsayısı	144
Riboflavin	8,131, 294	Subaraknoid alan	166
Rifampin	246	Supozitivar	122
Romatoid artrit	302	Süksamitonyum	251
S		Sülfadimid	250
Sabit doz	64	Sülfasalazin	112, 250
Safra asitleri	116	Sülfasyon	205, 269
Safra tuzları	116	Sülfonilüre	279
Sagel	320	Süper pozisyon metodu	52
Salınım tablet	101	Süzdürme dozu	66
Salisbury kuralı	321	Sürfaktan	144
Salisilat	68,342	Ş	
Salyaya salınım	162	Şilomikron	128
Santral sinir sistemine ilaç geçiş	163	T	
Sawchuk zaskı kavramı	329	Tablet	101
Scatchard bağıntısı	82	Takrolimus	304
Schild denklemi	85	Taksol	17
Scribble kompleks	3	Tangier hastalığı	11
Sefaleksın	246, 291	Tardif diskinezi	276
Sefalosporin	348	Taurin taşıyıcısı	117
Serbest fraksiyon	24	Taurin	154
Serbest ilaç konsantrasyonu	335	Tek doz	53
Serum kreatinin düzeyi	240	Tek kompartıman modeli	20
Sıfır derece kinetik	24, 26,264	Tekrarlanmış doz	53
Sıvı ultra filtrasyonu katsayısı	325	Teobromin	188
Sigara kullanımı	272	Teofilin	263, 329
Siklesonid esteraz	228	Tepe konsantrasyon değeri	57
Siklofosfamid metabolizması	201	Terapötik alan	244
Siliyer hareket	145	Terapötik doz	331
Simetidin	244	Terapötik eşdeğersizlik	77
Simvastatin	112	Terapötik etki	331
Sindirim sistemi hastalıkları	288	Terapötik etkinlik	333
Sindirim sistemi yoluyla emilim	101	Terapötik indeks	68
Sindirim sisteminde ilaç metabolizması	224	Terapötik konsantrasyon	333
Sirkadiyen metabolizma ritmi	307	Terapötik	283
Sirkadiyen regülasyon	297	Teratojen	282
Sirkadiyen ritim	297, 298	Terbütalin	5
Sirkadiyen sistem	301	Termal ablasyon	143
Sirkadiyen zaman	297	Terminal yarı ömür klerans ilişkisi	46
Sirkamensual ritim	297	Terminal yarı ömür	44
Sirkanual ritim	297	Testise ilaç geçişi	168
Siroz	98	Tiamin	8, 130
Sistein	155	Tiazid	285
Sitokrom oksidaz	99	Timin	9

Tinitus	342	Yağ/ kan partiyon katsayısı	148, 167
Tiobarbital	185	Yağda çözünen ilaçlar	116
Tiopürin metiltransferaz	268	Yağda çözünür vitaminler	127
Tioürasil	253	Yağda çözünürlük	135
Tiroid hastalığı	294	Yanık	295
Tobramisin	347	Yarı ömrün belirlenme yöntemi	43
Tokoferol	129,154	Yarı ömür	42,233
Tokotrienol	129	Yaş dozu ilişkisi	320
Toksikan	63	Yaşa bağlı dinamik değişiklikler	276
Transdermal ilaç verilışı	142	Yaşa bağlı kinetik değişiklikler	257
Transketolaz eksikliği	255	Yaşa göre doz hesaplaması	319
Transkortin	304	Yaşlılarda kinetik değişiklikler	271
Transsellüler difüzyon	4	Yavaşça salıverilen preparatlar	67
Transsellüler sıvılar:	152	Yenidoğan doz hesaplaması	257
Trapezoidal yöntemi	50	Yenidoğan ilaç emilimi	260
Trisiklik antidepresan	345	Yenidoğanlarda ilaç duyarlılığı	264
Tropomiyosin	153	Yeşil çay	114
Tübüler salgılanma	93	Young denklemi	319
U		Yükleme dozu	65, 136
Un kompetitif antagonizma	84	Yüzey alanına göre doz hesaplaması	318
Up take pompası	8	Yüzey gerginliği	151
Urasil	9	Z	
Uzun yarı ömür	61	Zaman bağlı ilaç-konsantrasyon değişikliği	
Ü			37
Üç kompartıman modeli	22	Zeitgeber	297
Ülserojenik ilaç	272	Zidovudin	268
Ülserojenik preparatlar	101	β	
Üre	238	β amino asit taşıyıcısı	118
Ürik asit	238	β glukoronidaz	118
V		β hidrosisteroid dehidrojenaz	199
Vajinal yolla ilaç uygulama	158	β laktam antibiyotikler	165
Valasiklovir	125	β sheet breaker peptid	156
Valproat	31,304		
Valproik asit	98,341		
Varfarin bölgesi	93		
Varfarin	92, 253		
Vazopressin	309		
Venöz denklik modeli	239		
Verapamil	276		
Vinkristin	314		
Vitamin A	127		
Vitamin D	128		
Vitamin D	184		
Vitamin E	129		
Vitamin K	112, 129		
Vücut ağırlığı	255		
Vücut sıvı hacimleri	170		
Vücut sıvı yüzdeleri	277		
Vücut sıvılarının pH değerleri	110		
Warfarin	162,335		
Wegener's granulomatoz	11		
Wernicke korsakof sendromu	255		
X			
Xantin oksidaz	199,201		
Y			