

1

GENEL FARMAKOLOJİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ: İnsan-ilaç ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır ve 2 önemli alt bölüme ayrılır.

- **Farmakokinetik:** İlaçların **emilim (absorpsiyon), dağılım, metabolizma (biyotransformasyon) ve atılımını** vücudun ne şekilde etkilediğini inceler. Diğer bir deyişle biyolojik sistemin (**insanın**) **ilaç üzerine olan etkisini inceler.**
- **Farmakodinami:** İlaçların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile onların etki mekanizmalarını inceler. Diğer bir deyişle **ilacın biyolojik sisteme (insana) etkisini inceler.** Örneğin: **İlaç-reseptör, ilaç-enzim**, membran transport sistemlerinin ilaçlar tarafından etkilenmesi, veziküllerin boşaltılması, ilaçların sinaptik geri alımı baskılaması gibi.

FARMAKOKİNETİK

- **Absorpsiyon:** İlacın uygulandığı yerden **kan** veya lenf dolaşımına girebilmesi amacı ile **emilmesi** olayıdır (ilaç doğrudan kana verilmedi ise).
- **Dağılım (= Distribüsyon):** İlacın hedef **dokuya** ulaştırılmasıdır.
- **Metabolizma (Biyotransformasyon):** İlaç moleküllerinin vücutta uğradığı değişimdir. Bir ilacın vücut içerisinde metabolize olması, ilaç etkisini sonlandıran ya da başlatan (ön-ilaçlar için) bir mekanizma olabilir. Bazı ilaçlar ise vücutta hiç metabolize olmadan, doğrudan elimine edilebilirler (lityum gibi).
- **Eliminasyon:** İlaç aktif moleküllerinin kan dolaşımından ya da vücuttan çıkmasıdır.

ABSORPSİYON (EMİLİM)

İlaçların biyolojik membranları geçişleri

1) Pasif Transport

- **Pasif difüzyon:** İyonize halde olmayan ilaç molekülü, serbest fraksiyonu eşitleninceye kadar konsantrasyon gradiente boyunca membrandan geçiş gösterir. İyonize fraksiyonu **Henderson-Hasselbalch denkleminde** uygun şekilde geçiş gösterir.
- **Kolaylaştırılmış difüzyon:** Taşıyıcı aracılı mekanizmadır. **Plasma membranındaki proteinler** ile olur. Elektrokimyasal gradiente aracılığı ile gerçekleşir. Endojen solütler veya ilaçlar olabilir. SLC ailesinin bir üyesi olan organik katyon transporter (OCT), çeşitli solütler, tiamin, metforminin gibi maddelerin taşınmasından sorumludur.
- **Parasellüler transport:** Hücreler arası boşluklardan geçiş olur.

ASLA HELAL ETMİYORUZ

Bu eserin tüm hakları TUS-DATA A.Ş.'ye aittir. Yıllar boyunca verilen nice emek, zahmet, güncelleme telif ve yayın harcamaları ile bugünkü haline gelmiştir.

Bu eserin yasal olmayan yollarla (fotokopi, PDF vb.) edinilmesi iki açıdan daha yasak ve ahlak dışıdır.

1. Telif hukuku ve kanunlar açısından yasak ve cezaya tabidir.
2. Bütün inançlar açısından "yasak" ve "haram" dır. Kul hakkıdır ve TUSDATA ya da emeği geçen herhangi bir yazarımız, kul haklarını hiçbir şekilde helal etmeyeceğini ve bir çeşit "hırsızlık" yoluyla elde edilen yayınınızın fayda etmemesini gönülden dilediklerini açıkça deklare etmektedir.

Bu esere gerçekten ihtiyacı olan öğrenci arkadaşlarımızın; şubelerimize yazılı başvurusu ve incelememiz durumunda, iyi niyetle ve cömertçe hediye etmeye hazır olduğumuzu da deklare ediyoruz.

Mülkiyet haklarına tecavüz ne kadar çirkinse; mülkiyet haklarına saygı da o kadar asil bir duruştur.

TUSDATA

2) Aktif Transport: Enerji gerektirir, doyurulabilir ve selektiftir, ko-transporterlar tarafından kompetitif inhibisyona uğrayabilir. Elektrokimyasal gradiyente karşı yönde solütlerin taşınmasını sağlar. Na-K ATPaz, ABC ailesi üyesi p-glikoprotein, DAT (dopamin transporter), SERT (serotonin transporter), NET (norepinefrin transporter), dopamin, norepinefrin, serotonin transportu örnek olarak verilebilir.

Membranlarda transport mekanizmaları				
Mekanizma	Yön	Enerji gereksinimi	Taşıyıcı	Doyurulabilirlik
Pasif difüzyon	Konsantrasyon gradienti boyunca	Yok	Yok	Yok
Kolaylaştırılmış difüzyon	Konsantrasyon gradienti boyunca	Yok	Var	Var
Aktif transport	Konsantrasyon gradientine karşı	Var	Var	Var

Özel Taşıyıcılar

ABC taşıyıcı: Adenozin trifosfat (ATP)'ye bağlandıkları için ABC ailesi (ATP-binding cassette) olarak adlandırılırlar. Bu grupta **P-glikoprotein** bulunur. Yabancı maddeleri hücre dışına atan bir eflux pompasıdır. **Multidrug resistans tip 1 (MDR1)** geni tarafından kodlanır. Aktif transport süreçlerinde yer alırlar.

SLC (Solute Carrier) taşıyıcı: ATP kullanmayan bunun yerine iyon gradiyentini kullanan ayrı bir transporter ailesidir. Periferik ve santral dokularda **noradrenalin, dopamin** ve **serotonin** gibi nörotransmitterlerin, sodyum akımı boyunca veya bazen ters yönde **sodyum bağımsız** olarak taşınmasından sorumludurlar. Böbrekteki organik katyon taşıyıcılar (OCT) ve organik anyon taşıyıcılar (OAT) SLC ailesinin üyeleridir. Metformin OCT1 ile hepatositlere, OCT2 ile de böbrek tübüllerinde sekrete edilir. Genellikle kolaylaştırılmış difüzyon süreçlerinde rol oynarlar.

Norepinefrin transporter (NET): SLC6A2

Dopamin transporter: SLC6A3

Serotonin transporter: SLC6A4

Gaba transporter: SLC transportörleri olan GAT1, GAT2, GAT3 (GAT1 antiepileptiklerin hedefidir)

ABSORPSİYONU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri:

Farmasötik şekil ve çözücü:

- Tablet, draje gibi katı farmasötik şeklindeki ilaçların absorpsiyonundan önce bunların ilk olarak parçalanması (disintegresyon) ve daha sonra da bu parçaların mide ve bağırsak sıvılarında çözünmesi (dissolüsyon) gereklidir.
- **Absorpsiyon hızı açısından:** Çözelti > Emülsiyon > Süspansiyon > Kapsül > Tablet
- Bazen bir ilacın absorpsiyonunu yavaşlatıp etki süresini uzatmak için, kullanılan çözücüler yardımı ile, suda çözünen ilaçlar suda çözünmeyen esterleri haline getirilirler (**benzatin penisilin gibi**).

Molekül büyüklüğü:

- Molekül büyüklüğü **arttıkça** absorpsiyon **yavaşlar**.

Konsantrasyon: İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu veya membranlar arası **konsantrasyon farkı** yüksek olursa, absorpsiyonu genellikle daha hızlı olur.

İlacın farmakolojik özelliği: Bazı ilaçların farmakolojik özellikleri emilim hızını etkileyebilir. Örneğin vazokonstriktör ilaçlar uygulandıkları yerden geçen **kan akımını azaltarak** kendi **absorpsiyonlarını azaltırlar**.

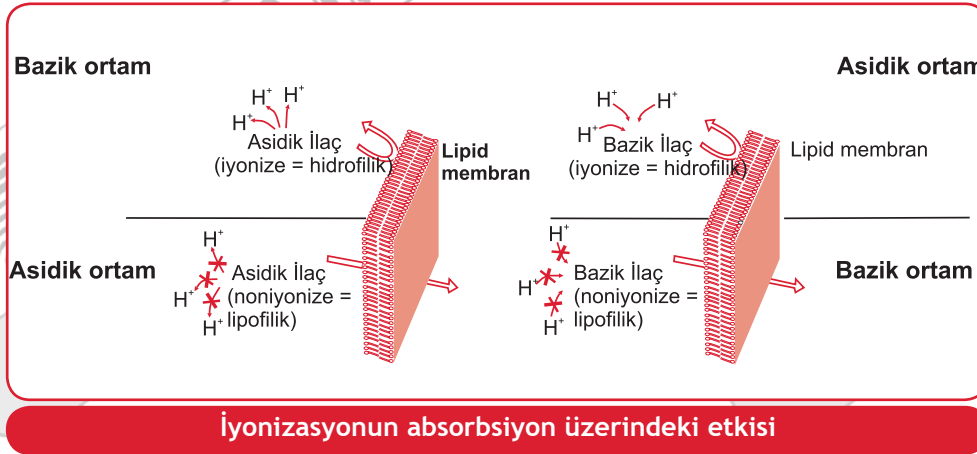
Lipofilite: Bir ilacın hücre membranının lipit ortamında çözünme eğiliminin ölçüsü **lipit / su partiyon (dağılım) katsayısı olarak ifade edilir. Bu katsayı ne kadar büyükse hücre membranından absorpsiyon hızı o kadar fazladır;** çünkü lipide çözünürlük o kadar artmıştır.

- Farmakolojik açıdan maddeler lipofilik ve hidrofilik olmak üzere ikiye ayrılır. Lipofilik maddeler yağda, hidrofilik olanlar ise suda yüksek oranda çözünür.

İyonizasyon:

- **Asidik ilaçlar** ortama hidrojen iyonu vererek, **bazik ilaçlar** ise ortamdaki hidrojen iyonu alarak iyonize olurlar.
- Asidik ilaçlar asidik ortamda, bazik ilaçlar bazik ortamda non-iyonize haldedirler; yani absorpsiyonları daha fazladır, çünkü iyonize oldukça membranları geçemezler.

Asid madde asid ortamda -----> Non-iyonize (lipofilik) nonpolar
Asid madde alkali ortamda -----> İyonize (hidrofilik) polar

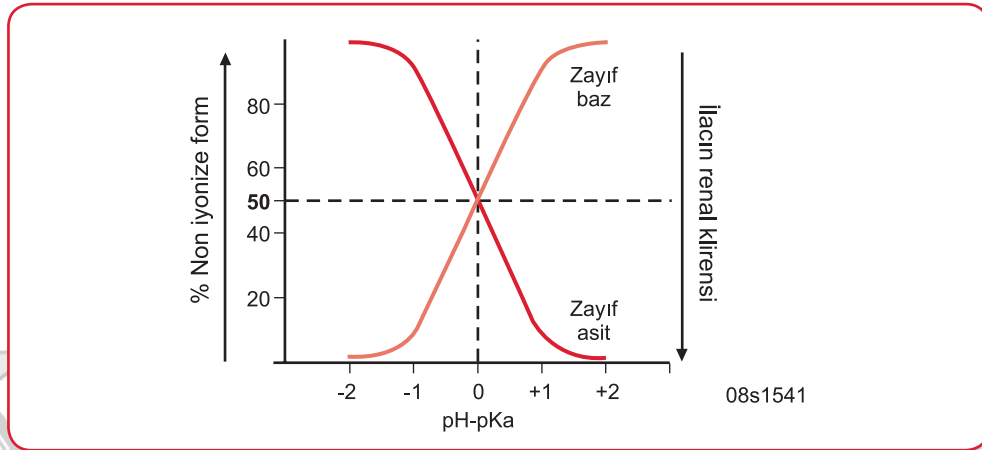


İyonizasyonun absorpsiyon üzerindeki etkisi

- **Lipofilik** ya da **hidrofilik** olmak, ortamın pH'sına göre değişiklik gösterir.
- Zayıf asid ve bazların sulu ortamda iyonize olma oranları, ortamın pH'sı ve ilacın pKa (=iyonizasyon sabiti = $-\log K_a$) değeri ile ilgilidir. Bu oran Henderson-Hasselbach denklemi ile saptanır.
- **pKa (iyonizasyon sabiti):** İlaç moleküllerinin **iyonize ve noniyonize formlarının birbirine eşit olduğu** pH değeridir. pKa absorpsiyonu etkiler.
- **Henderson – Hasselbach eşitliğinde,** ilaçlar, pKa değerlerine eşit pH'larda %50 iyonize ve %50 non-iyonize durumda bulunurlar. **Örneğin,** zayıf organik asidik yapıda bir ilacın iyonizasyon sabiti (pKa) 2.5'dir. İnce bağırsaklarda pH'ın 3.5 olduğunu varsayarsak, oral uygulanan bu ilacın yüzde kaçını ince bağırsaklarda non-iyonize (lipofilik) formda bulunur sorusunun cevabını arayacak olursak:
 - Ortam pH'ı pKa değerine göre 1 ünite daha alkali olursa (pH 3.5) asid ilacımızın %10'u noniyonize, %90'ı iyonize formda bulunur.
 - Ortam pH'ı pKa değerine göre 2 ünite daha alkali olursa (pH 4.5) asid ilacımızın %1'i noniyonize, %99'u iyonize formda bulunur.

İyonizasyon sabiti (pKa) değeri 2.5 olan örnek asidik ilacın, pH'a bağlı iyonizasyon oranları

Ortam pH'ı	İyonize İlaç Oranı (%)	Noniyonize İlaç Oranı (%)
0.5	1	99
1.5	10	90
2.5	50	50
3.5	90	10
4.5	99	1



İlacın iyonizasyon sabiti ve ortam pH'ı arasındaki ilişki

Asidik ve bazik ilaçlar

Asidik ilaçlar	Bazik ilaçlar
<ul style="list-style-type: none"> Fenobarbital NSAİİ Sülfonamidler Sülfonamid türevi diüretikler (Furosemid/Tiazid/Asetazolamid) Ampisilin (Penisilin) Sefalosporinler Varfarin Teofilin Penisilamin Levodopa Metotreksat Fenitoin Propiltiourasil Klorpropamid / Tolbutamid Etakrinik asid 	<ul style="list-style-type: none"> Amfetamin, Kokain, Opiyatlar Nikotin Trisiklik antidepressanlar Nöroleptikler Antihistaminikler Striknin Lokal Anestezikler Diazepam Atropin / Skopolamin Fizostigmin / Pilokarpin Klonidin Propranolol Amiodaron Aminoglikozid / Eritromisin Kinin / Kinidin / Klorokin Prokainamid Sempatomimetik aminler / Dopamin / Serotonin / Histamin Amilorid

İdrar bazikleştirilirse, böbreklerden atılımları artar	İdrar asitleştirilirse, böbreklerden atılımları artar
İdrarı kalevileştiren maddeler: <ul style="list-style-type: none">• Sodyum bikarbonat• Sodyum laktat	İdrarı asitleştiren maddeler: <ul style="list-style-type: none">• Asid• Askorbik asid• Amonyum klorür• Metionin• Arginin hidroklorür

İyon tuzağı

- Pasif diffüzyona uygun bir membranla ayrılmış **iki kompartımda eğer pH farkı varsa**, bu farka bağlı olarak **ilaçlar daha fazla iyonize olmasına uygun olan kompartımda toplanma eğilimindedirler**. İyonize oldukça lipit membranları geçemeyecekleri için, buldukları kompartımda "tuzaklandıkları" söylenebilir. Bu olaya iyon tuzağı denir.
- İyon tuzağından en fazla faydalanan durum **ilaç zehirlenmeleridir**. Örneğin asid bir madde ile zehirlenmede idrar alkali yapılır. Böylelikle tübüler sistemde asid maddenin iyonizasyonu artırılmış olur. Yani asid madde tübüler sistemde hidrofilik olarak bulunur. Hidrofilik olduğu için de vücuda reabsorbe edilemez ve idrarla vücuttan atılır.

İlacın verilmiş yeri ile ilgili biyolojik faktörler

- **İlacın verildiği doku içinden geçen kan akımının hızı: Kan akımının azalmasına** neden olan durumlarda (**şok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, lokal anesteziğin adrenaline** kombinasyonu, miksödem ve arter tıkanıklıkları gibi) **absorbsiyon hızı azalır**.
- **Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği:** İlaç ne kadar geniş bir yüzeye uygulanmışsa, absorpsiyonu da o kadar hızlı olur.
- **İlacın absorpsiyon alanı ile temas süresi:** Mide boşalmasını geciktiren durumlar (**atropin**) ilaç absorpsiyonunu geciktirebilir. Mide boşalmasını hızlandıran ilaçlar (**metoklopramid**) ise absorpsiyonu hızlandırabilir. **Diyare** durumunda ilacın bağırsak duvarı ile temas süresi kısaldığı için absorpsiyonun azalması beklenir. **Konstipasyonun** ise absorpsiyon üzerinde hem artırıcı hem azaltıcıları etkileri mevcuttur.

Mide boşalma hızındaki değişiklikler

Mide boşalma hızını geciktirenler	Mide boşalma hızını arttıranlar
<ul style="list-style-type: none">• Antikolinergikler (atropin)• Morfin türevleri (difenoksilat, loperamid)	<ul style="list-style-type: none">• Metoklopramid• Domperidon• Makrolidler• Betanekol

Bağırsak motilitesinin değişmesi: Diyarede absorpsiyon miktarı azalır.

Gıda-İlaç etkileşimi: Absorpsiyon oranından çok absorpsiyon hızını değiştirir ve özellikle tek doz ilaç kullanımında önemlidir (etkili konsantrasyona ulaşma hızı bakımından).

Hastalıklar: Malabsorpsiyon, gastrektomi, bağırsak rezeksiyonu gibi.

PRESİSTEMİK ELİMİNASYON VE KAÇIŞ YÖNTEMLERİ

Presistemik eliminasyon (= ilk geçiş etkisi)

- Gastrointestinal sistemden emilen ilaçlar öncelikle karaciğere gelirler.
- **Karaciğer, ilk geçiş sırasında bazı ilaçları büyük oranda parçalar** ve sistemik dolaşıma çok düşük miktarlarda geçmesine neden olur. Yani **ilacın biyoyararlanımı belirgin olarak azalır**. Bu olay **presistemik eliminasyondur**.

İlk geçiş eliminasyonuna uğrayan ilaçlar:

- Fazla lipofiliktir.
- Absorpsiyonları %100'e yakındır.
- Sistemik biyoyararlanımları göreceli düşüktür.
- **Oral ve parenteral dozları arasında büyük fark vardır**. En iyi örnek de **propranololdür**.

Presistemik eliminasyon örnekleri

Karaciğerde presistemik eliminasyon örnekleri

- Beta blokörler: **Propranolol**, Labetolol, Metoprolol
- Narkotik analjezikler ve antagonistleri: **Morfin**, **Naloksan**
- Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin, İmipramin, Nortriptilin
- Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar: Aspirin
- Steroidler: Kortizol, Budesonid
- Antianjinaler: Nitritler, Nitroglicerol
- **Lidokain**, **Verapamil**, **Diltiazem**

Bağırsak mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri

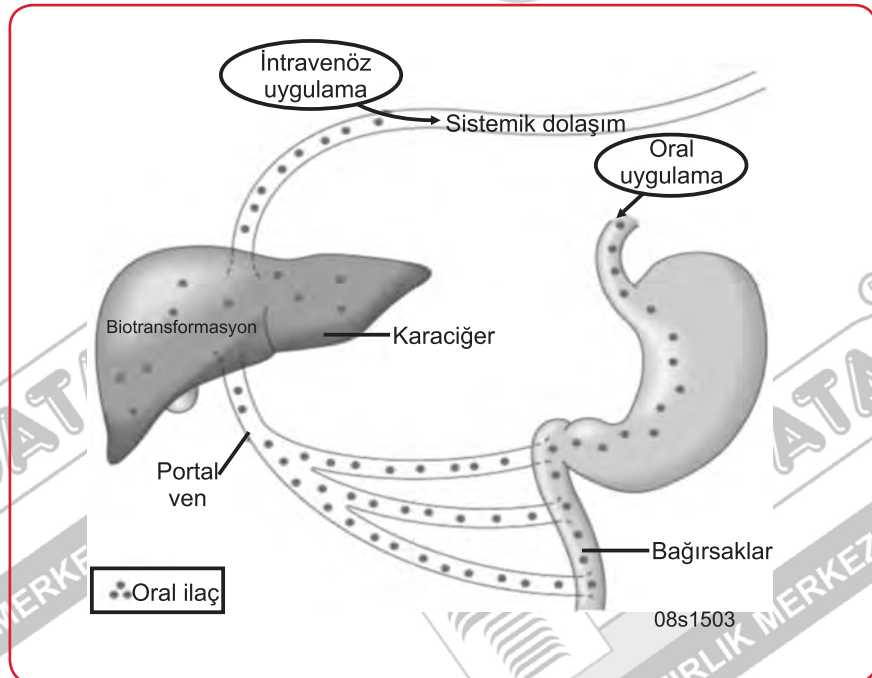
- Metildopa, Levodopa
- Progesteron, Testosteron
- Klorazepat, Klorpromazin, Siklosporin, Klonazepam, Midazolam

Bronş mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri

- İzoproterenol
- Nikotin

Presistemik Eliminasyondan Kaçış Yöntemleri

- Hiç presistemik eliminasyona uğramaması isteniyor ise: Parenteral yoldan uygulanmalıdır.
- Presistemik eliminasyonu azaltan enteral ilaç uygulama şekilleri, **sublingual** uygulama ve oral uygulamaya göre daha az presistemik eliminasyona uğrayan **rektal** uygulamadır.



Presistemik eliminasyon