

GENEL FARMAKOLOJİ

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Özer Şehirli

GENEL FARMAKOLOJİ VE FARMAKOKİNETİK

- 1. İlaç Uygulama Yolları ve Farmasötik Şekiller**
- 2. İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrahi**
- 3. İlaçlar arası etkileşmeler**
- 4. İlaçların etkilerini değiştiren faktörler**
- 5. İlaçların istenmeyen etkileri**

GENEL FARMAKOLOJİDE TEMEL KAVRAMLAR :

Farmakoloji : İlaç bilimi demektir.

İlaç : Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, alanın yararına değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde veya üründür.İlaçlar;

- Vücut veya zihinsel fonksiyonlar üzerinde etki oluşturur.**
- İnsan vücudunda üretilen veya dışarıdan alınması gereken, eksikliği sonucu hastalık oluşturan aktif maddeleri yerine koyar.**
- Vücuda girerek hastalık yapan patojen, mikrop, parazit veya bazı zararlı maddeleri dışarı atar veya yok edilmesini sağlar.**

•**Endikasyon:** Hastada belirli bir tedavi veya müdahale uygulanmasına karar verilmesini gerektiren durum ya da belirti.

•**Yan Etki:** İlâçların normal dozlarında kullanım amacı ile ilgili farmakolojik etki dışında ortaya çıkan herhangi bir etki.

•**İlaç Kullanımı:** İlâçların toplumda pazarlanması, dağıtımı, reçetelenmesi ve kişi tarafından uygulanması sırasında ortaya çıkacak tıbbi, toplumsal ve ekonomik sonuçların incelenmesi.

•**Kontrendikasyon:** Belli bir tedavi yönteminin uygulanmasını engelleyici durum ya da hastada gereken tedavi veya müdahalenin uygulanmasına engel durum veya belirtilerin bulunuşu.

- **Profilaktik tedavi:** Olası bir hastalıktan kurtulmak ya da fizyolojik bir olayı geçici olarak değiştirmek amacıyla sağlam bir insana ilaç uygulanmasıdır.
- **Tamamlayıcı Tedavi (Replasman):** organizmada endojen hormon ya da eksojen bir eksiklikten ileri gelen bir hastalığa karşı doğrudan ya da dolaylı olarak bu eksikliği tamamlayacak ilaç uygulanmasıdır.
- **Radikal tedavi:** Hastalık nedeninin ilaçlar tarafından tamamen ortadan kaldırılması
- **Palyatif=semptomatik tedavi:** İlaçlarla hastalığın nedenini ortadan kaldırmadan semptom ve belirtilerini tamamen düzeltmektir.
- **AKILCI İLAÇ KULLANIMI:** İlaçların, hastaların klinik gereksinimlerine uygun bir şekilde, uygun dozda, yeterli bir zaman süresinde, hem kendileri hem de toplum için en düşük maliyet ile kullanılması.

Adjuvan: İmmunolojide antijeniteyi artırmak için kullanılan taşıyıcı. İmmün yanıtın özgül olmayan stimülatörü.

Adjuvan Tedavi: Kendileri ile birlikte uygulanan veya vücutta oluşan antijenlerin immünojenitesini artıran doğal veya sentetik maddeler ile yapılan tedavi. Bacille Calmette-Guérin (BCG) ve Corynebacterium parvum adjuvanları, muramil dipeptit, loroil tetrapeptit, alüminyum tuzları, sentetik polinükleotitler, bakteri endotoksinleri ve Freud adjuvanları bu grupta yer alır.

- FARMAKOEPİDEMİYOLOJİ:**İlaç epidemiyolojisi. İlâç etkilerini popülasyon düzeyinde araştıran bilim dalı
- FARMAKODİNAMİK:**Deney hayvanları ve insanlarda ilâçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkileri ile uğraşan farmakoloji dalı. Ana konuları»;
- FARMAKOEKONOMİ:** İlâç tedavisinin sağlık sistemleri ve toplum üzerine ekonomik maliyeti ve yararlarını çalışan bilim dalı.
- FARMAKOGENETİK:** İlâca verilen terapötik ve toksikolojik yanıtın genetik bağlamda moleküler temelini aydınlatılması, bireylerin genetiğindeki değişkenliğin ilâçlara yanıtındaki bireyler arası değişkenliğe yansımaları ve genler üzerinde yeni ilâçlar için hedef noktalar bulunması ile uğraşan farmakoloji dalı.

- FARMAKOKİNETİK:**İlâçların vücutta başlarına gelen emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) olaylarının kantitatif olarak ve özellikle zaman boyutları içinde inceleyen farmakoloji dalı.
- FARMAKOLOG:** Farmakoloji alanında uzmanlık ve/veya doktora derecesine sahip kişi.
- FARMAKOLOJİ:** 1. İlâç ve biyolojik sistemler arasındaki ilişki. 2. İlâçların etkileri, etki mekanizmaları ve tedavide kullanımların inceleyen bilim dalı. Hücre, hücrealtı yapılar, biyoaktif moleküller, dokular ve organlar üzerinde in vitro veya deney hayvanı veya insan üzerinde in vivo çalışmalar yaparak hastalıkların tedavisi, tanısı, profilaksisi ve diğer tıbbi amaçlar için en uygun kimyasal maddenin saptanması ve ilâç olarak geliştirilmesi ile uğraşır

- KLİNİK FARMAKOLOJİ:** Yeni ilâçların bulunması ve geliştirilmesini amaçlayan ve deney hayvanlarında yeterli derecede incelenmiş kimyasal maddelerin sağlıklı ve hasta insanlarda denenmesi ve değerlendirilmesi ile uğraşan farmakoloji dalı.
- KRONOFARMAKOLOJİ:** Olası farmakokinetik ve/veya farmakodinamik olaylarda ve hedef hücre/doku/organın duyarlılığındaki gün içi değişiklikleri dikkate alarak, ilâçların etkileri, etki mekanizmaları ve tedavide kullanımları ile uğraşan farmakoloji dalı.
- KRONOTERAPİ:** Biyolojik ritimler ile ilişkilendirilerek yapılan tıbbi tedavi.

- FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİ:** Non-farmakolojik tedavi. Yaşam şeklinin düzeltilmesi ile yapılan tedavi.
- FARMAKOTERAPİ:** Farmakolojinin hastalık tedavisine ve diğer tıbbi yaklaşımlara uygulanması ile uğraşan farmakoloji dalı.
- FARMAKOVİJİLANS:** İlaç advers etkilerinin ve ilâca ait diğer problemlerin belirlenmesi, değerlendirilmesi, anlaşılması ve önlenmesine yönelik bilimsel çalışmalar ve aktiviteler.
- PSİKOFARMAKOLOJİ:** İlâçların psikolojik olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen farmakoloji dalı.

- DOZ:** Bir kezde verilen ilâç miktar›.
 - GÜNLÜK DOZ** (daily d.) gün boyunca verilmesi önerilen ilâç miktarı.
 - İDAME DOZ** (maintenance d.): istenen etkiyi devam ettirebilmek için ilâcın kan düzeylerinin sabit bir şekilde kalması için gerekli doz.
 - LETAL DOZ** : İlacın ölüme neden olan dozu.
 - MAKSİMUM DOZ:** bir ilâcın toksik etkiler oluşturmaksızın istenen etkiyi oluşturabilen en fazla miktarı.
 - MİNİMUM DOZ(minimum d.):** bir ilâcın tedavi edici etki oluşturabilen en düşük miktar.
 - TERAPÖTİK DOZ (therapeutic d.):** istenen tedavi edici etkiyi oluşturan ilâç dozu.
 - TOKSİK DOZ (toxic d.):** zararlı yan etkiler oluşturan veya zehirlenme belirtilerine neden olan ilâç miktar›.
 - YÜKLEME DOZU(loading d.):** bir ilâcın kan düzeylerini kısa sürede yükseltmek için uygulanan başlangıç dozu.
- Yarar/Zarar Oranı:** İlaçlar mutad dozlarda kullanıldıklarında bile istenmeyen etkiler veya toksik etkiler oluşturabilirler. Bu nedenle tedavide göz önünde bulundurulması gereken ilacın yararının zararına üstünlüğüdür.

İlaçların Sınıflandırılması

- 1.Etki Yerlerine Göre Sınıflandırma
- 2.Kullanım Amaçlarına Göre Sınıflama
- 3.Kökenlerine Göre Sınıflama
- 4.Uluslar arası Standartlara Göre Sınıflama

İlaç etkisinin temel özellikleri:

Seçici (=selektif) olmalı

Etkisi geçici olmalı

Etkisi doza bağımlı olmalıdır.

İlaçların Sınıflandırılması:

- a. Kimyasal yapısına göre** (kolin esterleri, organik fosfatlar..vs.),
- b. Tesir yerlerine göre** (otonom sinir sistemi, endokrin sistem ilaçları..vs.),
- c. Kullanıldığı durumlara göre** (antihipertansifler , diüretikler..vs).

İLAÇLARIN ADI

- a. **Jenerik (=genel) Adı** : WHO tarafından standardize edilen, dünyada sağlık iletişiminde kolaylık sağlayan, yanlışlıkları önlemeye yarayan adı (örn. Aspirin)
- b. **Ticari (=müstahzar) Adı** : Firmaların kendi ürünlerine verdikleri özel adı (örn. Ataspin, Dispril gibi)
- c. **Kimyasal Adı**: Uluslararası Kimya birliğinin saptadığı kimyasal yapıyı tanımlayan adı (ör. Asetil salisilik)

İLAÇLARIN KAYNAKLARI

A. Doğal:

Bitkisel

Hayvansal

Mikroorganizmalar

Madenler(mineraller)

B. Sentezle üretilenler

C. Rekombinant DNA (gen klonlanması) teknolojisiyle

Yeni İlaç Geliştirme :

Sentez

Klinik Öncesi İncelemeler (tarama testleri) (Faz 0)

(Öngörülen etkinin araştırılması ve aynı zamanda maddenin terapötik indeksi, farmakokinetik özellikleri ve toksisitesinin araştırılması)

- Kültür
- İzole organlar
- Deney hayvanları

Yeni İlaç Geliştirme Devam:

Klinik Denemeler

Faz 1 : 20- 80 sağlıklı gönüllüde yapılır. Bu fazda ilaç artan dozlarda verilerek insanın dayanabilirliği (tolerabiliritesi), ilacın güvenirliliği, güvenli doz aralığı, insandaki farmakokinetiği ile plazma düzeyi ve farmakodinamik etki arasındaki ilişkiler saptanır,

Faz 2 : Yaklaşık 200 kişide (hastalığı bulunan) yapılır. İlacın optimal dozu, terapötik doz aralığı, terapötik etkinin derecesi ve yan tesir profili saptanır),

Yeni İlaç Geliştirme Devam:

Faz 3 : İlaç geliştirmenin üçüncü fazı: Büyük özne gruplarında (250-1000 veya daha fazla kişi) ilâç güvenliği ve etkililiğine ait başlıca çalışmalar yapılarak yarar-risk ilişkisi ortaya çıkarılır.

Faz IIIA, III. dönemin başlangıcından yeni ilâcın ruhsatlandırılıp pazarlanması› için ilgili resmi kuruluşla yapılan yeni ilâç başvurusuna kadar geçen süreyi ve dolayısı ile bu başvurunun dosyasına giren Faz III çalışmalarının yapıldığı süreyi kapsar.

Faz IIIB, başvurudan sonra ilâç pazarlanana kadar Faz III çalışmalarının yapıldığı süreyi kapsar.

- **Ruhsatlandırma**
- **Pazarlama Sonrası Denemeler**
- **FAZ 4:** Klinik ilâç geliştirmenin pazarlama sonrası fazı: Genellikle piyasadaki diğer ilâçlarla ekonomik maliyet ve yarar değerlendirilmesi yapılır. İlâca ait yeni endikasyonların, yeni veriliş yollarının belirlenmesi ve yeni yaş grubuna uygulanıp uygulanmayacağı ile ilgili durumlarda Faz II ve Faz III çalışmalar tekrarlanır.
- Bir ilacın sentezinden ruhsatlandırılmasına kadar genellikle **6-10 yıl süre** gerekmektedir.

Eşdeğerlik: Bir ilâcı diğeri ile belirli standartlar açısından karşılaştırılması sonucunda, belirli aralıklarda eşit özellikte olması.

- **Biyoeşdeğerlik (bioequivalence):** farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın biyoyararlanımlarının aynı olması durumu (birinci koşulu kimyasal eşdeğerlik, ikinci koşulu farmasötik eşdeğerlik).
- **Farmasötik eşdeğerlik. (pharmaceutical e.):** iki ya da daha fazla müstahzarın aynı etken maddeyi, aynı farmasötik şekil içerisinde ve aynı miktarda içermesi.
- **Biyoyararlanım :** i.v. dışı yoldan (i.m. , oral..vs) verilen bir ilacın sistemik dolaşıma geçme hız ve derecesidir.

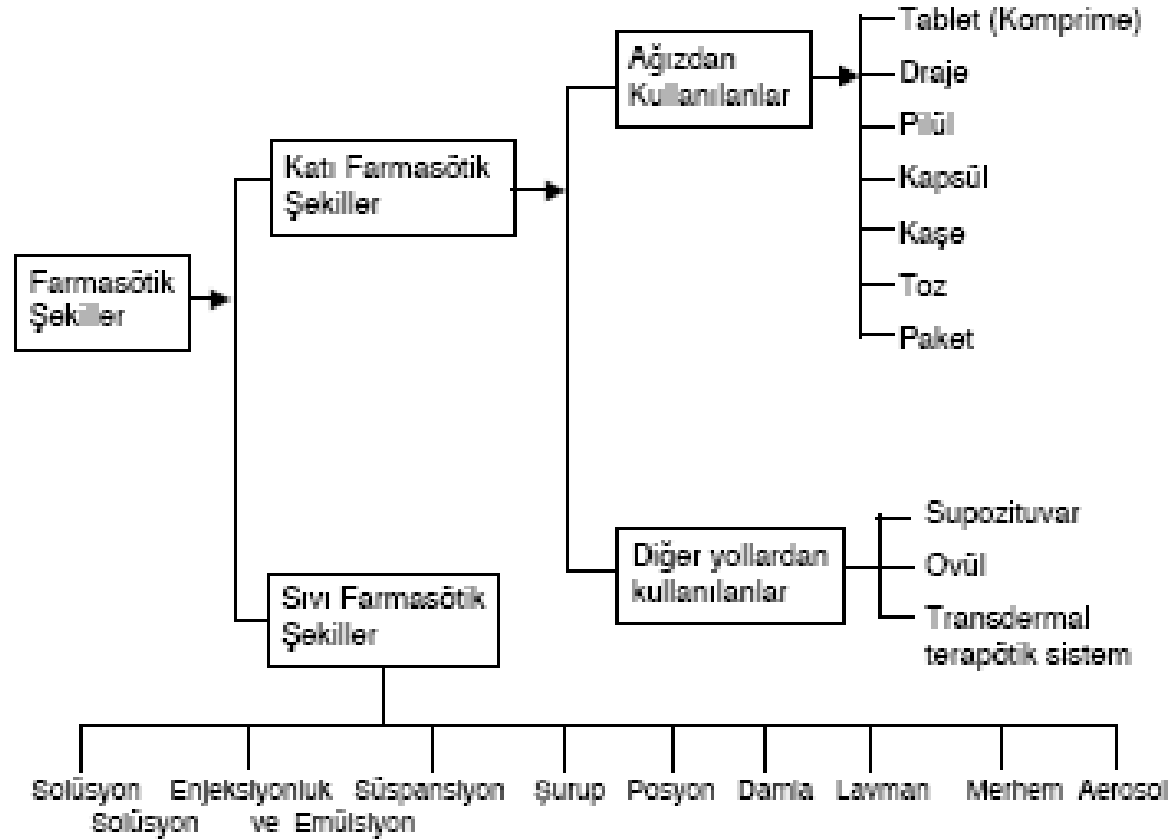
- **Kimyasal eşdeğerlik: (chemical e.):** iki ya da daha fazla müstahzarın aynı etken maddeyi etikette belirtilen miktarı belli sınırlar aralığında içermesi.
- **Klinik eşdeğerlik. (clinical e.):** iki ya da daha fazla müstahzarın eş in vivo etki (farmakolojik yanıt ya da hastalık veya semptomun kontrolü) göstermesi.
- **Terapötik eşdeğerlik (therapeutic e.):**
Biyoeşdeğer iki ya da daha fazla müstahzarın aynı etkinlik ve güvenliği klinik olarak göstermesi.

İLAÇLARIN FARMASÖTİK ŞEKİLLERİ

- İlaç etken maddeleri çeşitli yardımcı maddelerle karıştırılarak insana kolayca uygulanabilen şekillere sokulur, bunlara farmasötik şekiller denir ve 2 grupta toplanır.
- **Katı farmasötik şekiller**
- **Sıvı Farmasötik şekiller**

9. FARMASÖTİK ŞEKİLLER

Farmasötik şekillerin diğer bir sınıflandırılması fiziksel özelliklerine ve uygulama şekline göre yapılır.



Şekil 1.3: Farmasötik Şekiller

KATI FARMASÖTİK ŞEKİLLER

- **a) Ağızdan kullanılanlar:** Tablet, pastil, draje, kapsül, pilül, kaşe, toz, paket
- **Tablet:** Toz halindeki ilaçların çeşitli bağlayıcı maddeler karıştırılarak özel makinelerde sıkıştırılması ile elde edilir. Efervesan ve çiğneme tablet şekilleri vardır.
- **Draje:** Tabletlerin şeker, çikolata gibi maddelerle kaplanması sonucu olur.
- **Pilül:** Toz halindeki maddelerin inert yapıştırıcı maddelerle küçük küreler haline getirilmesi ile olur.

KATI FARMASÖTİK ŞEKİLLER

- **Kapsül:** Lezzet ve kokuları hoş olmayan katı ve sıvı ilaçların kolay alınmasını sağlamak için hazırlanırlar. Mide asidinden bozulan ilaçlar mide sindirimine dayalı başka maddelerle kaplanmış kapsüller halinde hazırlanırlar.
- **Kaşe:** Nişastadan yapılan yassı, silindirik şekilli ilaçlardır. (Gripin)
- **Toz:** Sentetik veya doğal kaynaklı ilaçlar toz haline getirilerek kaşık veya diğer ölçeklerle ağızdan alınırlar.
- **Paket:** Toz halindeki ilaçların bir kezlik dozlarının kağıttan yapılmış ufak muhafazalara konulması ile hazırlanır.

KATI FARMASÖTİK ŞEKİLLER

- **Diğer yollardan kullanılanlar:** Supozituvar, ovül, vajinal tablet, transdermal terapötik sistem
- **Supozituvar:** Rektuma uygulanmaya özgül, vücut sıcaklığında eriyen sıvı yağ ile hazırlanmış koni şeklindeki farmasötik şekillerdir.
- **Ovül:** Vajinal uygulanmak üzere hazırlanmış supozituvara benzeyen farmasötik şekillerdir.
- **Transdermal Terapötik Sistem:** Etkili bir maddenin flaster içine yerleştirilmesi ile hazırlanan farmasötik şekillerdir.

SIVI FARMASÖTİK ŞEKİLLER

- **Sıvı Farmasötik Şekiller:** Solüsyon, injeksiyonluk solüsyon, şurup, posyon, damla, eliksir, emülsiyon, süspansiyon, lavman, merhem, aerosol
- **Solüsyon:** Etken maddenin su veya başka bir çözücünde çözülmesi suretiyle elde edilir.
- **Enjeksiyonluk Solüsyon:** Vücuda injekte edilmeye özgü steril solusyonlardır. Yağlı solusyonlar i.v. veya s.c. injekte edilmezler.
- **Süspansiyon:** Katı ilaçların bir sıvı içinde ufak partiküller halinde dağılmasıyla elde edilir. Bekledikçe katı madde dibe çöker.
- **Emülsiyon:** Bir sıvı diğer bir sıvı içerisinde ufak damlacıklar halinde dağılması ile oluşur.

SIVI FARMASÖTİK ŞEKİLLER

- **Şurup:** % 60'dan fazla şeker içeren karışımlardır.
- **Posyon:** Az miktarda şeker içeren , etkili maddenin çözünmüş olarak bulunduğu karışımlardır.
- **Eliksir:** Alkol ve su içeren şeker ile tatlandırılmış, kokusu düzeltilmiş bir çözeltidir.
- **Damla:** Ufak hacimde verilen ve damla saymak suretiyle kullanılan solüsyonlardır.
- **Lavman:** Rektal yolla uygulanan solüsyon veya süspansiyonlardır. Küçük hacimde olanlara enema denir.
- **Merhem:** Etken maddenin lanolin, vazelin gibi sıvağlarla karıştırılması surtiyle hazırlanan, dışarıdan sürülmek sureti ile uygulanan preparatlardır.
- **Aerosol:** İnhalasyonla uygulamaya özgü preparatlardır.

İLAÇLARIN UYGULAMA YERLERİ VE YOLLARI

Lokal uygulama yolları

Cilt üzerine=epidermal=perkütan

Cilt içine=intrakütan

Göze = konjonktiva üzerine

Burun içine= İntranazal

Ağız içine= bukkal

Epidural

İntratekal

İntravajinal

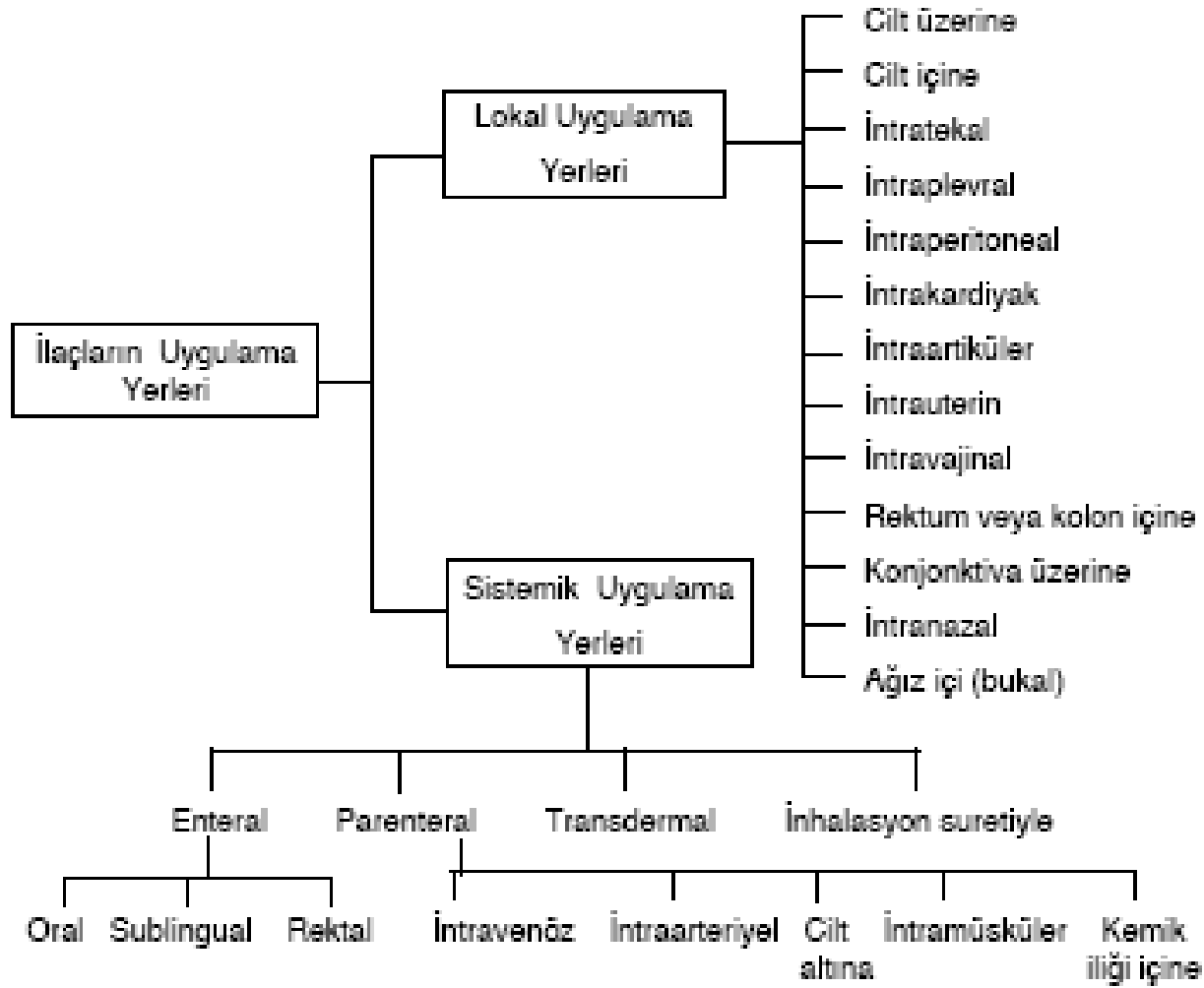
İntraplevral

İntrauterin

Intraartiküler

İntrarektal

İntrakardiyak



LOKAL UYGULAMA YOLLARI

Epidermal = Cilt üzerine = perkütan :

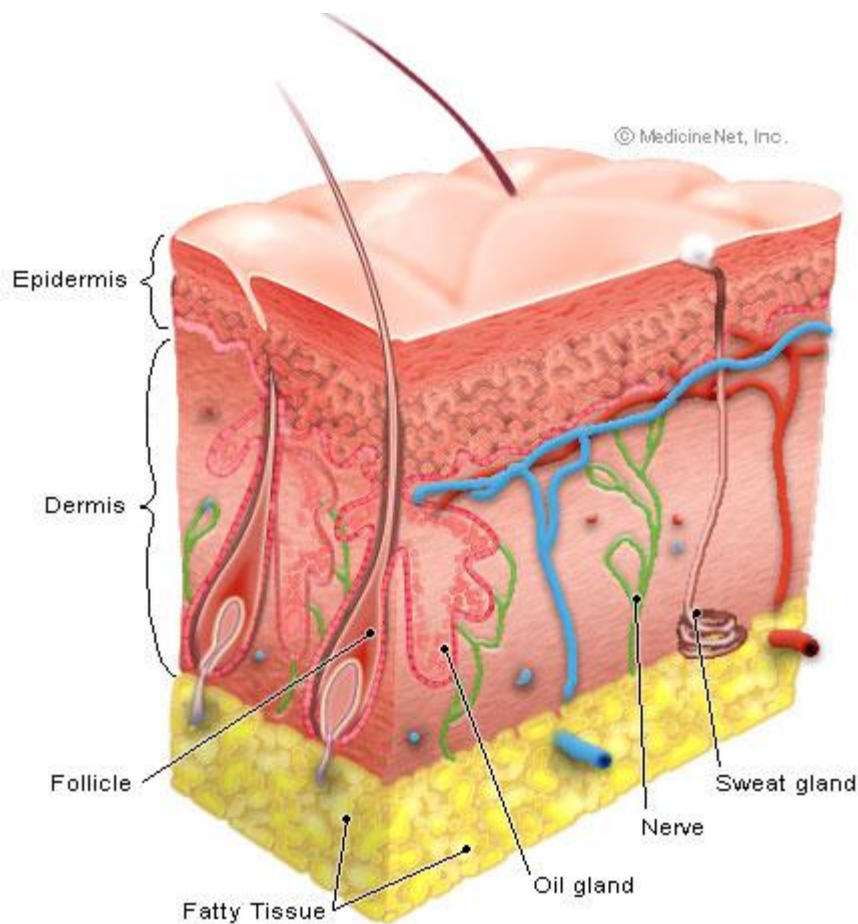
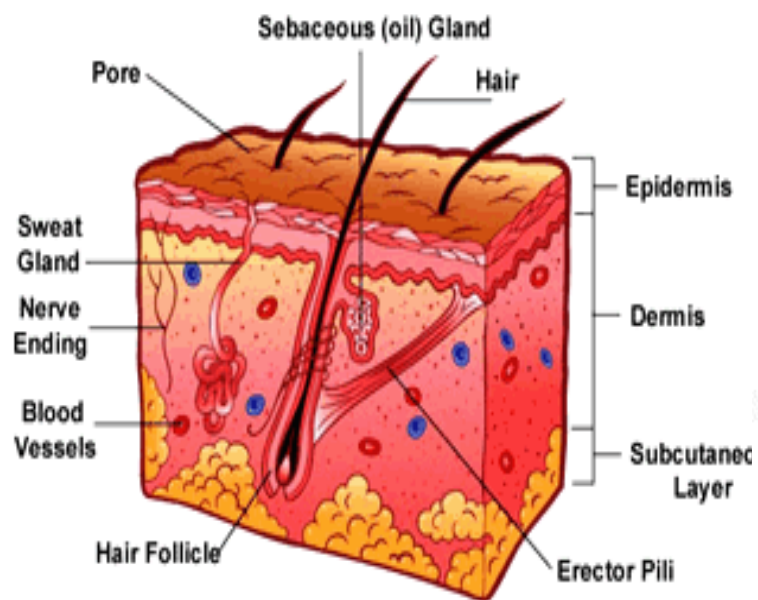
Cilt stratum korneum – epidermis – dermis – cilt altı yağ dokusundan oluşur.

Yağda çözünen ilaçlar bu yolla uygulanabilir.

Cildin absorpsiyon yeteneğini azaltan tabakası stratum korneum'dur. Sıyrık, yanık ve yara sonucu bu tabaka ve epidermis kalkmış ise ciltten absorpsiyon artar.

Cildin geçirgenliği şu sıraya göre azalır :

skrotum > kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak



Normal Skin

LOKAL UYGULAMA YOLLARI DEVAM

- **Cilt içine = intrakütan** : Deri içine 0.1 ml'den az miktarda, Alerjik ve bakteriyolojik testler için kullanılır.

- **Konjonktiva üzerine** : Göze uygulamaya özgü ilaçlara **kolir** denir. Bazen nazolakrimal kanaldan geçip emilen ilaç miktarı da artabilir ve istenmiyen etkiler görülebilir (atropin, timolol). Kolirler aseptik ve steril olmalıdırlar. Göz kesesi en çok 10 µl tutar. İlaç tek damla uygulanmalıdır.

Intranazal : Burun içine uygulamadır. . Burun mukozası ve paranazal sinus hastalıklarında lokal uygulanır(oksitosin, vasopressin, GnRH..vs),

LOKAL UYGULAMA YOLLARI DEVAM

Bukal (ağız- içi) uygulanma :

Bazen sistemik etki içinde kullanılır. **Ağız mukozası ve gingiva (diş eti)** ile ilgili yüzeysel infeksiyonların, lezyonların tedavisi için ilacın lokal uygulanmasıdır

Gastrointestinal kanala uygulama :

antasidler, sukralfat, koloidal bizmut bileşikleri, sitoprotektif prostaglandin türevleri, laksatif ve pürgatifler

LOKAL UYGULAMA YOLLARI DEVAM

Intratekal uygulama : Menenj ve spinal köklere etki sağlamak için subaraknoid aralığa genellikle 3. – 4. lomber vertebralar arasındaki aralıktan iğne ile girilir (= **lomber ponksiyon**),

Intravajinal Uygulanma : Vajina mukozası absorpsiyona ciltten daha elverişlidir. Vajinal tablet, krem, ovul jel şeklinde vajina veya serviks infeksiyonlarında lokal uygulanabilir. Spermisid olarak da uygulanabilir.

Intraplevral / intraperitoneal uygulama :

Bu boşluklardaki infeksiyonların veya tümörlerin tedavisi için boşluğa injeksiyon yapılır.

Karın boşluğuna injeksiyon göbük- pubis mesafesinin 1/3'ü kadar altındaki bir noktadan ve plevraya injeksiyon ise genellikle 7. interkostal aralıktan girilerek yapılır.

LOKAL UYGULAMA YOLLARI DEVAM

Intrauterin uygulama : Uterus ameliyatı sonrası uterus kasına lokal ilaç injeksiyonu (oksitosin gibi.) Veya uterus içine gebelik kontrolü için ilaç veya spiral yerleştirilmesi.

Intraartiküler uygulama : Eklem iltihaplarında kortikosteroid ve antibakteriyel ilaçların uygulanması,

Rektum ve kolon içine uygulama : Bazı lokal hastalıklarda enema, merhem, süposituvar veya lavman şeklinde lokal uygulanabilir.

Intralezyonel uygulama : Bazı tümör veya yüzeysel lezyonların içine nadiren yapılan uygulamadır. (Örn. Kistik hidatid ameliyatlarında , önce parazitleri öldürmek için kist içine hipertonic tuz solüsyonu veya formaldehid injeksiyonu)

Intrakardiyak enj.

Acil hallerde ve bazen kalp ameliyatı sırasında kalbi uyarmak için kalp kası içine veya kalp boşluğuna adrenalin veya benzeri bir ilacın injeksiyonu

SİSTEMİK UYGULAMA YOLLARI

Enteral:

Oral=ağızdan=peros

Sublingual

Rektal

Parenteral:

intravenöz

Subkutan

İntramusküler

İntraarteriyal

Kemik iliği içine

Transdermal

İnhalasyon

SİSTEMİK UYGULAMA YOLLARINA DEVAM

İlacın kolaylıkla ulaşılamiyan bir dokuda, organda veya tüm vücutta etki gösterebilmesi için yapılan uygulamalardır.

1. Enteral Veriş : İlacın sindirim kanalı içine verilmesi ve bu kanalın mukozasından absorpsiyona bırakılması demektir.

Oral = ağızdan = peros :

En doğal ve en sık kullanılan yoldur.

Pratik, ekonomik, elverişli, güvenilirdir.

Kendi başına tedavi için uygundur.

Bu yolun en önemli absorpsiyon yeri ince barsaklardır.

Kalın barsaklardan emilim derecesi önemsizdir.

En önemli sakıncaları :

**Karaciğerden geçerken bazen önemli ölçüde yıkılmaları,
tamamen emilememeleri,
sindirim enzimleri veya mide asidlerinde yıkılmaları,
besinlerle emilimlerinin azalması,
bilinci açık olmayan hastalara verilememeleridir.**

Oral uygulamada farmasötik şekillerin absorpsiyon oranları :

çözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet

Sublingual uygulama :

Ağız mukozası kan ve lenf damarlarından zengindir.

Emilim yüzeyi küçüktür

Devamlı salya akışından dolayı ilaç ortamdan uzaklaşır

Sadece

küçük miktarlarda etki gösteren ,

gravimetrik etki gücü fazla olan ,

lipofilik ilaçlar bu yolla kullanılır.

İlaç buradan emilirken karaciğerden geçmediğinden presistemik eliminasyondan korunmuştur.

Bu yoldan kullanılan bazı ilaçlar :

Organik nitratlar (izosorbit dinitrat), İzoprenalin, Buprenorfin, Nifedipin, Bazı ergot alkaloidleri, Steroid yapılı seks hormonları (metil testosteron), Piroksikam.

sublingual
gland

sublingual
artery

submandibular
gland

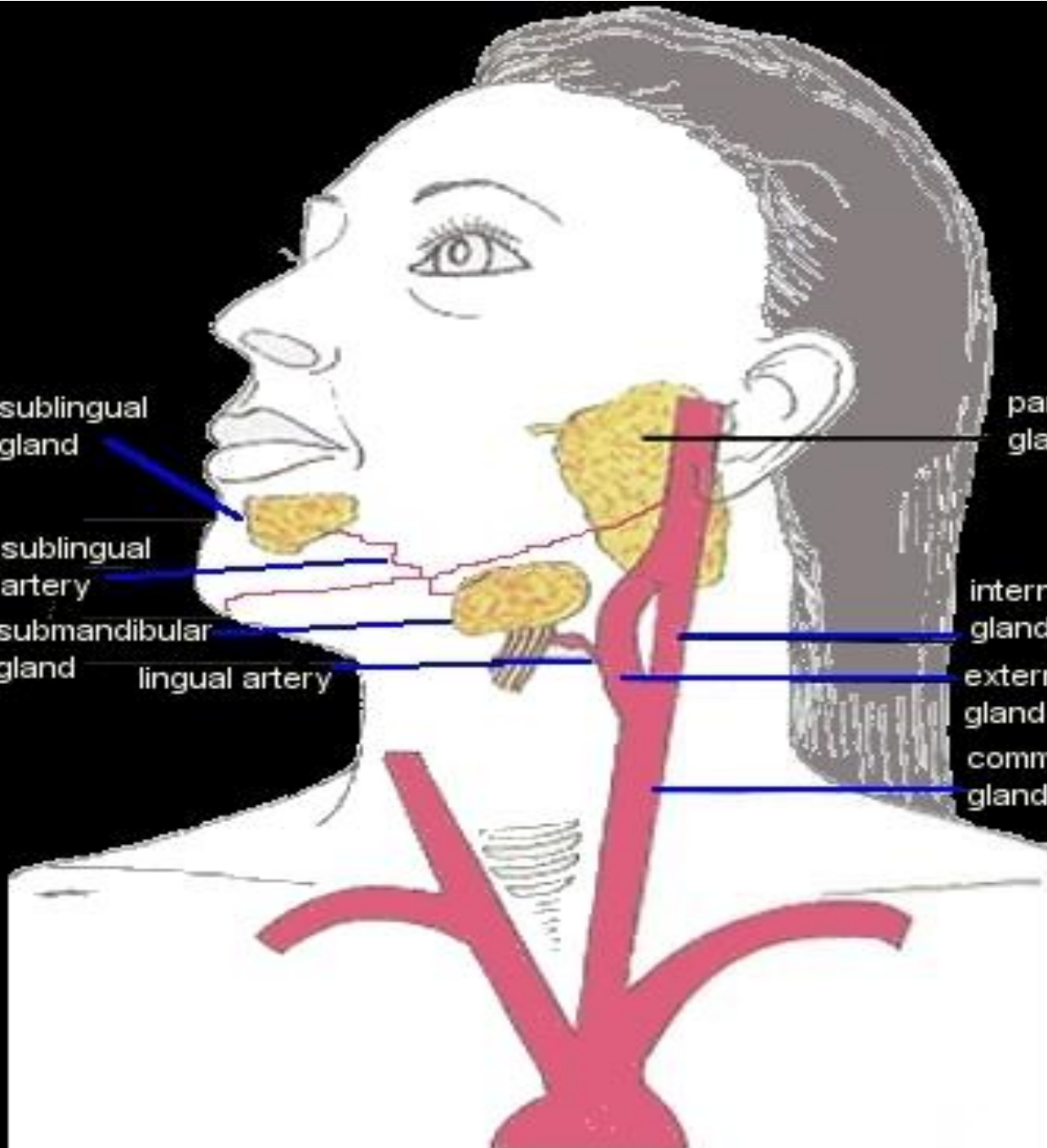
lingual artery

parotid
gland

internal carotid
gland

external carotid
gland

common carotid
gland



Rektal uygulama :

Absorpsiyon için ince barsaktan daha az elverişlidir.

Emilim yüzeyi yaklaşık 0.05 m²' dir.

Süppozituar gibi katı form ilaçlar, rektumda su miktarının az olması nedeniyle dissolüsyonları zordur.

Ancak buna karşılık; rektumun alt kısımlarını kanlandıran **alt ve orta hemoroidal venler**, doğrudan vena cava inferiora açıldıklarından karaciğere uğramazlar ve **ilk geçiş etkiden korunurlar**.

Parenteral uygulama

- Oral yoldan verilemiyorsa
(yıkımlanıyor/emilemiyor)
- Acil durumda
- Hasta bilinçsizse
- Hastada emezis veya ishal varsa

SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARINA DEVAM

Parenteral Veriş :

Damar veya doku içine steril injektör ile yapılır. Parenteral uygulanan ilaçların biyoyararlanımları genellikle tamdır (%100'dür).

Parenteral ilaç preparatlarının steril, vücut pH'ına eşit (7.4) veya buna yakın, tercihen izotonik ve apirojen olmaları gerekir.

i.m ve s.c. uygulamada absorpsiyon hızını kısıtlayan faktör, ilaç uygulanan bölgenin doku perfüzyonudur (kanlanması).

SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARINA DEVAM

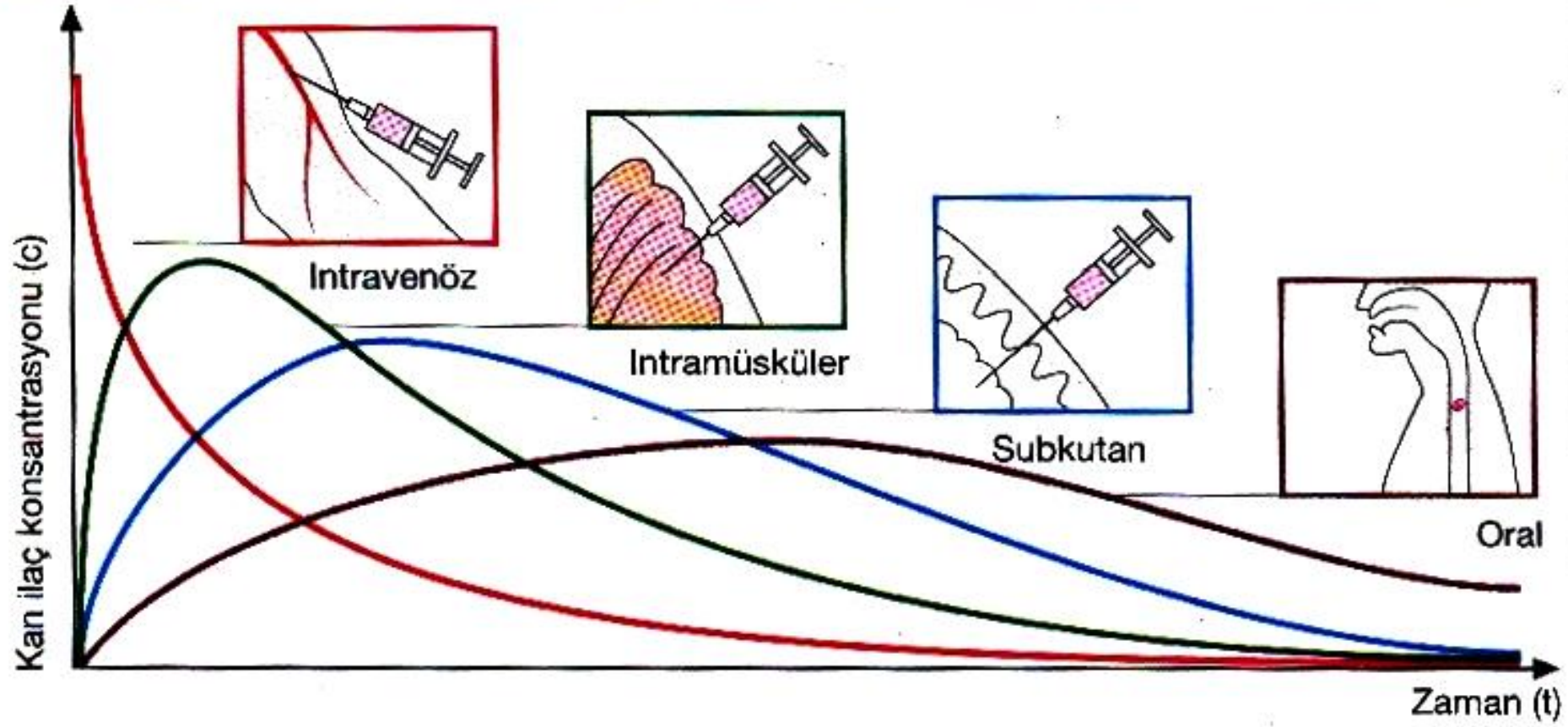
Parenteral ilaç şu şekillerde uygulanır :

İntravenöz injeksiyon ve infüzyon,

**Ciltaltına (subkutan) injeksiyon (en fazla 2 ml),
İntramusküler injeksiyon,**

İntraarteryel injeksiyon (anjiografi gibi görüntüleme amacıyla)

Kemik iliği içine injeksiyon(bebeklerde venler küçük olduğundan, yetişkinlerde venler büzüldüğünde yada kalın yağ tabakasına gömülmüş ise)



Uygulama yolu ve ilaç konsantrasyonun zamansal değişimi

SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARINA DEVAM

Transdermal Veriş (TTS):

İlacın özel farmasötik şekil içinde, ciltten emilerek sistemik dolaşıma geçmesi ve etki göstermesi amacı ile yapılan uygulamadır.

Bu yolla kullanılan bazı ilaçlar şunlardır :

- Nitrogliserin
- Skopolamin
- Klonidin
- Fentanil
- Testosteron
- Estradiol

SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARINA DEVAM

İnhalasyon suretiyle Veriş :

Gazlar veya buhar halindeki lipofilik ilaçlar (azot protoksit, halotan, izofluran, enfluran gibi uçucu sıvı genel anestezikler) bu yolla verilirler.

Bunların lipid/ su partisyon katsayıları genellikle büyük ve molekülleride nispeten küçüktür.

Akciğerlerin emilim yüzeyi çok büyüktür (alveoller yaklaşık 200 m² , kapiller çeperleri 90 m² 'yi bulur).

MEMBRANLARDAN GEÇİŞ

Absorpsiyon (ilaçların uygulandıkları yerden kan dolaşımına geçmeleri) olayı, maddelerin bazı membranları geçmesiyle olur. İlaçlar membranlardan şu mekanizmalarla geçerler :



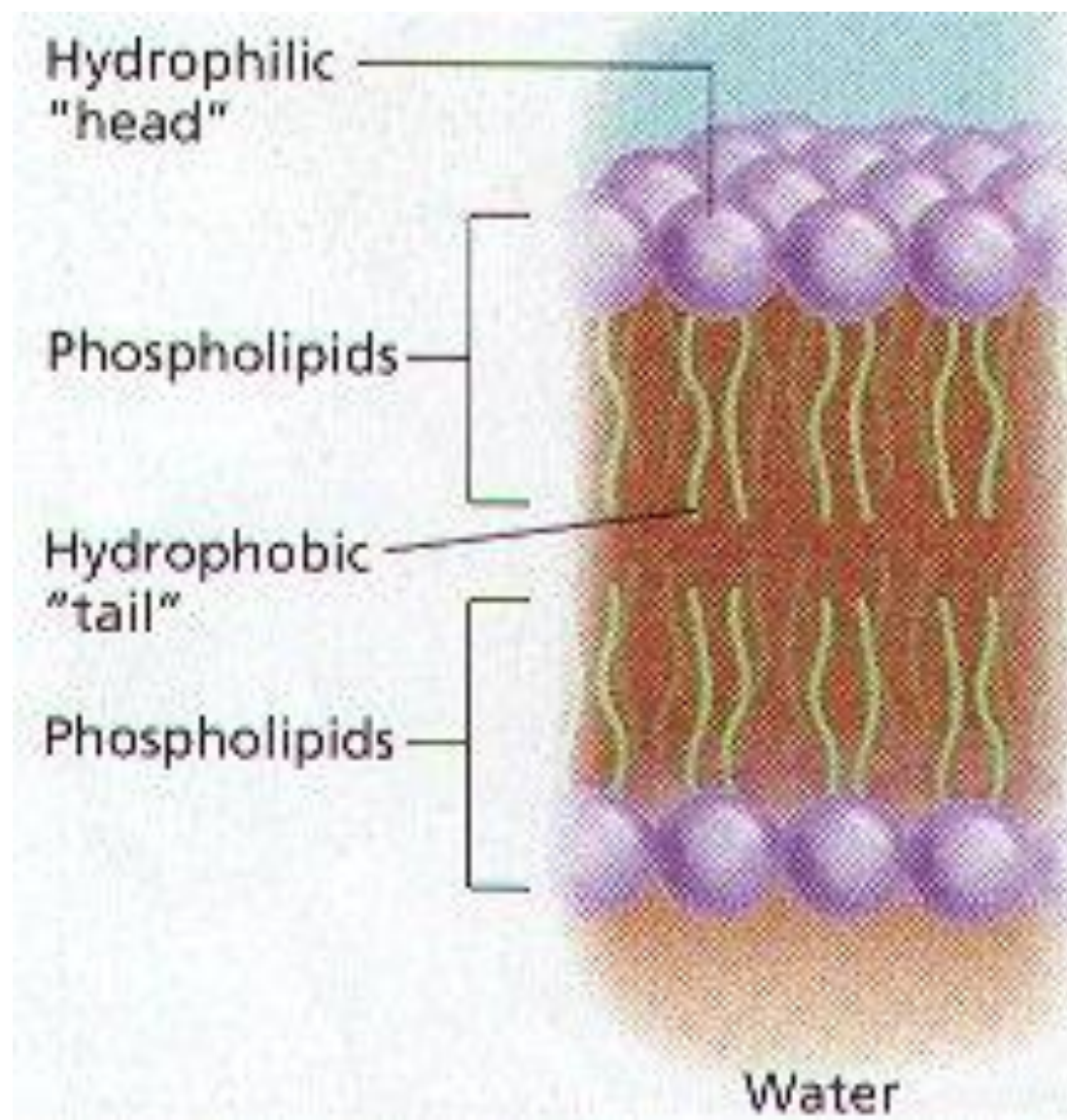
Hydrophilic
"head"

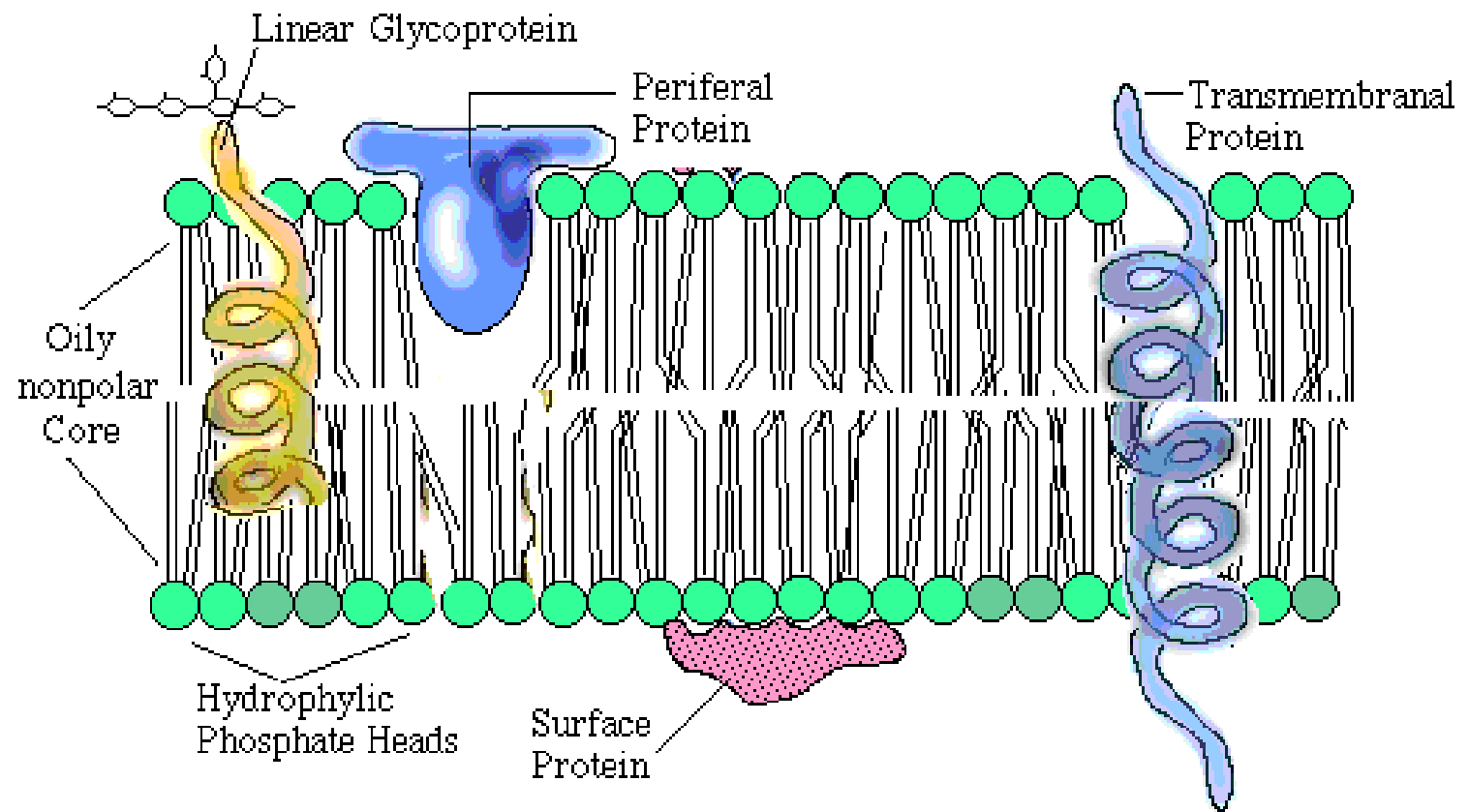
Phospholipids

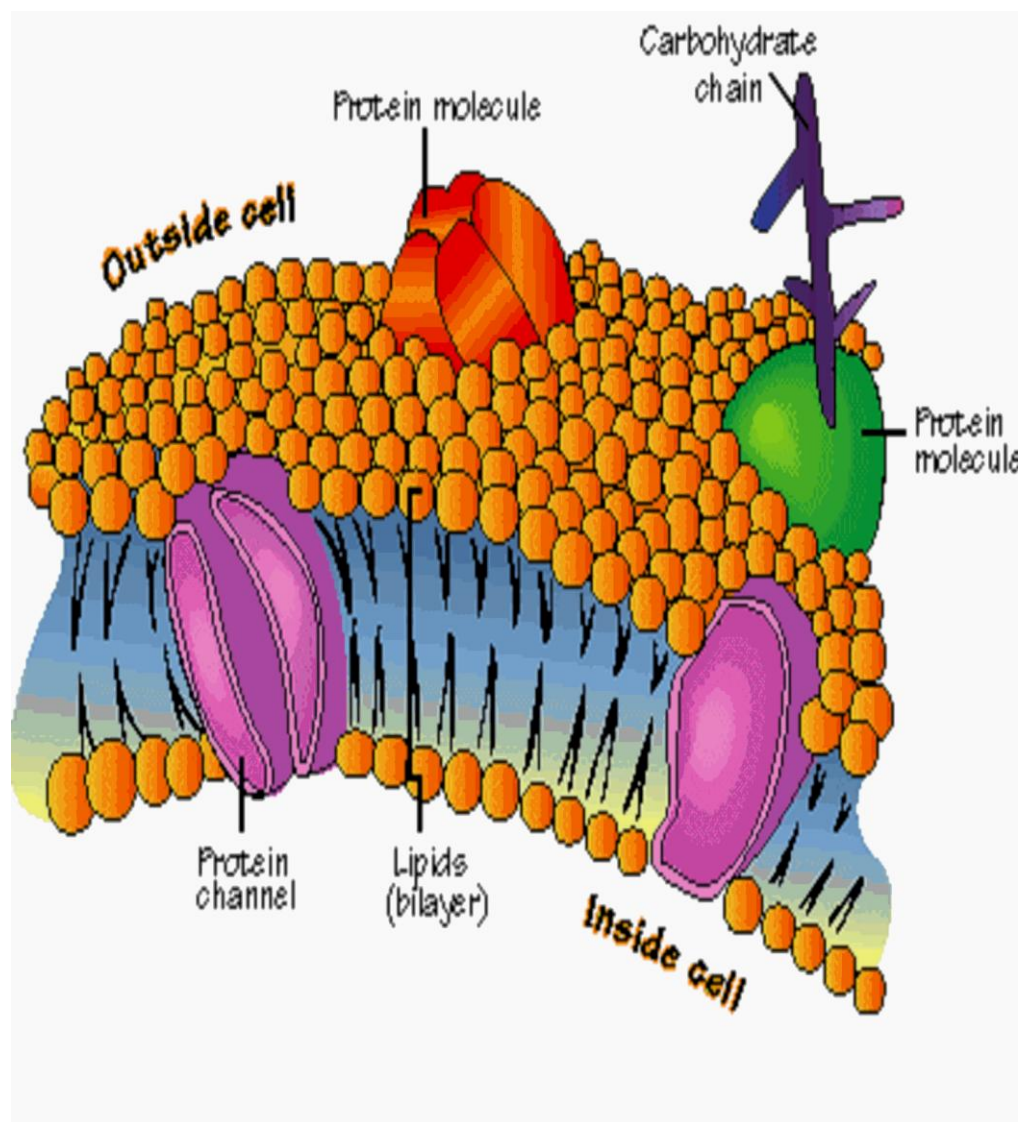
Hydrophobic
"tail"

Phospholipids

Water







- **Pasif (Basit) Diffüzyon :**
- Geçişin yön ve hızını saptayan faktör, hücre tabakasının ayırdığı iki ortam arasındaki ilaç konsantrasyonu farkıdır.
- İlacın yüksek yoğunlukta bulunduğu taraftan daha az yoğun olduğu tarafa doğru, konsantrasyon gradienti yönünde pasif olarak geçmesi söz konusudur.
- Lipidlerde çözünen birçok bileşiğin membranlardan geçmesinde rol oynar

MEMBRANLARDAN GEÇİŞE DEVAM

Aktif Transport :

İlaç, düşük konsantrasyonda bulunduğu ortamdan yüksek konsantrasyonda olduğu ortama doğru **yani konsantrasyon gradiendine karşı** veya iyonize atom kendisini çeken elektriksel alandan iten alana doğru **(elektrokimyasal gradiende karşı)** taşınır.

- o Taşıyıcı gereklidir.
- o Enerji gereklidir (ATP kullanılır):

MEMBRANLARDAN GEÇİŞE DEVAM

Kolaylaştırılmış Diffüzyon :

Geçiş pasif diffüzyonda olduğu gibi yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru olur. Ancak geçiş aktif transportta olduğu gibi **taşıyıcı aracılığı** ile olur, yani doyurulabilir bir süreçtir, ancak **enerji gerektirmez**.

MEMBRANLARDAN GEÇİŞE DEVAM

Pinositoz (endositoz/ekzositoz):

Yüksek molekül ağırlıklı maddeler, kolloidal tanecikler ve ilaç taşıyan lipozomlar; hücre içine alınırken önce hücre membranının dış yüzünde oluşan çukura girip, çevresindeki membran tarafından sarılırlar, ve daha sonra oluşan kesecik (pinositotik vezikül) membrandan koparak içindeki madde ile birlikte sitoplazmaya girer.

Aynı olay hücre içinden dışına doğru olursa buna ekzositoz denir

MEMBRANLARDAN GEÇİŞE DEVAM

Reseptör aracılı endositoz :

İnsülin gibi bazı peptid hormonlar,

büyüme faktörleri veya

büyük moleküller

(LDL veya onunla birleşmiş siklosporin molekülü, antikorlar gibi);

hücre membranı üzerinde kendilerine özgü yerlere bağlanır ve bu bağlanma yerleri ile birlikte hücre içine girerler.

İlaçların Absorbsiyonu

- **İlaçların absorbsiyon hız ve derecesini belirleyen başlıca 3 faktör vardır.**

1. İlaçla ilgili fizikokimyasal Faktörler:

- **Molekül büyüklüğü**
- **Molekülün lipofikliği**
- **İlacın İyonizasyonu**

İlaçların Absorbsiyonu

2. Dozaj Şekli ile ilgili faktörler: Dozaj şeklinden yaralanım sıvıdan katıya doğru gittikçe azalır. Çözelti>emülsiyon>süspansiyon>kapsül>tablet>kaplanmış tablet.

İlaçların Absorbsiyonu

3. Uygulama Yeri İle İlgili Fizyolojik Faktörler:

- ilacın uygulandığı yüzeyin alanı
- ilacın uygulandığı yüzeyin geçirgenliği
- ilacın uygulandığı yerdeki kan akım hızı

İlaçların Absorbsiyonu

- **Besinin ilaç absorbsiyonuna etkisi:** Besinler, mide boşalmasını geciktirir. Mide pH'ını artırır ve mide-barsak salgılarını artırabilir ve azaltabilir, bu da ilacın çözünme hızını değiştirebilir. Bazen de besin ilaçlarla etkileşebilir. Bu yüzden aç karnına alınmaları önerilir. Bunun için yemeklerden yarım saat önce ya da yemeklerden 2 saat sonra alınması gerekir.

İlaçların Absorbsiyonu

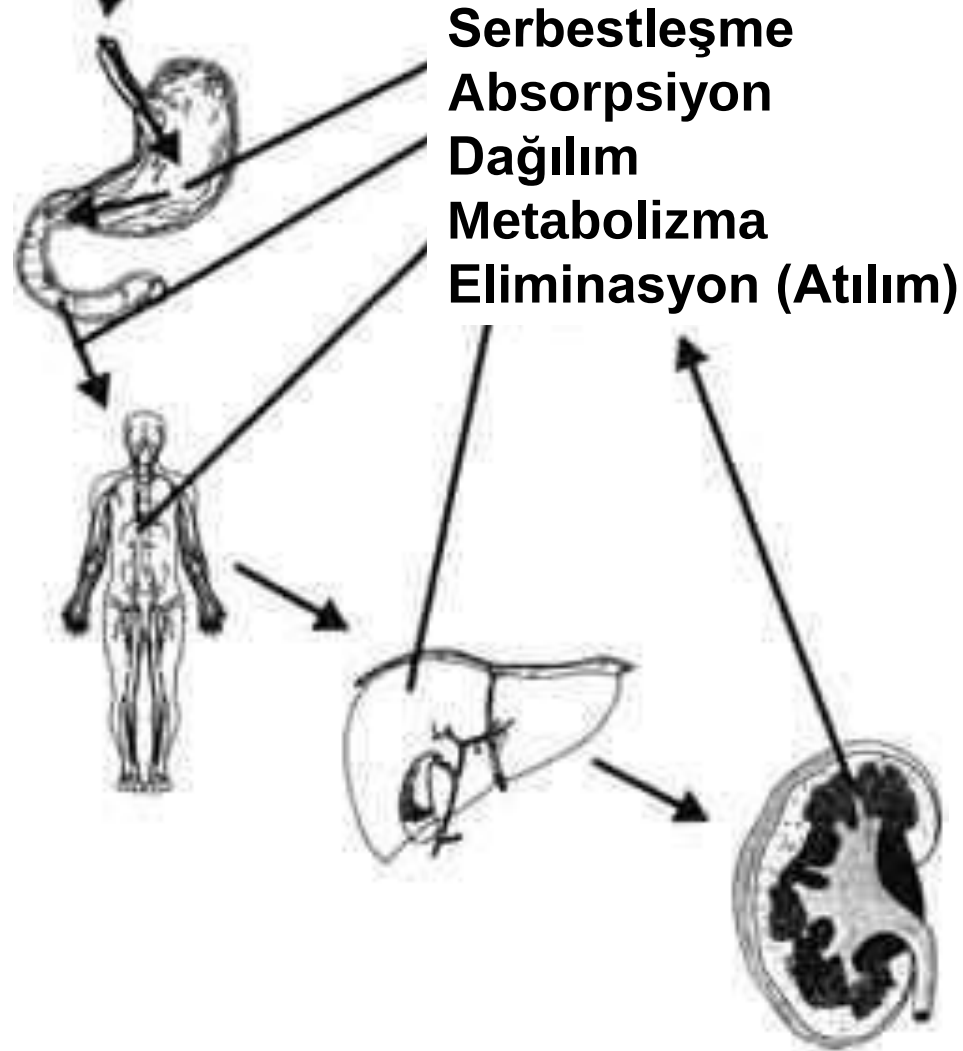
- **İlk Geçiş Etkisi:** Oral yoldan alınan ilaçların sistemik dolaşıma girmeden önce değişik kademelerde yıkımlanarak farmakolojik etkisini yitirmesine ilk geçiş etkisi denir.

İlaçların Absorbsiyonu

- **Enterohepatik Dolaşım:** Karaciğer hücreleri tarafından tutulan ilaç değişmeden veya metabolitleri halinde safra içine atılabilir ve safrayla barsağa gelir. İlaç değişmemiş halde ise tekrar absorbe edilerek karaciğere gelir ve kısmen sistemik dolaşıma ulaşırken kısmen tekrar safraya atılarak barsağa gelir ve yeniden emilir. Bu olay giderek azalmak koşuluyla ilaç vücuttan tamamen atılana kadar devam eder. İlacın bu şekilde karaciğer ile barsak arasında dolaşmasına enterohepatik siklus denir. İlaç herhangi bir sistemik yolda verilen ilacın yapısı uygunsa enterohepatik siklusa girebilir. Zehirlenmede önemi vardır.



SADME



İLAÇLARIN DAĞILIMI

ilaçların kapillerlerden önce interstisyel sıvıya, daha sonra da dokuların veya organların içine yayılmasına dağılım denir.

Genellikle **pasif difüzyon** ile olur.

İnterstisyel sıvıya geçiş, organın veya yapının içinden geçen kan akımının hızına göre değişen hızda olur (Örn: kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer gibi fazla kanlanan organlara geçiş hızla, yağ, cilt, kemikler ve iskelet kasıgibi az kanlananlara geçiş yavaş olur).

İlaçların dağıldıkları fizyolojik sıvı

kompartımanları:

- **Plazma** : Vücut ağırlığının %4'ü, 3- 3.5 litre,
- **İnterstisyel sıvı (hücreler arası sıvı + BOS)**

kompartımanı: Vücut ağırlığının %13'ü, 9 litre,

- **İntraselüler sıvı kompartımanı: Vücut ağırlığının %41'i, 29 litre,**

Plazma + interstisyel sıvıya birlikte **ekstraselüler sıvı kompartımanında** denir.

İLAÇLARIN DAĞILIMINA DEVAM

Kan içine dağılım :

Kandaki ilaç molekülleri genellikle değişik oranlarda seçici olmadan ve dönüşümlü olarak plazma proteinlerine bağlanırlar.İlaç bağlama özelliği olan başlıca plazma proteinleri şunlardır :

- **Albümin** (%50- 60'ı) (özellikle asidik ilaçlar)
- **α 1- asid glikoprotein** (özellikle bazik ilaçlar)
- **Globülinler** (α , β , γ)
- **Lipoproteinler** (YDL; DDL; ÇDDL)

Dağılım Hızı:

İlaç veya doku ile ilgili dört faktöre bağlıdır :

Difüzyon Hızı: Lipofilik ve küçük moleküllüler fazla

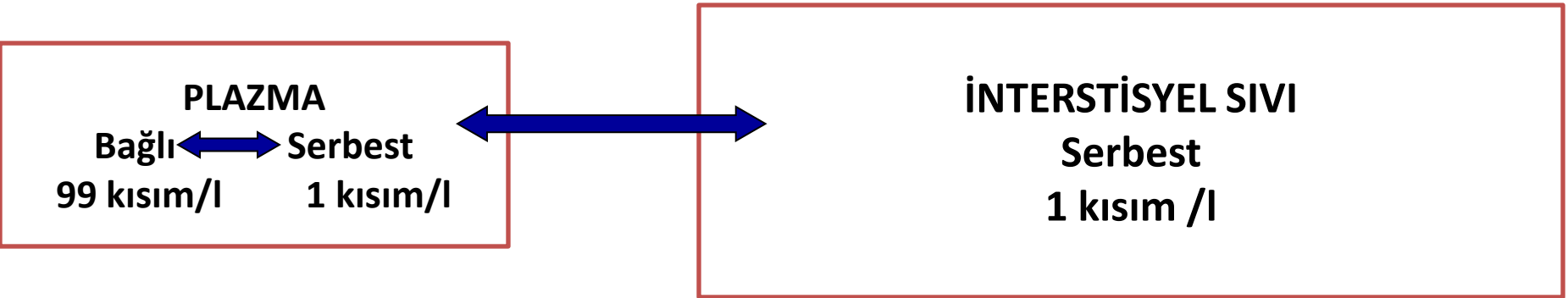
Doku perfüzyon hızı : Dokudan geçen kan akım hızıdır. Fazla kanlanan dokuya geçiş hızlıdır.

İlacın doku komponentlerine afinitesi : Dokunun kandan ilaç çekme (ekstraksiyon) kapasitesidir.

Plazma proteinlerine bağlanma : Bağlanma arttıkça geçiş hızı azalır.

Plazma proteinlerine bağılı ilaç

- ❖ Farmakolojik olarak inaktiftir
- ❖ Vücut membranlarını aşamaz.
- ❖ Dolayısı ile diğer vücut sıvılarına geçemez, dağılan ilaç serbest ilaçtır.
- ❖ Glomerüler filtrasyona uğrayamaz.



- Bağılanma olmazsaydı ilacın vücuttaki kalış süresi kısa olup daha sık verilmeleri gerekirdi.
- (*Serbest fraksiyon: SF; Bağı fraksiyon :BF*)

İlaçların santral sinir sistemine geçişi :

Beyin, ilaç etkisine karşı kendini koruyacak bir yapıya sahiptir (kan- beyin engeli). SSS'ni etkileyen ilaçlar kural olarak **fazla lipofilik** bileşiklerdir. Beyin dokusunun ve menenjlerin infeksiyonu (ensefalit, menenjit), beyne radyoterapi uygulanması, beyin arteri içine glukoz, mannitol ve üre gibi hipertonic solüsyonların injeksiyonu, yüksek konsantrasyonda alkol, sitotoksik ilaçlar gibi etkenler kan-beyin engelini gevşetirler ve kapillerlerin permeabilitesini arttıırırlar. Glukokortikoidler ise artmış permeabiliteyi azaltırırlar.

İLAÇLARIN DAĞILIMINA DEVAM

Redistribüsyon (yeniden dağılım):

Lipidlerde çözünürlüğü yüksek maddeler alındıklarında , başlangıçta beyin, kalp, böbrek gibi fazla kanlanan dokularda toplanırlar. Daha sonra daha az kanlanan yağ dokusu, kas dokusu gibi dokulara çekilip toplanırlar.

Redistribüsyon yukarıdaki ilaçların etki yerlerinden uzaklaşmasına ve etkinin sona ermesine neden olur.

İLAÇLARIN DAĞILIMINA DEVAM

Sekestrasyon :

İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılara sıkı şekilde bağlanmalarıdır. Bu durum onların dokular arasında eşitsiz dağılımına yol açar.

İlaçların dokulara bağlanması, **ilaç rezevuari (deposu)** görevi yapabilir. Veya tedavinin başlangıcında verilen ilacın büyük kısmı depolara gideceğinden **etki geç** başlayabilir.

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMA)

İlaçların enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına **biyotransformasyon** denilir.

Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilir. Bu yüzden biyotransformasyona, **biyoinaktivasyon** veya **detoksikasyon** da denilir.

Biyoaktivasyon : Bazen ilaçlar biyotransformasyon sonucu daha etkili (kodein'in morfine, difenoksilatın difenoksin'e dönüşümü) ve/veya daha toksik (metil alkolün formaldehid ve formik aside, asetaminofen'in N- asetil- p- benzokinonimin'e dönüşümü) bileşikler haline dönüşürler.

ENZİMATİK OLAY TÜRLERİ:

- I- Oksidasyon
 - II- Redüksiyon
 - III- Hidroliz (Kopma)
- BİRİNCİ FAZ (FAZ 1) REAKSİYONLARI**

İKİNCİ FAZ (FAZ 2) REAKSİYONLARI: Konjugasyon

(Glukronik asidle konjugasyon, N-metilasyon, O-metilasyon, N-asetilasyon, Sülfat ile konjugasyon, Glutatyon ile konjugasyon, Aminoasidle konjugasyon)

ÜÇÜNCÜ FAZ (FAZ 3) REAKSİYONLARI'da Transport proteinleri

(örn. P-glikoproteinler) aracılığı ile gerçekleşir

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMA)

İlaçların biyotransformasyon sonucu toksik metabolitlere dönüşümü

Asetaminofen-	→	N- asetil- p- benzokinonomin
Dapson	→	N- hidroksidapson

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMA)

Toksik etki

Hepatotoksisite

Methemoglobinemi

Hepatit Mental depresyon

Hepato ve nefrotoksisite

Nefrotoksisite Körlük ve asidoz

Ön-ilaç = İnaktif prekürsör = prodrog : Bazen, etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilir.

İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONU (METABOLİZMA)

Biyotransformasyon sonucu etkin hale geçen ilaçlar Ön-ilaç

- Kloralhidrat Amitriptilin Kortizon Prednizon Bakampisilin
Enalapril Ramipril Hint yağı Lovastatin Vitamin D3 Klofibrat

Etkin metabolit

- Trikloretanol Nortriptilin Hidrokortizon Prednizolon
Ampisilin Enalaprilat Ramiprilat Risinoleik asid Mevilonik
asid 1, 25 dihidroksikolekalsiferol Klofibrik asid

İLAÇLARIN ATILIMI (=İTRAHI = ELİMİNASYONU)

Vücutta metabolize edilen ilaçlar çeşitli şekillerde atılırlar :

1. Karaciğerden safra içine atılım :

Bazı ilaçlar ve bunların metabolitleri karaciğer hücreleri tarafından safra içine atılarak feçes içinde itrah edilirler.

İnce barsağa gelen bu ilaçlardan bazıları da buradaki enzimler tarafından hidrolize edilerek serbest hale getirilen aktif ilaç tekrar emilir ve genel dolaşıma geçer (**enterohepatik siklüs**).

Bazı ilaçlar karaciğer hücresinden safraya basit difüzyonla geçerken, bazıları da aktif transportla geçer.

İLAÇLARIN ATILIMI (=İTRAHI = ELİMİNASYONU)

2. Böbreklerden atılım :

Böbreklerden ilaçların ve metabolitlerinin itrahi esas olarak iki şekilde olur :

- a) Glomerüler Filtrasyon
- b) Tübüler Sekresyon

3. Akciğerlerden Atılım :

Gazlar ve uçucu maddeler kandan alveol boşluğuna **pasif difüzyonla** geçer ve buradan ekspirasyon sırasında dışarı atılırlar.

İLAÇLARIN ATILIMI (=İTRAHI = ELİMİNASYONU)

4. Salya içinde itrah :

Bazı ilaçlar tükürük bezlerinden pasif difüzyonla salya (tükürük) içine geçerek onun içinde atılırlar.

5. Süt içinde itrah :

Emziren annenin aldığı ilaçların sütte toplanıp buradan atılırlar ve bu yolla da bebeğe geçebilir.

Eliminasyon Yarılanma Ömrü ($t_{1/2}$) :

Çeşitli yollardan eliminasyon sonucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir. Başlangıç konsantrasyonundan bağımsızdır.

Genel olarak eliminasyon *yarılanma ömrünün 4- 5 katına* eşit bir sürede ilacın *vücuttan tamamen atıldığı* kabul edilir.

İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI:

- RESEPTÖR: Dış olayları hücrenin algılamasını sağlayan membran proteinlerine denir. Membran reseptörleri;
- G-proteinine kenetli reseptörler: G proteini; reseptörlerin sinyali efektöre aktarmak için kullandıkları bir düzenleyici proteindir.
- Fosforilasyon ve defosforilasyon yapan reseptörler:
- Guanilil Siklaz aktivitesi gösteren reseptörler:
- İyon kanalı reseptörleri:
-

Reseptör aktivasyonu ile oluşan sinyalin hücre içine girişi $\Rightarrow$

Membrandaki transdükleme sistemi aracılığı ile olur.

Transdüksiyon: Belli bir enerjinin başka bir enerji şeklinde dönüşmesi olayı

Transdükleme Sistemi:

Reseptör,

G proteini (düzenleyici protein)

Efektör makromolekül

Transdüklenen sinyal ikinci ulaklar aracılığı ile hücre içine girer.

İkinci ulaklar: sAMP (Adenilat siklaz aktivasyonula [önemli]), sGMP (Guanilat siklaz aktivasyonuyla [önemli]) diasilgliserol, inozitol trifosfat ve Ca^{+2} iyonu gibi

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Bir ilacın etkisinin diğer bir ilaç tarafından kalitatif ve/veya kantitatif olarak değiştirilmesi ilaç etkileşimleri olarak tanımlanır.

- **Farmakodinamik Etkileşimler**
- **Farmakokinetik Etkileşimler (ADME tipi etkileşimler.)**
- **Farmasötik etkileşimler (geçimsizlik, inkompatibilite**

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Farmakodinamik Etkileşmeler

Antagonizma

Bir ilacın (antagonist) diğer bir ilacın(agonist) etkisini önlemesi, azaltması veya ortadan kaldırması

a. Kimyasal

b. Fizyolojik

c. Farmakolojik

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

Sinerjizma

Bir ilacın, diğer bir ilacın etkisini artırması

- **Summasyon (Aditif etkileşme)**
- **Potansializasyon (Supraaditif etkileşme)**

Farmakokinetik Etkileşmeler

- **Absorpsiyon düzeyinde**
- **Dağılım düzeyinde**
- **Biyotransformasyon düzeyinde (enzim indüksiyonu ve enzim inhibisyonu)**
- **İdrar düzeyinde**

İLAÇLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- **Vücut ağırlığı ve dağılım hacmi:** Vücut ağırlığı ilacın dağıldığı sıvı hacmini etkiler. İlacın etkisinin şiddeti ile plazmada ki konsantrasyonu arasında yakın bir ilişki vardır. Bu yüzden farklı kişilerde benzer plazma düzeylerinin elde edilebilmesi için ilacın dozu hastanın vücut ağırlığına veya vücut yüzey alanına göre hesaplanması gerekir. Bu amaçla ilaç dozu mg veya g/kg vücut ağırlığı ya da mg veya g/m² şeklinde saptanır

İLAÇLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- **Yaş:** Vücut küssesinin yaşa göre farklı olmasından, yaşlılarda ve yeni doğanlarda eliminasyon organlarının yetersiz olmasından dolayı ayrıca kan-beyin engelinin yeni doğanlarda henüz olgunlaşmamış olması gibi nedenlerden ötürü ilaç etkisi yaşa göre değişiklik gösterir. Bu yüzden özellikle yeni doğan ve yaşlılarda dozun hesaplanması gerekmektedir. Çocuk dozunun hesaplanması için kullanılan bazı formüller şunlardır.
- Çocuk dozu= $[Ağırlık (kg)/] \times (erişkin dozu)$
- Çocuk dozu= $[vücut yüzeyi (m^2/1.73)] \times erişkin dozu$
- Çocuk dozu= $[yaş/(yaş+12)] \times erişkin dozu$

İLAÇLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- **Eliminasyon hızı ve eliminasyon organlarının hastalıkları:** Etken ne olursa olsun eliminasyon hızındaki bir değişiklik ilacın etkisinin şiddetini ve süresini etkiler. Karaciğer ve böbrek hastalıkları bu yollarla elimine edilen ilaçların vücutta birikmesine yol açmasından ötürü yan etki görülme olasılığı artar.
- **Cinsiyet:** İlaç etkisi açısından erkeklerle kadınlar arasında fark bulunmamıştır.

İLAÇLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- **Veriliş yolu ve veriliş zamanı:** İlaçların emilim hızı ve dereceleri buna bağlı olarak etkinin başlama zamanı veriliş yoluna göre farklılık gösterir. Örneğin parenteral uygulamada, enteral uygulamaya göre ilacın etkisi daha çabuk başlar. Bazı ilaçlar için veriliş zamanı önemlidir. Örneğin uyku ilaçları sabah verilirse sedasyon, akşam verilirse uyku hali oluşturur.
- **Absorbsiyon azalması:** Şok ve konjestif kalp yetmezliği durumlarında dokulardan geçen kan akımının hızla azalmasına bağlı olarak enteral ve parenteral uygulama yerinden ilacın emilimi azalmıştır.

İLAÇLARIN ETKİLERİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER

- **Çevresel Faktörler:** Çevre kirlenmesine neden olan bazı maddelerin biyotransformasyon enzimlerini etkileyerek ilaç tesirini değiştirebilmektedir. Bunlar: DDT, sigara, kömür ve petrol ürünleri sayılabilir.
- **Genetik faktörler:** Bazı ilaçların eliminasyon hızında genetik bozukluk olabileceği gibi bazı ilaçların ise etki şeklinde değişme ile karakterize genetik bozukluklar vardır.
- **Biyolojik değişkenlik.** İlaç etkisi kişiler arasında fark gösterbilir.
- **Tolerans:** Bazı ilaçlar uzun süre kullanıldıklarında etki şiddetinin zamanla azaldığı görülür. Bu kişilerde başlangıçtaki etkinin elde edilebilmesi için dozunu artırılması gerekir. Bu duruma tolerans denir. Herhangi bir ilaca karşı tolerans gelişen kişide ilacın bir süre kesilmesi ile tolerans kaybolur. Aynı farmakolojik gruptaki ilaçlar için çapraz tolerans olabilir. Yani bunlardan birine karşı tolerans gösteren kimse diğerine de gösterebilir.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

- **İlaçların Yan Etkileri**
- **İlaçların İstenmeyen Etkileri**
- **Advers İlaç Etkileri**

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

Başlıca toksik tesirler:

- **Yalın toksik tesirler**
- **Özel toksik tesirler**
- **İlaç alerjisi**
- **Dayanıksızlık reaksiyonları**
- **İdiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonları**

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

Yalın Toksik Tesirler

İlacın terapötik etkisine benzer şekilde, bazen onunla aynı mekanizmalarla doğrudan doğruya oluşturulur. Çoğu kez doza bağlı olarak gelişir ve öngörülebirlirler.

- **1.Fonksiyonel (farmakodinamik)toksik tesirler**
- **2.Biyokimyasal toksik tesirler**
- **3.Yapısal toksik tesirler:** Yapısal toksik tesirler bunun en ağır şekli olup genelde fonksiyonel ve biyokimyasal toksik tesirlerle birlikte görülürler.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

1. Fonksiyonel (farmakodinamik) toksik tesirler

En sık görülen yan etkilerdir. Normalde etkilenen fonksiyonun doz fazlalığı nedeni ile aşırı etkilenmesi veya farklı bir fonksiyonun etkilenmesi ile ortaya çıkar (ilacın KV sisteme, GI sisteme yan etkileri gibi).

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

2.Biyokimyasal toksik tesirler

İlaç hücrede bilinen veya bilinmeyen biyokimyasal değişikliklere neden olabilir.

Biyokimyasal bir toksik tesir başlangıçta çoğu kez yapısal bir toksik tesirin habercisi olarak ortaya çıkar.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

3.Yapısal toksik tesirler

İlaçların doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik değişikliklerle belirir. Bazen sadece mikroskopla görülebilen bir değişikliktir. Bu durumda genellikle hücre yaşamında fonksiyonel önemi olan subselüler yapıların veya makromoleküllerin ilaç, metaboliti veya diğer kimyasallara bağlı olarak dönüşümsüz olarak bozulması ile ortaya çıkar.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

Özel toksik tesirler

Mutajen etki, Karsinojen etki ve Teratojen etki

Esas olarak hücre çekirdeğinde oluşan ve kalıcı nitelikte toksik etkilerdir.

Kadında kısırlaştırıcı etki yapan bileşikler de bu gruba girer.

Kanser ilaçları gibi özel haller dışında mutajen ve karsinojen etki gösteren bileşikler ilaç olarak kullanılmazlar.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

İlaç Alerjisi

İlaca bağlı istenmeyen etki immün sistemin aktive edilmesi ile ilişkili ise ilaç allerjisinden söz edilir.

İlaç kendisi gerçek alerjen değildir fakat vücutta kendisi ya da metaboliti proteinlere bağlanarak antijen özelliği kazanır.

Alerji ilaca karşı aşırı duyarlık reaksiyonu olarak kabul edilir. Bazen müstahzar hazırlanırken kullanılan yardımcı maddeler de alerjiye neden olabilir. Alerjik reaksiyonlar diğer istenmeyen etkilerden bazı farklar gösterir.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

Dayanıksızlık (aşırı duyarlık)reaksiyonları

Kişide bulunan bir hastalık nedeni ile ilacın belli etkilerine karşı diğer kişilerde görülmeyen reaksiyonlar görülmesi.

Örn. Bronşial astması olanların kolinerjik ilaçlara, histamin ve histamin salıvericilere, beta blokörler gibi bronkokonstriktör ilaçlara astma krizi ile yanıt vermesi gibi. Hipertiroidililerin adrenalin ve adrenerjik ilaçlara duyarlı olmaları.

İLAÇLARIN TOKSİK TESİRLERİ

İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar

İstenmeyen etki yukarda sayılan sınıflardan birine sokulamaz.

Ne olmadığı bilinen ama ne olduğu bilinmeyen reaksiyonlardır.

Bazılarının genetik farklılıktan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

REÇETE BİLGİSİ

Reçetenin Bölümleri

- **Süperskripsiyon:** (R ya da Rp latince recipe=alınız)
- **İnskripsiyon:** İlaç ad ve dozlarının yazıldığı bölüm.
(Majistral formüllerde; Etken madde (Basis), yardımcı madde (Adjuvant) , düzeltici madde (Corrective) ve sivağ (Excipiant) bulunur.)
- **Subskripsiyon:** İlacın yapılışı ve farmasötik şekilleri içerir (Majistral ilaçlarda önemlidir.)
- **Transkripsiyon ya da signatür:** Hastaya ilacın ne şekilde kullanılacağını belirlediği bölümdür. Latince **Signa** “S” kelimesinin baş harfi ile simgelenir.

- **Majistral İlaçlar:** Hekimin yazdığı formüle göre hazırlanan ilaçlar.
- **Ofisinal İlaçlar:** Her ülkenin kendi kodeksine göre hazırlanıp eczanelerde hazır bulunan ilaçlar (Ör: Borik asit tentürü)
- **Spesiyaliteler (müstahzarlar):** Çeşitli firmalar tarafından kodekse uygun olarak hazırlanan ilaçlar:
- **Hastane prepasyonları:** Hastane eczanelerinde eczacı tarafından kodekse uygun olarak hazırlanan ilaçlar.

Reçete Çeşitleri

- Normal Reçeteler:
- Özel Reçeteler: (Yeşil, kırmızı, turuncu ve mor)
- Kısıtlanmış Reçeteler:

- Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Hacettepe Taş, 2002.
- Bertram G. Katzung, Basic&Clinical Pharmacology, 7th edition, Appleton&Lange, 1998.
- Prof. Dr. Bahar Tunçtan, Kemal Buharalıoğlu. Tıp Terimleri Sözlüğü.
 - Anadolu Üniversitesi Açık Öğretim Fakültesi Farmakoloji Ders notları.