

TEMEL FARMAKOKİNETİK

■ İLBEYİ AĞABEYOĞLU

1953 yılında Alman Prof. Dost, "*Der Blutspiegel (Kan Profili)*" adında bir kitap yazmıştır¹. Bu kitapta ilk defa "**Farmakokinetik**" terimi kullanılmıştır. 1968'de bu kitabın ikinci baskısı yayınlandı; bu sefer yeni bir isim altında: "*Grundlagen der Pharmakokinetik (Farmakokinetiğin Temelleri)*"². Aslında 1953 yılına gelinceye kadar bu sahada sayılabilecek çalışmalar vardı. Örneğin, Michaelis ve Menten'in 1913 yılında yayınladıkları bir makale enzim kinetiği üzerinde duruyordu. Bugünkü terminolojiyle tam bir *nonlineer farmakokinetik* içerikliydi³. 1924'te Widmark ve Tandberg, değişmeyen hızda ilaç verilmesi (sıfırıncı derece) ve birinci dereceden ilaç çıkışı ile ilgili model denklemlerini tanımladı⁴. Keza 1937'de Torsten Teorell'in suyun mide-barsak kanalından emilmesi ile ilgili yaptığı yayınlar da, yine bir farmakokinetik araştırmasıydı^{5,6}. Bu tarz çalışmalar çok seyrek ve az olduğu için, ayrı bir bilim sahası şeklinde fark edilmemişti. Esasen o yıllarda in vivo analiz yöntemleri bugünkü gibi gelişmemiş olup, etkin maddelerin biyolojik sıvılarda izlenmesi pek olası değildi. 1950'li yılların başında analiz sahasında yenilikler artmaya başladı ve giderek daha duyar analiz cihazları piyasaya çıktı. Bu da, etkin maddelerin organizmadaki akıbetlerini izleyebilme olasılığını doğurdu. Böylece *Farmakokinetik* bilim dalı ortaya çıkmıştır.

Farmakokinetiğin Tanımı

Farmakokinetik, etkin maddelerin saf veya dozaj şekilleri içinde organizmaya verilislerinden sonra, plazma, idrar, tükürük, lenf ve omurilik sıvısı gibi biyolojik sıvılarda oluşturduğu profilleri inceleyerek, bu profilleri ma-

tematiksel denklemlerle tanımlamaktadır. Yani oluşan bu profillerin uyum gösterdiği *modelleri* araştırır. Etkin maddelerin çeşitli yol ve dozaj şekilleri yoluyla organizmaya girmesinden dolayı oluşan emilim, dağılım, metabolizma ve atılım gibi olayları kinetik denklemlerle tanımlar. *Etkin maddelerin biyolojik sıvılardaki derişim profillerinin çıkarılmış olması henüz farmakokinetik değildir. Ancak bu aşamadan sonra yapılan matematik işlemler farmakokinetik çerçevesine girer.*

Farmakokinetik Parametreler

Yukarıda adı geçen olayların (emilim, dağılım, v.b.) oluşmasını tanımlayan denklemlerin, olayı belirleyen bu parametrelerine *farmakokinetik parametreler* denir. Her etkin maddenin kendine özgü farmakokinetik parametresi vardır. Farmakokinetik parametrelere örnekler: *Biyolojik yarı ömür (biological half-life), emilim hız değişmezi (absorption rate constant), uzaklaşma hız değişmezi (disposition rate constant), klirens (arınma, clearance), sanal dağılım hacmi (apparent distribution volume), ortalama yaşam süresi (mean residence time), v.b.*

Emilmeli bir yoldan verilmiş etkin madde *emilme* olayıyla kana geçecektir. Kandan diğer bazı dokulara da *dağılıma (membranlardan)* yoluyla geçer. Organizmadaki enzimler etkin maddeyi kimyasal biyotransformasyonlara uğratar ki, buna *metabolizma (anabolizma + katabolizma)* denmektedir. Son olarak da, etkin madde vücuttan idrar, ter, tükürük, akciğerler, safra-feçes gibi *atılım* yoluyla uzaklaştırılır. Metabolizma ve atılım olayları paralel reaksiyon yolları olmaktadır.

Her bir oluşumun kendine özgü bir kinetik hız değişmezi vardır. Bunlara ve belli başlı farmakokinetik parametrelere bir bakış yapalım:

1) Metabolizma hız değişmezi (k_m)

Çeşitli metabolizma yollarının reaksiyonları paralel reaksiyonlar olduğu için, hız değişmezleri aritmetik olarak toplanır ve metabolizma genel hız değişmezini oluşturur:

$$k_m = k_{m_1} + k_{m_2} + \dots + k_{m_n} \quad (11.1)$$

Burada k_m , metabolizma reaksiyonlarının tümünü tanımlamaktadır.

2) Atılım hız değişmezi (k_{el})

Genel atılım hız değişmezi k_{el}

$$k_{el} = k_{el_1} + k_{el_2} + \dots + k_{el_n} \quad (11.2)$$

şeklinde belirmektedir. Değişik yolların her birinin hız değişmezleri paralel reaksiyonlar olması dolayısıyla toplanmaktadır.

Gerek metabolizma ve gerekse atılım olayları da paraleldir. Dolayısıyla hız değişmezleri toplanarak *uzaklaşma olayını* oluştururlar.

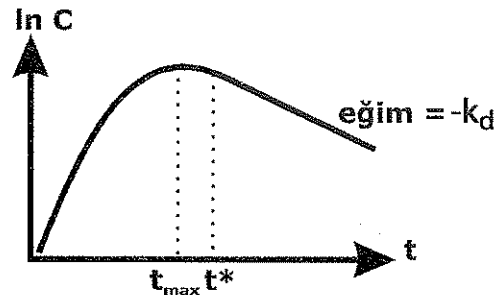
3) Uzaklaşma hız değişmezi (k_d , β veya λ_1)

Genel uzaklaşma hız değişmezi,

$$k_d = k_m + k_{el} \quad (11.3)$$

olmaktadır. Burada k_d , etkin maddenin plazmadan genel çıkışını, yani bütün atılım ve metabolizma yollarının tümünü kapsamaktadır. Birimi, zaman⁻¹'dir (genellikle saat⁻¹ olarak kullanılır).

Uzaklaşma hız değişmezinin değeri, plazma etkin madde derişiminin zamana karşı logaritmik grafiğinden bulunmaktadır. Oral yoldan verilmiş ve tek kompartımanlı modele uyan bir etkin maddenin profili Şekil 11.1'de görülmektedir. Profilin sağ tarafında kalan ve doğrusallık gösteren kısmın eğimi, $-k_d$ 'ye eşittir. Bu hesabın *güvenilir* olabilmesi için, emilmenin veya dağılımın bitmiş olması gereklidir. Grafikte t^* ile gösterilen bölgede emilimin pratik olarak bittiği kabul edilir. *Emilmeli yoldan verilmede bu yer, bir nokta olmaktan çok, bir bölgeyi temsil eder.* t^* 'ın sağında kalan bölgeye *uzak bölge*, solunda kalan bölgeye de *yakın bölge* denmektedir.



Şekil 11.1 Yarı logaritmik plazma profili

Yakın bölgede emilim ve uzaklaşma olayları beraber olmakta; uzak bölgede ise pratik olarak sadece uzaklaşma olayı oluşmaktadır (t_{max} ile t^* 'in farklı noktalar olduğuna dikkat edilmesi gereklidir. t_{max} ' yakın bölge içindedir).

k_d 'nin diğer iki önemli farmakokinetik parametreyle doğrudan ilişkisi vardır:

$$k_d = \frac{Cl}{V_d} \quad (11.4)$$

Burada Cl , *klirensi* ve V_d de, *sanal dağılım hacmini* göstermektedir. Aşağıda görüleceği üzere, her ikisi de son derece önemli parametrelerdir; bu da k_d 'yi oldukça önemli yapmaktadır. Diğer taraftan k_d , *biyolojik yarı-ömür* ve *ortalama yaşam süresi* ile doğrudan ilişkilidir.

4) Biyolojik yarı ömür ($t_{1/2}$)

Etkin maddenin yarısının organizmayı 'terk etmesi' için gereken süre. Bu terk etme işlemi, metabolizmayı da kapsamaktadır; yani doğrudan uzaklaşmayla ilişkilidir:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_d} = \frac{0.693}{k_d} \quad (11.5)$$

İV veriliste kan seviyesini veren denklem,

$$C = C_0 e^{-k_d t} \quad (11.6)$$

şeklinde. Burada C , kan düzeyini; k_d , uzaklaşma hız değişimini; ve C_0 da, $t = 0$ anındaki derişimi göstermektedir. $t_{1/2}$ anında kan düzeyi yarıya inmiş olacağından,

$$\frac{C}{C_0} = e^{-k_d t_{1/2}} = 0.5 \quad (11.7)$$

olacaktır. Buradan iki tarafın doğal logaritması alınınca,

$$-k_d t_{1/2} = \ln 0.5 = -0.693 \quad (11.8)$$

çıkarmak ki, bu da 11.5 denklemdir.

Etkin maddelerin biyolojik yarı-ömürleri birkaç dakikadan 10 güne kadar değişmektedir (istisnalar hariç).

$t_{1/2}$, plazma profilinin *uzak bölge* dediğimiz ve doğrusal olan, *log-linear aşamasındaki* k_d üzerinden hesaplanır.

5) Ortalama yaşam süresi (MRT)

Organizmaya verilmiş etkin madde moleküllerinin her biri organizmayı değişik zamanlarda terk eder. Bütün moleküllerin organizmada kaldıkları sürelerin ortalaması alınabilseydi, bu parametre ortaya çıkardı. Bu süre de, k_d ile doğrudan ilişkilidir (Bu konu ileride ayrıntılı olarak ele alınacaktır):

$$MRT_{i.v.} = \frac{1}{k_d} \quad (11.9)$$

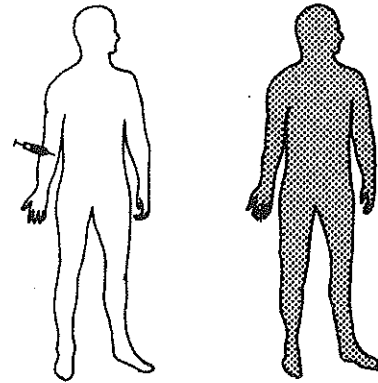
MRT'nin $t_{1/2}$ ile ilişkisi ise,

$$MRT_{i.v.} = \frac{t_{1/2}}{\ln 2} = \frac{t_{1/2}}{0.693} = 1.44 t_{1/2} \quad (11.10)$$

denklemleriyle tanımlanmaktadır⁷.

6) Sanal dağılım hacmi (V_d)

Tek kompartımanlı model için bütün vücut homojen bir kompartıman gibi düşünülmektedir (Şekil 11.2). Etkin maddeler organizmaya verildiklerinde bütün vücuda dağılırlar ve plazmada da belli bir derişim oluştururlar.



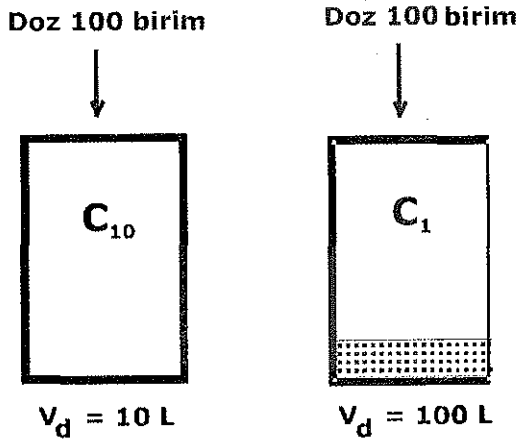
Şekil 11.2 Vücudun sanal bir kompartıman gibi düşünülmesi⁸

Plazma derişimi, bu homojen kompartımanın derişimi olmaktadır.

Etkin madde İV enjeksiyonla verilir (D dozunda) ve iki-üç dakika sonra plazma örneği alınır (C₀ derişimi), şu hesap yapılabilir:

$$V_{dext} = \frac{D}{C_0} \quad (11.11)$$

Etkin maddeler, kana geçtikten sonra plazma dışında çeşitli dokulara dağılırlar. Dolayısıyla yukarıdaki denklem, plazma hacminden daha büyük bir hacim gösterecektir. Bu hacim, organ veya dokulara karşılık olmayıp, *sanal* bir hacimdir. Yüzlerce veya binlerce L çıkabilir. Bundan dolayı buna, *sanal dağılım hacmi* denmektedir. Bu hacim sanal olmakla beraber, plazmadaki derişim ile çarpıldığında, o anda vücutta bulunan etkin madde miktarını verir. Bu da, somut bir sonuçtur. Bu husus, bir örnekle Şekil 11.3'de şematize edilmiştir:



Şekil 11.3 Sanal dağılım hacmi şeması. 100 birimlik bir madde, her iki kapta da eritilmiş. Hacimler farklı görüldüğü için, 1 ve 10 birim/L derişimler elde edilmektedir. Sağdaki kabın altındaki siyah kısım, aktif karbon olup, adsorpsiyon yapmaktadır?

Şekil 11.3'te, her iki kabın da gerçek hacmi aynıdır. Ancak ikinci kapta aktif kömür gibi bir adsorban madde bulunmaktadır. Bu madde, ortamdaki derişimi düşürdüğü için, kabın daha büyük bir hacim gibi kendini göstermesine sebep olmaktadır. Bu adsorban, in vivo ortamda etkin maddenin depo edildiği dokuları temsil etmektedir. Kabın hacmi, sanal olarak 100 L çıkmaktadır.

Özel hal: Sadece plazmada kalıp, dokulara dağılmayan bir etkin maddenin (örneğin *inulin*, *p-amino hippurik*

asit, *Evans Mavisii*⁸, gibi oluşturduğu derişim ölçülerek plazma hacmi (V_p) bulunabilir:

$$V_p = \frac{D}{C_0} \quad (11.12)$$

Ancak verilmiş olan bu örnek tamamen istisnai olup, etkin maddelerin çok büyük çoğunluğu için geçerli değildir.

Birkaç tür sanal dağılım hacmi vardır¹⁰:

- 1) *Uzatılmış sanal dağılım hacmi (Extrapolated distribution volume, V_{dext})*: İV enjeksiyonla bulunmuş sanal dağılım hacmidir. Denklem 11.12 yoluyla hesaplanır⁹. Genelde diğerlerinden biraz daha büyükçe bir değer olarak ortaya çıkar. Yukarıda anlatılan özel halde, V_p ile V_{dext} aynıdır.
- 2) *Alansal sanal dağılım hacmi (V_{darea})*: Eğri altındaki alandan giderek hesaplanır:

$$V_{darea} = \frac{FF \cdot D}{k_d \cdot AUC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (11.13)$$

FF', *biyoyararlanım katsayısını*; D, verilen dozu; k_d, uzaklaşma hız değişmezini ve AUC de, *eğri altındaki toplam alanı göstermektedir*. Bu sanal dağılım hacmi daha gerçekçidir ve en çok kullanılan da budur.

- 3) *Denge durumu sanal dağılım hacmi (V_{dss})*: Yukarıdaki hacimler etkin maddelerin tek dozluk verilişlerine aittir. Halbuki ilaçlar tedavide genellikle çok dozluk olarak kullanılırlar. Belli bir sayıda doz alındıktan sonra plazma seviyeleri sanal bir dengeye gelir. Buna, *denge durumu veya kararlı durum* denmektedir (*Steady state*). Denge durumunda organizma V_{darea}'dan biraz daha farklı bir sanal dağılım hacmi gösterir; bu da V_{dss}'tir. V_{dss} tanım olarak, herhangi bir t anında,

$$V_{dss} = \frac{\text{Vücuttaki etkin madde miktarı}}{\text{Plazma derişimi}} \quad (11.14)$$

şeklinde belirlenmektedir.

- 4) *Merkezi kompartıman veya plazma hacmi (Central compartment distribution volume, V_p)*: Çok kompartımanlı modellerde merkezi kompartımanın hacmi

olarak ortaya çıkar. Bu hacim, sadece kan hacmi olarak değil, aynı zamanda kan ile yüksek oranda etkileşim gösteren kalp kası, dalak, v.b. organları da kapsamaktadır.

Bu hacimler arasındaki ilişkiye bakılacak olursa¹⁰,

$$V_{dext} > V_{darea} > V_{dss} > V_p \quad (11.15)$$

sırası ortaya çıkmaktadır. Bazı etkin maddelerin sanal dağılım hacimleri Ek A'da görülmektedir.

7) Klirens (Cl, Arınma)

Klirens veya tam Türkçe karşılığıyla arınma demektir. Organizmaya verilmiş olan etkin maddenin uzaklaşmasıyla ilgili çok önemli bir parametredir. Tanım olarak organizmadaki sıvıların, birim zamanda etkin maddeden arınmış hacmini belirler. Birimi, mL/dakika veya L/saat gibidir. Yani bir debi ifadesidir. Bu tanımla klirens, bir süzülme işlemi andırmakla beraber, gerçekte böyle bir olay söz konusu değildir. Vücuttan etkin madde uzaklaştıkça, vücut sıvılarındaki derişimi de düşer. Herhangi bir anda vücuttaki etkin madde miktarını A ve o andaki plazma derişimini C ile gösterirsek, etkin maddenin vücuttan uzaklaşma hızı,

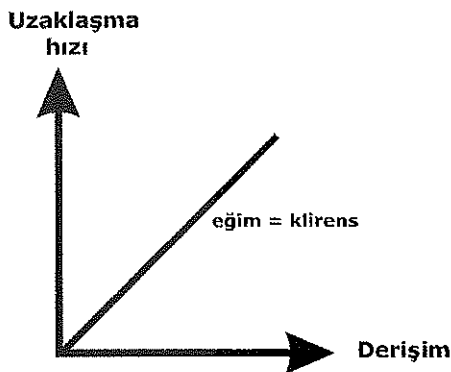
$$\text{Uzaklaşma hızı (miktar/zaman)} = \frac{dA}{dt} = Cl * C \quad (11.16)$$

şeklinde tanımlanır. Burada Cl, klirensi göstermekte olup,

$$Cl = k_d V_d \quad (11.17)$$

denklemlerle k_d ve V_d ile ilişkilidir.

11.16 ilişkisi grafiğe geçirilince Şekil 11.4'deki profil elde edilir:



Şekil 11.4 Plazma derişimine bağlı olarak atılım hızı. Doğrunun eğimi klirensi vermektedir⁹

Klirensi bulmada diğer bir yol, İ.V. verilişten sonra elde edilen plazma derişimi zaman eğrisi altında kalan toplam alanı (AUC) hesaplamaktır:

$$Cl = \frac{D_{iv}}{AUC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (11.18)$$

11.4, 11.16 ve 11.17 denklemlerinde tanımlanan klirens daha doğru olarak **sistemik veya toplam klirens** denmektedir, çünkü vücudun toplam arınan sıvı hacmini vermektedir. Toplam klirens, diğer bütün klirenslerin toplamından oluşur.

Oral Klirens (Cl_o), biyoyararlanım katsayısını da göz önüne almaktadır:

$$Cl_o = \frac{Cl}{FF^*} = \frac{D_o}{AUC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (11.19)$$

Bu eşitlikte FF*, biyoyararlanım katsayısını ve eğri altında kalan alan da (AUC), oral verilişten sonra oluşan toplam plazma alanını tanımlamaktadır.

Sistemik klirens ile oral klirens arasındaki ilişki 11.20 denkleminde çıkmaktadır.

$$Cl = FF^* Cl_o \quad (11.20)$$

Emilmeli bir yoldan verilişte, eğer biyoyararlanım katsayısı daha önceden saptanmamışsa, bulunan klirensler hep Cl/FF*, yani oral klirens anlamındadır. Aynı husus, sanal dağılım hacimleri için de geçerlidir: Bulunan V_d'ler genellikle V_d/FF*'dir.

Renal Klirens (Cl_r) ise, etkin maddelerin böbreklerden atılımını tanımlar:

Cl_r = Renal atılım hızı/Plazma derişimi

$$Cl_r = \frac{\Delta A_u / \Delta t}{C_{ort}} \quad (11.21)$$

$\Delta A_u / \Delta t$, idrardan etkin maddenin belli bir süreç içindeki atılım hızını ve C_{ort} da bu süreçteki ortalama plazma derişimini göstermektedir.

Nonrenal klirens (Cl_r): İdrarla atılmayıp, tüm diğer yollardan uzaklaşma olayını kapsamaktadır.

Metabolik klirens (Cl_m): Metabolizma yoluyla olan uzaklaşmayı tanımlar. Bu, genellikle karaciğer tarafından oluşturulur. Dolayısıyla buna **hepatik klirens (Cl_h)** de denmektedir. Belli bazı etkin maddelerin nonrenal klirensi ile hepatik klirensleri aynı olmaktadır⁷.

Bazı etkin maddelerin klirensleri Ek A'da yer almaktadır.

8) Emilim hız değişmezi (k_a)

İlaç şekilleri organizmaya emilmeli yollardan verildiğinde, emilim hız değişmezi ortaya çıkacaktır. İlaçlar büyük oranda oral yoldan verildiklerinden, bu parametre oral emilim hız değişmezi olarak rol oynayacaktır. Diğer emilmeli yolların da (rektal, transdermal, vajinal, İ.M., nazal, v.b.) kendilerine özgü emilim hız değişmezleri olması söz konusudur.

9) Plazma doruk derişimi (C_{max})

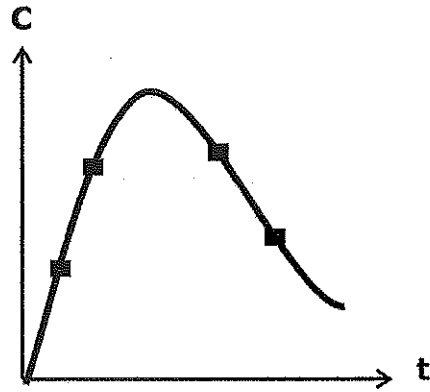
Plazmada izlenen en yüksek derişimdir. Oldukça önemli bir parametredir. Emilim hızının bir göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca biyoyararlanımda da değerlendirilir. İki tane C_{max} sözkonusudur:

1) **Deneyisel C_{max} :** Deneyisel verilerden elde edilen en yüksek değerdir. Resmi otoriteler bunu kabul ederler. Ancak bu, farmakokinetik deneyin iyi tasar-

lanmış olmasını gerektirir. Eğer deneysel noktalar arasında çok aralıklar varsa, gerçek C_{max} iki nokta arasında kalabilir (Şekil 11.5).

2) **Kestirim C_{max} :** Farmakokinetik modelleme sonrasında elde edilen denklemden bulunan C_{max} 'tır. Dikkatli şekilde yapılırsa, daha tutarlı bir sonuç vermesi beklenir.

C_{max} ' doğal olarak alınan dozun bir fonksiyonu olup, doğrusal farmakokinetiğe uyan ilaçlar için doza paralel olarak değişir. Dolayısıyla doza bağımlı bir farmakokinetik parametredir.

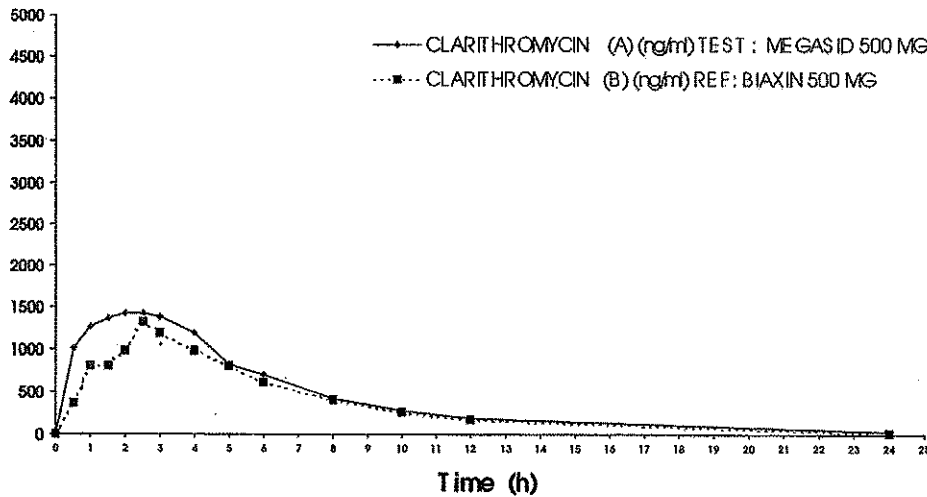


Şekil 11.5 Hatalı tasarlanmış deneysel noktalar

10) Plazma doruk süresi (t_{max})

Plazma seviyesinin C_{max} 'a çıkabilmesi için gerekli olan süreyi gösterir. Kantitatif değil, *kalitatif* bir biyoyararlanım parametresidir. Bunun nedeni, t_{max} 'in kolay sap-

Plasma concentration of CLARITHROMYCIN (Subject 03)



Şekil 11.6.3 no.lu denekte klaritromisin profilleri¹¹

tanamamasıdır. Şekil 11.6'da bu husus, üstteki profilde açıkça görülmektedir¹¹ (Profil A, test).

Değeri, çoğu oral ilaç için 2-4 saat dolaylarında olmakla beraber, deneklerarası varyansı yüksektir¹⁰. Ayrıca, ilaçla beraber alınan besin miktarı ve türü bu değeri etkilemektedir. Emilme hızıyla ters orantılı bir parametredir.

Bazı etkin maddelerin t_{max} 'ları Ek A'da yeralmaktadır.

11- Eğri altında kalan alan (AUC, EAA)

Plazma derişim-zaman eğrisinin (plazma profilinin) altında kalan alandır. İki tane alan sözkonusudur:

- 1) Sıfırdan sonsuza alan ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$): Eğri altındaki tüm alandır.
- 2) Son deneysel noktaya kadar olan alan ($AUC_{0 \rightarrow n \text{ last}}$): Son deneysel noktaya kadar olan alandır. Güvenilir olabilmesi için değeri, AUC 'nin en az % 80'i olmalıdır.

Bu alanlar üzerinde ayrıntılı bilgi '**Biyofarmasötik**' bölümünde verilmiştir.

12- Biyoyararlanım katsayısı (FF*)

Buradaki birinci F, emilimli yoldan verilmiş etkin maddenin emilme oranını ve F'da, emilmiş olan etkin maddenin karaciğerdeki ilk geçiş oranını gösterir. Bu ikisinin çarpımına biyoyararlanım katsayısı denmektedir. Değerinin bulunabilmesi ancak kıyaslamalı farmakokinetik çalışmalarla yapılabilir. Daha fazla bilgi için '**Biyofarmasötik**' bölümüne bakılmalıdır. Bazı etkin maddelerin biyoyararlanım katsayıları Ek A'da yeralmaktadır.

13- Michaelis hız değışmezi (Nonlinear farmakokinetik, V_m)

Doğrusal farmakokinetiğe uymayan etkin maddelerin organizmadan en yüksek uzaklaşma hızını gösterir.

14- Michaelis değışmezi (Nonlinear farmakokinetik, K_m)

Doğrusal farmakokinetiğe uymayan bir etkin maddenin, sistem en yüksek hızın yarısından, ortamdaki derişimini gösterir. Önemli bir parametredir.

Farmakokinetik parametrelerin bazıları, veriliş yoluna da bağlıdır. Örneğin bir etkin madde oral, rektal, i.M.

veya transdermal yoldan verildiğinde, bütün bu yollar da emilim olayları söz konusu olmakla beraber, her bir yolu tanımlayan emilim hız değışmezleri farklı olacaktır. Keza biyoyararlanım katsayısı, formülasyona bağlı olabilir. Buna karşılık uzaklaşma hız değışmezi veya sasal dağılım hacmi, veriliş yolundan bağımsız olup, hep aynı kalacaktır.

Etkin maddelerin organizmadaki farmakokinetik davranışları ikiye ayrılmaktadır:

- 1) Doğrusal farmakokinetik (linear pharmacokinetics).
- 2) Doğrusal olmayan farmakokinetik (nonlinear pharmacokinetics).

Doğrusal Farmakokinetik (Lineer Farmakokinetik)

Doğrusal farmakokinetiğe uyan etkin maddelerin alınan dozları ile elde edilen kan düzeyleri arasında doğrusal bir ilişki vardır. Diyelim ki, ağız yoluyla 600 mg dozda verilmiş olan bir etkin madde, 2 saat sonra 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik bir kan seviyesi oluştursun. Aynı etkin madde 1200 mg dozda aynı yolla verildiğinde, 2. saatte 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 'lik bir seviye oluşturur. Aynı madde 300 mg dozda verildiğinde de seviye 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olacaktır. Bu davranışta, doz ile oluşan kan seviyesi arasında doğrusal bir oran, bir ilişki görülmektedir. Bu davranışı gösteren etkin maddelere lineer farmakokinetiğe uyan maddeler denmektedir. Birçok etkin madde lineer davranış göstermektedir.

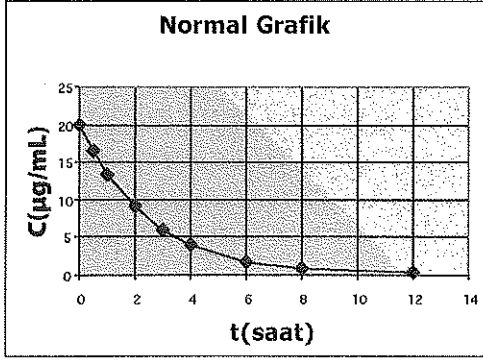
Doğrusal farmakokinetiğe uyan ilaçların kan düzeyleri birinci dereceden kinetiğe uymaktadır, yani,

$$\frac{dC}{dt} = -k_d C \quad (11.22)$$

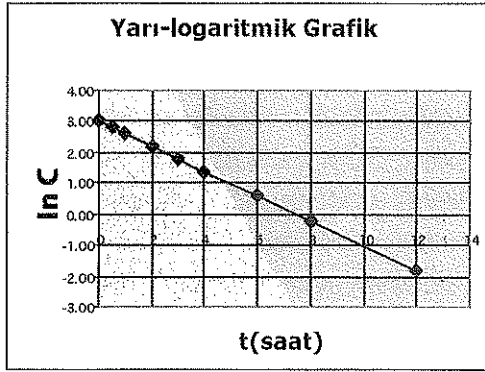
olmaktadır. Burada dC/dt , kan düzeyinin değışim hızını; k_d , uzaklaşma hız değışmezini ve C de, derişimi göstermektedir (11.16 denklemi ile kıyaslayınız!). Bu denklemin integrali alınmış şekli şöyledir (Bkz:11.6, 11.29 ve 11.35 denklemleri):

$$C = C_0 e^{-k_d t} \quad (11.23)$$

Şekil 11.7 ve 11.8'de doğrusal farmakokinetiğe uyan bir ilacın İV verilişinden sonra oluşan plazma profilleri görülmektedir:



Şekil 11.7 Doğrusal farmakokinetiğe uyan ve İV verilmiş bir ilacın normal plazma profili



Şekil 11.8 Doğrusal farmakokinetiğe uyan ve İV verilmiş bir ilacın yarı-logaritmik plazma profili

Doğrusal Olmayan Farmakokinetik (Nonlinear Farmakokinetik)

Bu kinetiğe uyan etkin maddelerin davranışları, yukarıda anlatılan davranıştan daha değişiktir, şöyle ki:

Doz iki misli arttığında kan düzeyi iki mislinden fazla artacaktır. Yukarıdaki örneğe devam edersek, 600 mg yerine 1200 mg verilince elde edilecek kan düzeyi, 20 µg/mL yerine belki de 30 veya daha fazlası olacaktır. Yani, artan dozlara oranla, daha da fazla artan kan düzeyi elde edilecektir. Dolayısıyla bu maddelerle zehirlenmeler de daha kolay ve de tehlikeli olacaktır.

Nonlinear davranış gösteren etkin maddelerin diğer ilginç bir davranışı da düşük dozlardadır. Bu dozlarda bu etkin maddeler, doğrusal farmakokinetiğe uyar görünümündedir. Yani, doz ile kan düzeyleri arasında *sanal* bir paralellik vardır.

Yukarıda anlatılan bu davranışlar bazı yanlış yorumlara yol açmıştır: Bazı yazarlar bu ilaçlar için "nonlinear davranışın başladığı derişim" gibi yanlış terimler kullanmışlardır. Bu, çok doğru değildir. Nonlinear davranıştan kasıt, sadece yüksek dozlardaki *anormal* davranış değil, düşük dozlardaki *normal gibi görünen* davranış da kapsamıdır. Yani gerek yüksek ve gerekse düşük dozlardaki davranışın tümüne nonlinear davranış denmektedir. Dolayısıyla düşük dozlarda da bu ilaçlar nonlinear davranmaktadır.

Nonlinear davranışın nedenleri: Bu etkin maddeleri metabolize eden enzim sistemlerinin genellikle kapasitesi sınırlıdır. Yüksek miktarda organizmaya yükleme yapıldığında, bu sistemlerin kapasiteleri dolmakta ve artan miktarlarda daha fazla metabolizma olamamaktadır.

Doğrusal farmakokinetiğe uymayan ilaçların kan düzeyleri Michaelis-Menten kinetiğine uymaktadır³:

$$\text{Plazma değişim hızı} = \frac{dC}{dt} = -\frac{V_m C}{K_m + C} \quad (11.24)$$

Burada V_m , sistemin en yüksek hızını ve K_m de, sistem en yüksek hızın yarısında ortamdaki derişimi gösterir. Bu derişime, *Michaelis değişmezi* de denmektedir. Bu her iki parametre bu sistemlerin davranışını belirlemektedir.

Görüldüğü üzere 11.24 denklemini, 11.22'den daha karmaşıktır. Şimdi sistemin düşük derişimde olduğunu düşünürsek,

$C \ll K_m$ olacağından, $1-0.1239=0$ olacaktır. Bu da, 11.24 denklemini,

$$\frac{dC}{dt} = -\frac{V_m C}{K_m} \quad (11.25)$$

şekline getirecektir ki,

$$k_d = \frac{V_m}{K_m} \quad (11.26)$$

şeklinde yorumlanınca, birinci mertebeden bir denklem elde edilmektedir.

Sistem yüksek derişimdeyken,

$$K_m \ll C \text{ olacak ve } K_m + C \approx C$$

olacaktır. Bu da 11.24 denklemini,

$$\frac{dC}{dt} = -V_m \quad (11.27)$$

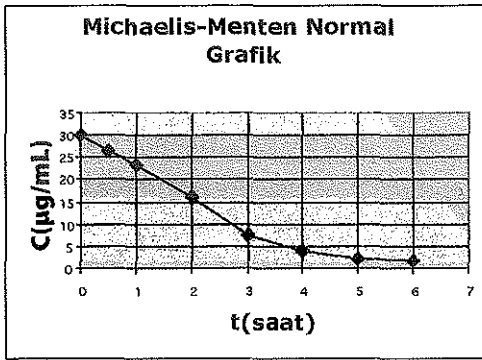
şekline getirecektir. Bu da, yüksek derişimde sistemin değişmeyen bir hızda, yani en yüksek hızda davranacağını göstermektedir. Değişmeyen hız ise, sıfırncı dereceden kinetik demektir.

11.24 denklemi açık olarak integre edilememekle beraber, kapalı integrali alınmış şekli şöyledir¹⁰:

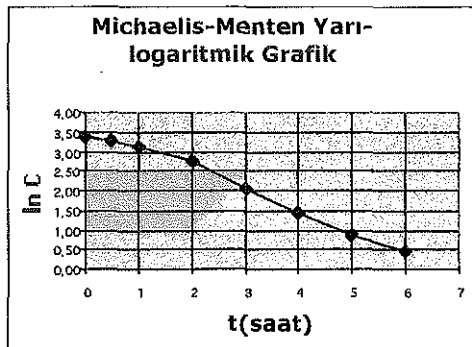
$$C_0 - C + K_m \ln \frac{C_0}{C} = V_m t \quad (11.28)$$

Görüldüğü üzere bu denklem, sıfırncı dereceden kinetik denkleminde benzerle beraber, eşitliğin solundaki üçüncü terim itibarıyla tamamen başka bir şekil almaktadır.

Şekil 11.9 ve 11.10, Michaelis-Menten kinetiğine uyan bir etkin madde İ.V. yolla verildiğinde elde edilecek normal ve yarı-logaritmik kan profillerini göstermektedir. Her iki grafikte de, yüksek ve düşük derişimlerdeki oluşumların sonucunu görmek olasıdır.



Şekil 11.9 Michaelis-Menten normal profili (İV)

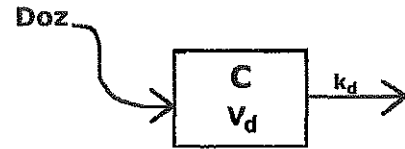


Şekil 11.10 Michaelis-Menten yarı-logaritmik profili (İV)

Normal grafikte, yüksek derişimlerde doğrusallık ve alçak derişimlerde eğrisellik izlenmektedir. Bu şekil, tipik bir "hokey sopası" görünümündedir. Yarı logaritmik grafikte ise doğrusallığın ve eğriselliğin bölgeleri yer değiştirmiştir. Bu kinetiğe uyan etkin maddelerin belli bir biyolojik yarı ömürleri söz konusu değildir; derişimle değişir. Birçok etkin madde nonlinear farmakokinetik davranış göstermektedir. En klasik örnek etanoldür. Bunun dışında, difenilhidantoin, bazı B vitaminleri, bis-hidroksikumarin, papaverin, metilen mavisi gibi ilaçlar nonlinear davranış göstermektedirler.

Farmakokinetik Modelleme

Etkin maddelerin organizmaya verildikleri zaman ortaya koydukları davranışları matematiksel denklemler yoluyla tanımlayabilme çabasına *modelleme* denmektedir. Bir modelden bahsedildiği zaman, belli bir matematik denklem söz konusudur. Organizmayı bir kara kutu olarak ele alırsak ilaç verilmesini, *en basit haliyle*, şematik olarak şöyle gösterebiliriz (Şekil 11.11):



Şekil 11.11 Organizmaya ilaç verilisinin kara kutu şeklinde gösterilmesi (Tek kompartımanlı model)

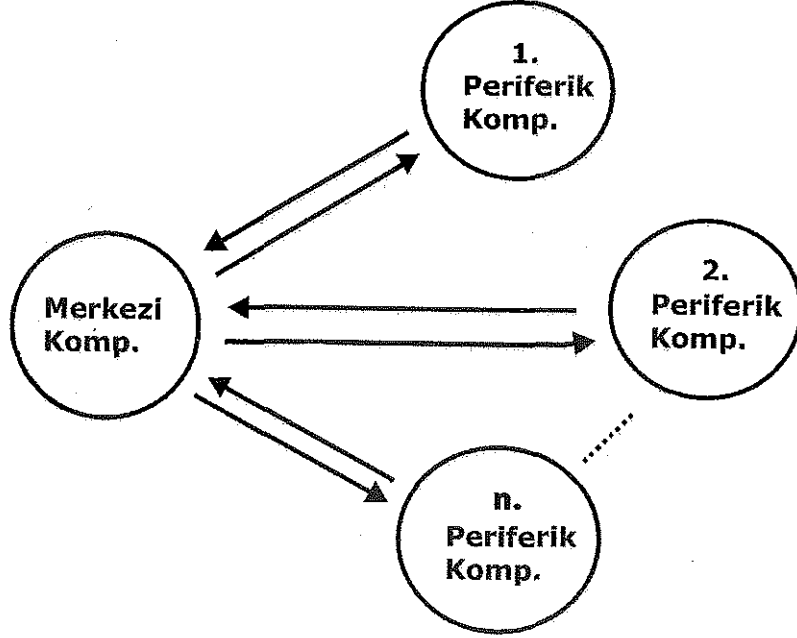
İlacın organizmaya verilmesi İV, İV infüzyon, oral, rektal, İM veya transdermal gibi yollardan olabilir. İV verilmesi, ani veya bir çırpıda olan bir verilmiş olarak kabul edilir. Diğer yollarla organizmaya giriş, bir süreç boyunca gerçekleşir. Bu süreçte ilaç girişi de belli bir kinetikle olacaktır. Bu kinetik, lineer veya nonlinear olabilir. Konuya basitten karmaşığa doğru yaklaşırsa, ilk ele alınan kinetik, lineer yaklaşımdır. Nonlinear kinetik davranışta ise, daha karmaşık bir sistem söz konusu olacaktır. *Bütün bu kavramlar, ilacın metabolizması, dağılımı ve atılımı için de söz konusudur.*

Kinetik davranışlar

Organizmaya verilmiş olan ilaçların içerdikleri etkin maddeler çeşitli kinetik davranışlarda bulunurlar:

İlacın organizmadaki en basit davranış şekli bir kara kutu şeklinde Şekil 11.11'de şematize edilmiştir. Bu tarz

gösterime *kompartment modelleme* denmektedir. Yani etkin madde organizmada $1 \rightarrow n$ sayıda kompartımana dağılmaktadır. Elbette ki, her kompartımandaki etkin madde miktarı veya derişimi değişik ve genellikle giderek karmaşıklaşan matematik denklemlerle tanımlanmaktadır. Genel olarak kompartıman modelleri Şekil 11.12' deki gibi gösterilebilir:



Şekil 11.12 Çoklu kompartıman modelleri

Kompartment modelleme, etkin madde ve ilaçların organizmadaki davranışlarını anlamada başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca dozaj rejimi saptanmasında da modellemeyen yararlanılmıştır. Bunların dışında, plazma seviyeleri ile, farmakodinamik ve toksik etkiler arasında ilişki kurmada faydalanılmaktadır¹².

Etkin madde çeşitli yollardan organizmaya verilebilir. Bunları üç ana yolda özetlenirse:

- 1- İntravenöz enjeksiyon (İV bolus)
- 2- İntravenöz infüzyon (İV infusion)
- 3- Emilmeli yollar (oral, kas içi-İM, rektal, vajinal, transdermal, nazal, v.b.)

Her veriliş yolunun kendine özgü farmakokinetik davranışı söz konusudur.

Şimdi, en basitinden başlayarak kompartıman modellerinin farmakokinetik özelliklerine girecektir:

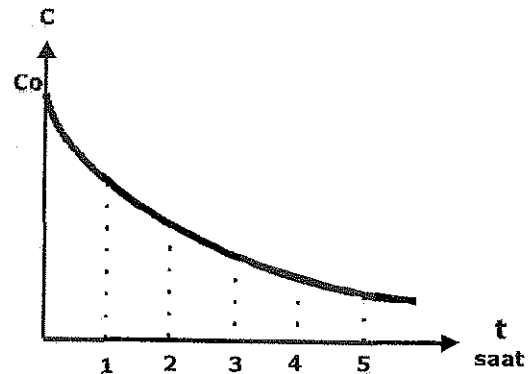
A- Tek Kompartmentli Model

Tek kompartımanlı model en basit modeldir. Bu sisteme uyan etkin maddeler verildiğinde organizma, tek kompartımanlı bir davranış gösterir (Şekil 11.11). Etkin maddenin plazma derişimi, kompartımanın derişimini temsil eder. Kompartmentin hacmi, etkin maddenin *sanal dağılım hacmidir* (V_d) ki, bu önemli bir farmakokinetik parametredir.

En basit veriliş yolu İV enjeksiyondur. Şekil 11.11 bunun kompartıman modelini temsil etmektedir.

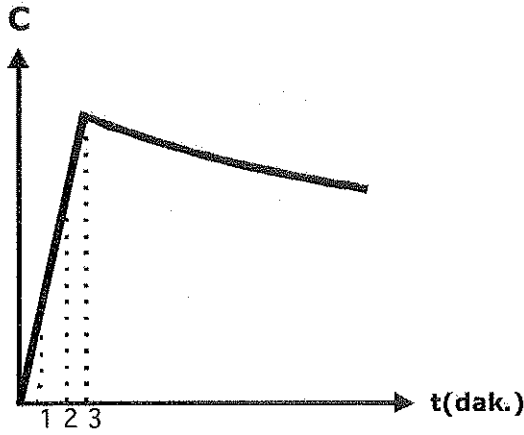
1) İV enjeksiyonla veriliş

Etkin madde bu yolla, steril ve apirojen bir çözelti halinde *damariçi* olarak uygulanır. Bu enjeksiyondan sonra elde edilen zamana karşın plazma profili Şekil 11.13'de görülmektedir:



Şekil 11.13 İV enjeksiyon normal plazma profili

Her ne kadar IV enjeksiyonda başlangıç derişimi *pratik olarak* $C_0 = 0$ kabul edilse de, gerek enjeksiyon süresi ve gerekse enjekte edilmiş çözeltinin kanla tam karışması *pratikte* ani olarak kabul edilebilir. Aslında verilmiş çözeltinin kan ile tam karışması 2-3 dakika sürebilir. Bu nokta, bir grafikte gösterilerek ayrıntılandırılabilir:



Şekil 11.14 IV enjeksiyon başlangıç anı plazma profili ayrıntısı

a) Plazma profili-tek dozluk

Görüldüğü üzere bu profil tipik bir birinci dereceden reaksiyonu (linear davranan etkin maddeler için) göstermektedir. *Plazmadaki etkin madde derişimi değişim hızı,*

$$\text{Değişim hızı} = \frac{dC}{dt} = -k_d C \quad (11.29)$$

şeklinde tanımlanır (Denklem 11.22 ile aynıdır). Bu denklemin integrali alınırsa,

$$\frac{dC}{C} = -k_d dt \quad (11.30)$$

$$\int_{C_0}^C \frac{dC}{C} = -\int_0^t k_d dt \quad (11.31)$$

$$[\ln C]_{C_0}^C = -k_d [t]_0^t \quad (11.32)$$

$$\ln C - \ln C_0 = -k_d (t - 0) \quad (11.33)$$

$$\ln C = \ln C_0 - k_d t \quad (11.34)$$

$$C = C_0 e^{-k_d t} \quad (11.35)$$

şeklinde elde edilir (Denklem 11.23 ile aynı). Burada k_d , uzaklaşma hız değişimini; t , zamanı; C , t anındaki derişimi ve C_0 da $t = 0$ 'daki başlangıç derişimini göstermektedir.

Diğer taraftan,

$$C_0 = \frac{D}{V_d} \quad (11.36)$$

olmaktadır. D , verilen dozu, V_d 'de sanal dağılım hacmini göstermektedir.

Böyle bir denklemler işlem yaparken çok dikkatli olunmalıdır. Derişimler $\mu\text{g/mL}$ verilmişse, doz μg ve hacim de mL olmalıdır.

Eğri altında kalan alan (AUC)

Plazma derişimi-zaman profilinin sıfırdan sonsuza eğri altında kalan alanı, önemli bir farmakokinetik parametredir. Organizmaya giren dozun doğrudan bir fonksiyonudur.

AUC'nin matematik yünden tanımlanması, profili tanımlayan 11.35 denkleminin sıfırdan sonsuza integrali alınarak yapılır:

$$\begin{aligned} \text{AUC} &= \int_0^{\infty} C_0 e^{-k_d t} dt = C_0 \int_0^{\infty} e^{-k_d t} dt \\ &= C_0 \left[\frac{e^{-k_d t}}{-k_d} \right]_0^{\infty} = C_0 \left[0 - \left(-\frac{1}{k_d} \right) \right] = \frac{C_0}{k_d} \end{aligned} \quad (11.37)$$

Bu çıkan denklem, Biyofarmasötik bölümündeki 22.5 ve 22.6 denklemlerinin tek üslü denklem için ispatı olmaktadır.

Bu denklemde C_0 yerine 11.36 denklemini konulur ve 11.17 denklemi de göz önüne alınırsa,

$$\text{AUC} = \frac{D/V_d}{k_d} = \frac{D}{k_d V_d} = \frac{D}{Cl} \quad (11.38)$$

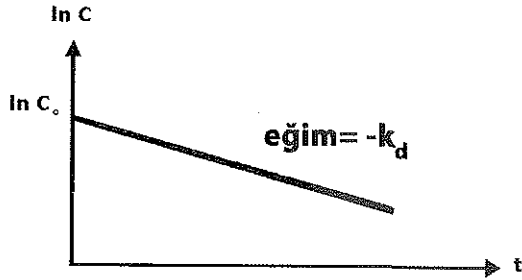
denklemini elde edilir. Buradan önemli bir sonuç çıkmaktadır:

$$D = Cl \cdot \text{AUC} \quad (11.39)$$

Organizmaya verilmiş olan doz ile eğri altında kalan alan arasındaki ilişki, total klirenstir. *Bu çok basit ilişki, son derece önemli sonuçlar vermektedir*

Önemli not: Sistemin en yüksek derişimi (C_{max}) C_0 olmakta ve bu, kuramsal olarak $t = 0$ anında oluşmaktadır. Bu noktadan itibaren sistemde kinetik olarak sadece uzaklaşma olayları söz konusudur.

11.34 denkleminde t 'ye serbest değişken, $\ln C$ 'ye de bağlı değişken şeklinde bakılırsa, bu denklem bir doğru denkleminde dönüşür. Bu doğrunun eğimi, $-k_d$ ve keşimi de $\ln C_0$ olacaktır (Şekil 11.15).



Şekil 11.15 İV yarı-logaritmik plazma profili

Bu yöntemle sistemin farmakokinetik parametreleri bulunabilir:

Örnek 11.1

500 mg dozda bir etkin madde, parenteral bir çözelti olarak İV enjeksiyonla verilmiş ve aşağıdaki plazma derişimleri elde edilmiştir. Bu etkin maddeye ait farmakokinetik parametreleri bulun.

Tablo 11.1 Örnek 11.1 plazma derişimleri

t(saatt)	C($\mu\text{g/mL}$)	ln C
0	20	3.00
0.5	16.4	2.80
1	13.4	2.60
2	9.0	2.20
3	6.0	1.79
4	4.0	1.39
6	1.8	0.59
8	0.8	-0.22
12	0.2	-1.61

DeneySEL bulgular ilk iki kolonda yer alırken, üçüncü kolona derişimlerin doğal logaritmaları konmuştur.

Eğer elde yarı-logaritmik grafik kağıdı varsa¹³, derişimlerin logaritmaları alınmadan da doğrudan grafiğe konabilir. Bu verilerin normal ve yarı-logaritmik grafikleri Şekil 11.7 ve 11.8'de sunulmuştur.

Şekil 11.7'de tipik bir birinci dereceden azalış sözkonusudur. Aşırı sapan bir nokta görülmemektedir. Şekil 11.8'de noktalar tam bir doğru davranışı sergilemektedir. Eğim ve keşimi bulabilmek için bütün noktalara en küçük kareler yöntemi uygulanınca,

$$\text{Eğim} = -0.400, \text{ keşim} = 3.00, r^2 = 1.00$$

bulunmaktadır. Buradan farmakokinetik parametrelere geçilince,

$$k_d = 0.400 \text{ saat}^{-1}, C_0 = 20.0 \mu\text{g/mL ve}$$

$$V_d = \frac{500.000 \mu\text{g}}{20.0 \mu\text{g/mL}} = 25.000 \text{ mL} = 25.0 \text{ L}$$

$$\begin{aligned} \text{Klirens(Cl)} &= k_d V_d \\ &= 25 \cdot 0.4 = 10 \text{ L/saat} \\ &= 167 \text{ mL/dakika} \end{aligned}$$

$$\text{Biyolojik yarı-ömür } (t_{1/2}) = \frac{\ln 2}{k_d} \quad (11.40)$$

$$= \frac{0.693}{0.400} = 1.73 \text{ saat}$$

Ortalama Yaşam Süresi (MRT_{IV})

$$= \frac{1}{k_d} = \frac{1}{0.400} = 2.5 \text{ saat} \quad (11.41)$$

$$\text{Eğri Altında Kalan Alan (AUC)} = \frac{C_0}{k_d} = \frac{20.0}{0.400}$$

$$= 50.0 \mu\text{g saat/mL} \quad (11.42)$$

bulunmaktadır.

Farmakokinetikte bağlı zaman

Eşitlik 11.35 tek kompartımanlı model İV enjeksiyon verilmesini tanımlayan temel denklemdir.

$$C = C_0 e^{-k_d t} \quad (11.35)$$

Bu denklemde zaman olarak saat, dakika ve saniye gibi *mutlak birimler* kullanılmaktadır. Bunlar yerine, *bağıl zamanlar*, hatta *biyolojik zaman birimleri* de kullanılabilir. Bu konuda ilk akla gelen zaman birimi biyolojik yarı ömürdür. Zaman olarak bunun kullanılması şu şekilde gerçekleştirilebilir:

$$\theta = \frac{t}{t_{1/2}} \quad (11.43)$$

Burada t , her zaman kullandığımız, mutlak zamandır. Buna *objektif zaman* da denilebilir. Ancak θ (teta), *bağıl zamandır*. Bu, *sübjektif zaman* olmaktadır. Değeri, söz konusu $t_{1/2}$ 'ye bağlıdır. Zamanın, $t_{1/2}$ 'nin kaç katı veya kesri olduğunu gösterir. Örneğin, iki yarı-ömür, üç yarı-ömür, yarım yarı-ömür gibi. 11.43 denklemden

$$t = \theta t_{1/2} \quad (11.44)$$

olacaktır. Diğer taraftan,

$$k_d = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (11.45)$$

olmaktadır. Son iki denklem 11.35 denkleminde yerlerine konursa,

$$C = C_o e^{-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} \theta t_{1/2}} \quad (11.46)$$

denklemini elde edilir. Denklem sadeleştirilirse,

$$C = C_o (e^{\ln 2})^{-\theta} \quad (11.47)$$

elde edilir. $e^{\ln 2} = 2$ olduğundan, 11.35 denklemini de,

$$C = C_o 2^{-\theta} = \frac{C_o}{2^\theta} = C_o \frac{1}{2^\theta} \quad (11.48)$$

şekline dönüşecektir. Bu, 11.35'e göre daha basit bir denklemdir. Çok faydalı bir özelliği, ampirik hesaba yatkın olmasıdır. İkinin üslerini hesap makinesine gerek kalmadan akıldan bulmak olasıdır. Neticede 11.48 denklemini, 11.35 denkleminin önemli bir alternatiftir.

Örnek 11.2

Örnek 11.1'deki ilacın 5. saatteki plazma düzeyini bulunuz.

Yanıt: Önce sorulan süre yarı-ömür cinsinden bulunur. 11.40 ve 11.43 denklemlerinden,

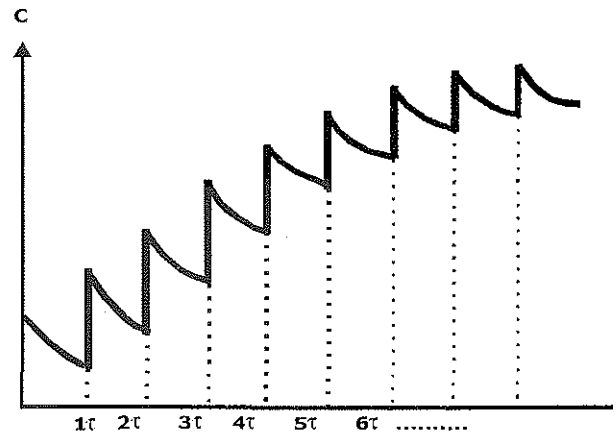
$$\theta = \frac{5}{1.73} = 2.89 \text{ yarı-ömür. Buradan, 11.48 denkleminde,}$$

$$C = 20.0 \frac{1}{2^{2.89}} = 2.71 \mu\text{g/mL}$$

bulunur. Geçen sürenin yaklaşık üç yarı-ömre karşılık olduğu düşünülürse, bu çıkan sonuç makul ve mantıklıdır (Üç yarı-ömürde derişimlerin gidişi, $20 \rightarrow 10 \rightarrow 5 \rightarrow 2.5$).

b) Plazma profili-çok dozlu

Buraya kadar anlatılan hususlar, ilaç tek doz olarak verildiğinde geçerlidir. Normal tedavide hastalar bir tek dozla tedavi edilmek yerine, çok dozlu olarak tedavi edilirler. Şimdi çok dozlu farmakokinetiği görelim. Bu verilmiş şematik olarak gösterilirse:



Şekil 11.16 İ.V. enjeksiyon çok dozlu tek kompartıman modeli

Dozlar, aynı miktarda olup (D), her τ (tau) aralığında verilmektedir. Yani τ , dozlama aralığıdır. Bu, ancak 24 saatin alt veya üst katları olabilir. Örneğin, 4, 6, 8, 12, 24, 48 saat gibi.

İlk dozlamalar: İlk doz verildiğinde vücuttaki etkin madde miktarı $A_{1\max}$

$$A_{1\max} = D \quad (11.49)$$

olacaktır. Zaman geçtikçe vücuttaki miktar azalacağı için, bu değere $A_{1\max}$ demek doğru olur. Bir sonraki dozlamadan hemen önce, vücuttaki miktar $A_{1\min}$ olacaktır:

$$A_{1\min} = A_{1\max} e^{-k_d \tau} = D e^{-k_d \tau} \quad (11.50)$$

İkinci dozlamadan hemen sonra vücuttaki miktar ($A_{2\max}$):

$$A_{2\max} = A_{1\min} + D = D e^{-k_d \tau} + D = D(1 + e^{-k_d \tau}) \quad (11.51)$$

olacaktır. Bu dozlama aralığı sonunda,

$$\begin{aligned} A_{2\min} &= A_{2\max} e^{-k_d \tau} = D(1 + e^{-k_d \tau}) e^{-k_d \tau} \\ &= D(e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau}) \end{aligned} \quad (11.52)$$

elde edilecektir. Aynı işlem 3. doz için de yürütülürse,

$$\begin{aligned} A_{3\max} &= A_{2\min} + D \\ &= D(e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau}) + D \\ &= D(1 + e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau}) \end{aligned} \quad (11.53)$$

ve

$$\begin{aligned} A_{3\min} &= A_{3\max} e^{-k_d \tau} \\ &= D(1 + e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau}) e^{-k_d \tau} \\ &= D(e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau} + e^{-3k_d \tau}) \end{aligned} \quad (11.54)$$

elde edilecektir.

Daha sonraki dozlamalar: Bu işlemler n sayıda dozlama için yapıldığında,

$$A_{n\max} = D[1 + e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau} + \dots + e^{-(n-1)k_d \tau}] \quad (11.55)$$

bulunacaktır. Köşeli parantez içindeki terimler S ile gösterilirse,

$$S = 1 + e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau} + \dots + e^{-(n-1)k_d \tau} \quad (11.56)$$

Bu denklemin her iki tarafı $e^{-k_d \tau}$ ile çarpılırsa,

$$e^{-k_d \tau} S = e^{-k_d \tau} + e^{-2k_d \tau} + \dots + e^{-(n-1)k_d \tau} + e^{-nk_d \tau} \quad (11.57)$$

elde edilir. 11.57 denklemini 11.56 denkleminde çıkarılırsa,

$$S - e^{-k_d \tau} S = S(1 - e^{-k_d \tau}) = 1 - e^{-nk_d \tau} \quad (11.58)$$

bulunur ve

$$S = \frac{1 - e^{-nk_d \tau}}{1 - e^{-k_d \tau}} \quad (11.59)$$

denklemini ortaya çıkar¹⁰. Sonunda n'inci dozlama için denklemler (Denklem 11.55'den giderek),

$$A_{n\max} = D \left\{ \frac{1 - e^{-nk_d \tau}}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} \quad (11.60)$$

$$A_{n\min} = D \left\{ \frac{1 - e^{-nk_d \tau}}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} e^{-k_d \tau} \quad (11.61)$$

olmaktadır. n'inci dozlamadan sonra, dozlama aralığı içindeki herhangi bir t' anında (son dozlamadan sonra geçen süre), vücuttaki miktar, A_{nt} ,

$$A_{nt} = D \left\{ \frac{1 - e^{-nk_d t}}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} e^{-k_d t} \quad (11.62)$$

olacaktır. 11.62 denklemini ile, 11.61 denkleminin benzerliği ve de farklılığı önemlidir ($t < \tau$)!

Yukarıdaki denklemlerde vücuttaki miktarlar üzerinden gidilmiştir. Derişim sözkonusu olunca 11.62 denklemini,

$$C_{nt} = \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1 - e^{-nk_d t}}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} e^{-k_d t} \quad (11.63)$$

şeklini alacaktır.

Çoklu dozlamalar: Çok dozlu vermede $n = \infty$ olacaktır. Bunu 11.60 ve 11.61 denklemlerine koyup, derişime dönüştürünce,

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} \quad (11.64)$$

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} e^{-k_d \tau} \quad (11.65)$$

elde edilmektedir.

$n = \infty$ olması, *denge durumu (steady state)* anlamına gelmektedir. Bu durumda plazma düzeyi, yaklaşık olarak C_{\max}^{∞} ile C_{\min}^{∞} arasında değişmektedir. Buna, *dalgalanma (swing)* denmektedir.

$$\text{Dalgalanma} = C_{\max}^{\infty} - C_{\min}^{\infty}$$

$$= \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1}{1 - e^{-k_d \tau}} - \frac{e^{-k_d \tau}}{1 - e^{-k_d \tau}} \right\} = \frac{D}{V_d} = C_0 \quad (11.66)$$

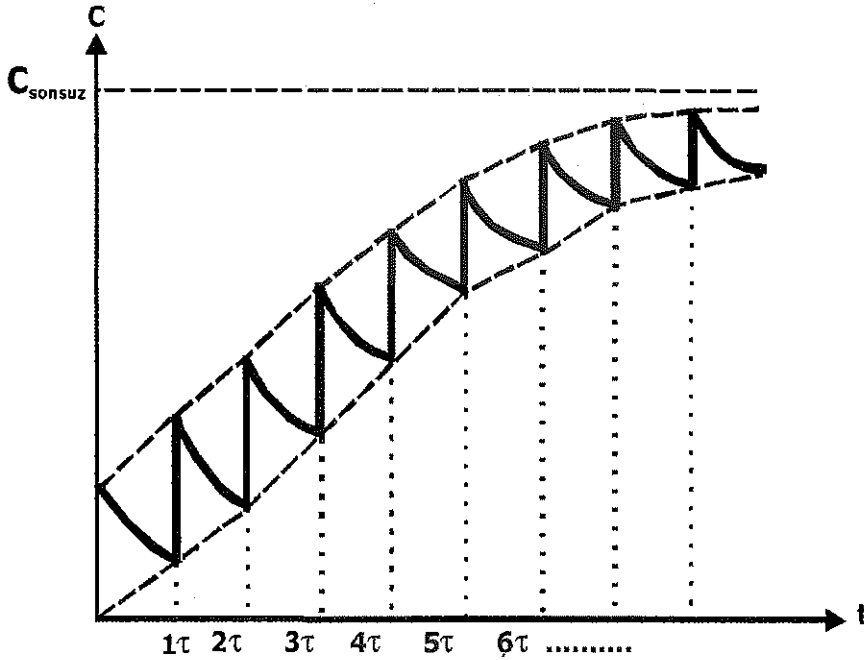
Görüldüğü üzere dalgalanma, D/V_d 'ye eşit olup, k_d , $t_{1/2}$ ve dozlama aralığından bağımsızdır¹⁰.

İlaçla tedavide genellikle çok dozlu ilaç verilmesi uygulandığından, hastanın kan düzeyi denge durumunda olmaktadır. Denge durumunda da C_{max} ve C_{min} 'ler az da olsa yükselmeye devam etmektedir. Yani asimptotik bir yükselme görülmektedir. Ancak bu asimptotun % 90-95'ine ulaşılmış olunması ve kan düzeylerinin tedavi penceresi içinde olmasından dolayı bu husus, bir mahzur teşkil etmez. Asimptota ulaşma gidişatı Şekil 11.17'de gösterilmiştir. Hem C_{max} 'lar, hem de C_{min} 'ler asimptota gitmektedir.

$$AUC_{n \rightarrow \infty}^{\infty} = C_{ort}^{\infty} \tau \quad (11.70)$$

elde edilecektir.

Deneyssel olarak, denge durumundaki bir zaman aralığında plazma düzeyleri saptanmışsa, o aralıktaki alan trapez yöntemiyle bulunur (Bkz. Bölüm 22) ve 11.68 denkleminde giderek ortalama düzey hesaplanabilir. Bu hesapla bulunan C_{ort}^{∞} , 11.69 denkleminde bulunan daha doğru olacaktır (Niye?).



Şekil 11.17 Kan profilinin asimptota gitmesi

Ortalama plazma düzeyi: Yukarıda görüldüğü gibi plazma düzeyi, dalgalanma göstermektedir. Bir dozlama aralığında ortalama bir düzey düşünülürse yaklaşık olarak:

$$C_{ort} = \frac{C_{max} + C_{min}}{2} \quad (11.67)$$

olacaktır ve bu süreçteki eğri altında kalan alan:

$$AUC_{n \rightarrow \infty} = C_{ort} \tau \quad (11.68)$$

olacaktır. Bu parametreler denge durumu için düşünülürse,

$$C_{ort}^{\infty} = \frac{C_{max}^{\infty} + C_{min}^{\infty}}{2} \quad (11.69)$$

Bağıl Zaman: Bağıl zaman kavramı burada da sözkonusu edilebilir. t yerine θ kullanılabilir. Dozlama aralığı da $t_{1/2}$ 'ye göre yorumlanabilir:

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}} \quad (11.71)$$

ε (epsilon), $t_{1/2}$ 'ye göre *bağıl dozlama süresini* göstermektedir. $\tau = \varepsilon t_{1/2}$ olacağından, 11.63 denklemini

$$C_{nt} = \frac{D}{V_d} \left[\frac{1 - 2^{-n\varepsilon}}{1 - 2^{-\varepsilon}} \right] 2^{-\theta} \quad (11.72)$$

şekline dönüşecektir. Süre 11.44 denkleminde ve dozlama aralığı da 11.71 denkleminde tanımlanmıştır (yani $t = \theta t_{1/2}$ ve $\tau = \varepsilon t_{1/2}$).

Aynı mantıkla 11.64 ve 11.65 denklemleri şu şekilleri alır:

$$C_{\max}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1}{1-2^{-\varepsilon}} \right\} \quad (11.73)$$

$$C_{\min}^{\infty} = \frac{D}{V_d} \left\{ \frac{1}{1-2^{-\varepsilon}} \right\} 2^{-\varepsilon} \quad (11.74)$$

Denge durumunda, en yüksek derişimin en alçak derişime oranı,

$$\frac{C_{\max}^{\infty}}{C_{\min}^{\infty}} = \frac{1}{2^{-\varepsilon}} = 2^{\varepsilon} \quad (11.75)$$

olacaktır.

$\tau = t_{1/2}$ olursa: Eğer dozlama aralığı $t_{1/2}$ 'ye eşit yapılırsa, yani $\tau = t_{1/2}$ ve $\varepsilon = 1$ olunca,

$$\frac{C_{\max}^{\infty}}{C_{\min}^{\infty}} = 2 \quad (11.76)$$

olacaktır. Buradan,

$$C_{\max}^{\infty} = 2C_{\min}^{\infty} \quad (11.77)$$

elde edilecektir. Bu durumu dalgalanma denkleminde (Denklem 11.66) aktarırsak,

$$C_{\max}^{\infty} - C_{\min}^{\infty} = 2C_{\min}^{\infty} - C_{\min}^{\infty} = C_{\min}^{\infty} = C_o = \frac{D}{V_d} \quad (11.78)$$

elde edilecektir. Bu sonuç, oldukça önemlidir. Yani dozlama aralığı yaklaşık $t_{1/2}$ 'ye eşit yapılırsa, denge durumunda, plazma seviyesi, birim D dozuyla 2D dozu arasında dalgalanacaktır. En yüksek derişim, en alçak derişimin iki katı olacaktır. Buradan da pratik bir sonuç çıkmaktadır:

Hastayı tedaviye başlarken, iki birim dozla yükleme yapıp, daha sonra her bir dozlama aralığında (burada $t_{1/2}$ oluyor) birim doz verildiğinde, plazma düzeyi birinci dozdan itibaren denge durumuna (steady state) gelecektir¹⁰. Bu da tedavi süresi açısından önemli bir kazançtır. Terapötik penceresi geniş olan ilaçlar için uygulanabilir. Elbette ki her etkin madde bu şekilde verilemeyebilir. Çok potent ve tedavi penceresi dar olan etkin maddeler için ilk dozun, bir defa yerine, bölünecek verilmesi daha uygun olacaktır.

Örnek 11.3

Bir hastaya bir etkin madde İV olarak, her 8 saatte bir 400 mg dozda verilmektedir. Bu etkin maddenin far-

makinetik parametreleri şu şekilde verilmiştir: $t_{1/2} = 7$ saat, $V_d = 160$ L. Bu bilgilerden hareketle şunları hesaplayın:

- 1- İlk dozdan sonraki C_{\max}
- 2- İlk dozdan sonraki C_{\min}
- 3- İlk dozdan 4 saat sonraki plazma düzeyi
- 4- Üçüncü dozdan sonraki C_{\max}
- 5- Beşinci dozdan sonra 4. saatteki plazma düzeyi
- 6- Denge durumu en yüksek düzey (C_{\max}^{∞})
- 7- Denge durumu en alçak düzey (C_{\min}^{∞})
- 8- Denge durumu ortalama plazma düzeyi (C_{ort}^{∞})
- 9- Denge durumu eğri altında kalan alan ($AUC_{n-1 \rightarrow n}^{\infty}$)

Yanıt: İlaç, İV enjeksiyon şeklinde verilmiştir. Önce k_d 'si hesaplanır (11. 40 denkleminde):

$$k_d = \frac{0.693}{7} = 0.0990 \text{ saat}^{-1}$$

1- 11.36 denkleminde

$$C_{\max 1} = C_o = \frac{D}{V_d} = \frac{400 \text{ mg}}{160 \text{ L}} = 2.5 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

2- 11.35 denkleminde

$$C_{\min 1} = C_{\max 1} e^{-k_d \tau} = 2.5 e^{-0.0990 \cdot 8} = 1.13 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

3- $C_4 = 2.5 e^{-0.0990 \cdot 4} = 1.68 \text{ } \mu\text{g/mL}$

4- 11.60 ve 11.36 denklemlerinden giderek,

$$C_{3\max} = 2.5 \left\{ \frac{1 - e^{-3 \cdot 0.0990 \cdot 8}}{1 - e^{-0.0990 \cdot 8}} \right\} = 4.14 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

5- 11.63 denkleminde giderek,

$$C_{5, \text{doz 4. saat}} = 2.5 \left\{ \frac{1 - e^{-5 \cdot 0.0990 \cdot 8}}{1 - e^{-0.0990 \cdot 8}} \right\} e^{-0.0990 \cdot 4} = 3.02 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

6- 11.64 denkleminde giderek,

$$C_{\max}^{\infty} = 2.5 \left\{ \frac{1}{1 - e^{-0.0990 \cdot 8}} \right\} = 4.57 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

7- 11.65 denkleminde giderek,

$$C_{\min}^{\infty} = 2.5 \left\{ \frac{1}{1 - e^{-0.0990 \cdot 8}} \right\} e^{-0.0990 \cdot 8} = 2.07 \mu\text{g/mL}$$

8- 11.69 denklemlerinden giderek,

$$C_{\text{ort}}^{\infty} = \frac{4.57 + 2.07}{2} = 3.32 \mu\text{g/mL}$$

9- 11.70 denkleminde giderek,

$$AUC_{n-1 \rightarrow n}^{\infty} = 3.32 \cdot 8 = 26.6 \mu\text{g.saat / mL}$$

Çıkan değerler incelendiğinde, makul gözükmetedir.

c) İdrar Verileri

Farmakokinetik çalışmalarda idrar toplayarak da farmakokinetik parametre hesabı yapılabilir. Kan örneklerinin her an alınabilmesine karşın, idrar ancak belirli sıklıklarda toplanabilir. Kişisel deneyimlerimize göre idrar en sık, ancak yarım saatte bir toplanabilmektedir. Sonuçta, deneysel olarak idrar, belli aralıklarda toplanmaktadır. Örneğin, 2-3 saat gibi sürelerde çıkarılan bütün idrar birleştirilerek toplanır. Bu şekilde, belli aralıklarla toplanan idrarın hemen hacmi saptanır ve derhal analize geçilemeyecekse, yeterli hacimde örnek ayrılır ve dondurularak saklanır. Belli bir aralık içinde birden fazla alınma yapılabilir, ancak aralığın sonunda, az bile olsa bir miktar idrar alınması şarttır, aksi takdirde idrar alma tasarımı bozulur.

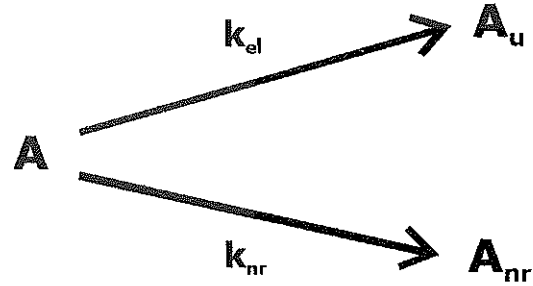
Alınmış idrar örneğinin derişimi saptandıktan sonra hacimle çarpılarak o aralıkta atılmış olan etkin madde miktarı bulunur. Bu miktar, aralığa bölününce, o aralıktaki *ortalama atılım hızı* ortaya çıkar (örneğin mg/saat). Atılan miktarların peşpeşe toplanmasıyla da, *zamana karşın yığılmalı atılan miktar* (kümülatif atılan miktar) bulunmuş olur.

İdrar verileri kullanılarak yapılan başlıca iki hesap yöntemi vardır:

- 1) Hız yöntemi.
- 2) Sigma-minus yöntemi.

Hız yöntemi

Etkin maddelerin organizmadan uzaklaşmaları 11.1, 11.2 ve 11.3 denklemleriyle tanımlanmıştır. Biraz daha değişik bir model aşağıda verilmiştir:



Şekil 11.18 Atılım yolları modeli

k_{el} = Renal atılım hız değişmezi

k_{nr} = Nonrenal atılım hız değişmezi

A = t anında vücuttaki etkin madde miktarı

A_u = İdrarla değişmeden atılan etkin madde miktarı

A_{nr} = Böbrekler dışında atılan etkin madde miktarı

Bu durumda

$$k_d = k_{el} + k_{nr} \quad (11.79)$$

olmaktadır. k_{nr} böbrekler hariç (non-renal), diğer tüm atılım yollarını (metabolizma dahil) göstermektedir.

Herhangibir anda vücuttaki etkin madde miktarı A ile ve idrarla yığılmalı atılmış olan madde miktarı A_u ile gösterilirse, *idrarla atılan değişmemiş etkin madde atılım hızı* (dA_u/dt),

$$\frac{dA_u}{dt} = k_{el} A \quad (11.80)$$

şeklinde olur. Diğer taraftan, herhangi bir t anında vücuttaki mevcut etkin madde miktarı,

$$A = A_0 e^{-k_d t} \quad (11.81)$$

denklemleriyle belirlendiğinden, 11.81 denklemleri 11.80 denklemlerine konursa,

$$\frac{dA_u}{dt} = k_{el} A_0 e^{-k_d t} \quad (11.82)$$

denklemini elde edilecektir. Atılım hızı diferansiyel (anlık) değil de, deneysel olarak düşünülünce,

$$\text{Atılım hızı} = \frac{\Delta A_u}{\Delta t} = k_{el} A_o e^{-k_d t_{orta}} \quad (11.83)$$

elde edilecektir. Atılım hızı, gerçekçi bir zaman aralığında elde edilen ortalama atılım hızıdır. t_{orta} , bu aralığın orta noktasıdır. Bu denklemin her iki tarafının doğal logaritması alınınca,

$$\ln \frac{\Delta A_u}{\Delta t} = \ln(k_{el} A_o) - k_d t_{orta} \quad (11.84)$$

denklemini elde edilir. Bu denklemin sol tarafı (yani \ln hız), t_{orta} 'ya karşı grafiğe geçirilirse, eğimi $-k_d$ olan bir doğru elde edilecektir. Böylece uzaklaşma hız değişimi, plazma verileri dışında, idrar verilerinden de hesaplanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, bu doğrunun eğimini k_{el} değil, fakat k_d belirlemektedir⁷.

Bunun deneysel uygulanması için, idrarın toplandığı her bir zaman aralığında *ortalama atılma hızları* bulunur. Bu hızlar yarılogaritmik grafiğe geçirildiklerinde, uzak bölgede bir doğru davranışı gösterirler ve bu doğrunun eğimi $-k_d$ 'ye eşittir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, grafiğe idrar toplanan zaman aralıklarının orta değerlerinin konmasıdır.

Örnek 11.4

50 kg ağırlığında bir bayan deneğe 20 mg/kg doz seviyesinde yeni bir antibiyotik İV olarak verilmiştir. Tablo 11.2'deki idrar verilerinden giderek, bu veriliş ve deneğe ait farmakokinetik parametreleri bulun:

Tablo 11.2 Örnek 11.4 verileri idrar toplama sonuçları

Süre saat	C µg/mL	A_u mg	t_{orta} saat	ln C	Atılım hızı mg/saat	ln (hız)
0						
0.25	4.2	160	0.125	1.435	640	6.46
0.5	3.5	140	0.375	1.253	560	6.33
1	2.4	200	0.75	0.875	400	5.99
2	1.25	250	1.5	0.223	250	5.52
4	0.31	188	3	-1.171	94	4.54
6	0.8	46	5	-0.223	23	3.14

Yanıt:

Tablonun birinci kolonunda kan ve idrar örneklerinin alındığı zamanlar verilmiştir. İkinci kolon, bu noktadaki plazma derişimleridir. Üçüncü kolon, bir önceki noktaya, o nokta arasında atılan idrardaki etkin madde miktarını vermektedir. Aynı aralık içinde ortalama idrarla atılma hızları 6. kolonda yer almaktadır. Bu hızların doğal logaritmaları 7. kolonda görülmektedir. 4. kolon, iki idrar alma aralığının orta noktasını göstermektedir (t_{orta}). 5. kolon ise, plazma derişimlerinin doğal logaritmalarıdır.

Şekil 11.19'da, atılım hızlarının logaritmalarının aralık orta zamanlarına karşı çizimi görülmektedir.

Bu grafik bir doğrudur. Bu doğrunun en küçük kareler yöntemiyle çözümlenmesi yapıncı,

$$\text{Eğim} = -0.680, \text{kesişim} = 6.55,$$

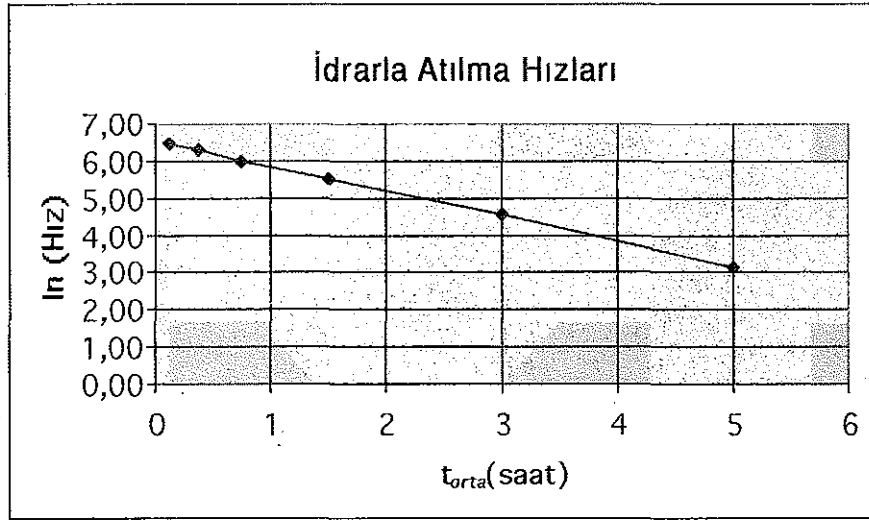
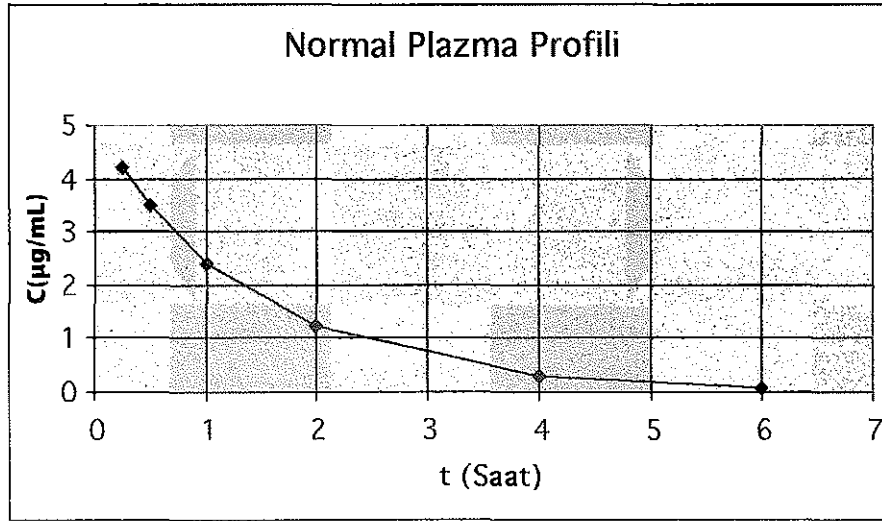
$r^2 = 0.999$ bulunmaktadır. Buradan uzaklaşma hız değişimi $k_d = 0.680$ saat⁻¹ ve $t_{1/2} = 1.02$ saat olarak hesaplanmaktadır. Elde edilen denklem yazılırsa:

$$\ln \text{hız} = 6.55 - 0.680t \quad (11.85)$$

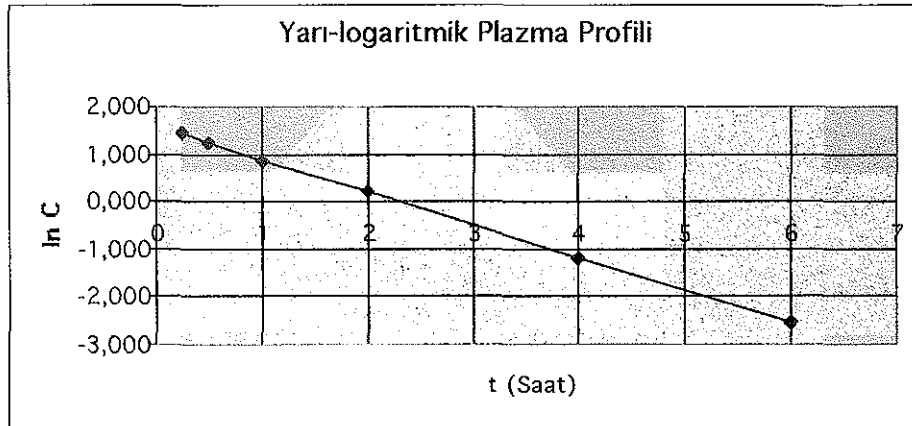
ortaya çıkar.

Plazma verilerine geçilince, önce C-t grafiği çizilir (Şekil 11.20):

Bu grafikte tipik bir tek kompartımanlı İV profili görülmektedir. Herhangibir sapan nokta, aşırı veya başka bir yanlılık gözlenmemektedir. Bunun üzerine yarı-logaritmik grafiğe geçilir (Şekil 11.21).

Şekil 11.19 İdrarla \ln (atılım hızı) grafiği

Şekil 11.20 Plazma profili



Şekil 11.21 Yarı-logaritmik plazma profili

Bu grafikte de tipik bir tek kompartımanlı model İ.V. verilış sonrası profili izlenmektedir. Noktalar tam bir doğru davranış göstermiştir. Bu doğrunun en küçük kareler yöntemiyle çözülmesi yapılırca,

Eğim = -0.687, keşim = 1.59 ve $r^2 = 1.00$ bulunmaktadır. Buradan farmakokinetik parametrelere geçilince:

$$k_d = 0.687 \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.687} = 1.01 \text{ saat}$$

Keşimin antilogaritması C_o değerini verecektir:

$$C_o = \text{antiln } 1.59 = e^{1.59} = 4.91 \mu\text{g/mL}$$

11.35 denklemden giderek

$$V_{\text{dext}} = \frac{D}{C_o} \quad (11.86)$$

yazılır ve değerler yerine konursa,

$$V_{\text{dext}} = \frac{20 \text{ mg/kg} \cdot 50 \text{ kg} \cdot 1000 \mu\text{g/mg}}{4.91 \mu\text{g/mL}} = 203862 \text{ mL}$$

bulunur. Burada birimlere ve dozun hesaplanışına dikkat etmek gerekir. Bulunmuş olan bu hacim değeri V_{dext} olmaktadır.

$$\begin{aligned} Cl &= k_d V_d = 0.687 \cdot 203862 \\ &= 139918 \text{ mL/saat} = 2.33 \text{ L/dakika} \end{aligned}$$

Bu da, sistemik veya toplam klirenstir.

$$MRT_{IV} = \frac{1}{k_d} = \frac{1}{0.687} = 1.46 \text{ saat}$$

$$AUC = \frac{C_o}{k_d} \quad (11.87)$$

Bu denklem doğal olarak İV enjeksiyon içindir. Yerine konulunca,

$$AUC = \frac{4.91}{0.687} = 7.15 \mu\text{g saat/mL}$$

bulunmaktadır.

Sigma-minus yöntemi

Farmakokinetik parametrelerin hesaplanmasında kullanılan ikinci yöntemdir. 11.82 denkleminin sıfırdan t'ye integrali alındığında 11.88 denklemi elde edilmektedir⁷:

$$A_u = \frac{k_{el} A_o}{k_d} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.88)$$

Burada A_u , t süresine kadar idrarla *değişmeden* atılmış *yığılmalı* etkin madde miktarını göstermektedir. Bu denklemde t yerine ∞ konunca, idrardan sonsuza kadar atılan değişmemiş etkin madde miktarı çıkacaktır (A_u^∞):

$$A_u^\infty = \frac{k_{el} A_o}{k_d} \quad (11.89)$$

11.88 denkleminde $\frac{k_{el} A_o}{k_d}$ yerine A_u^∞ konulup denklem değiştirilirse, 11.90 denklemi elde edilir:

$$A_u = A_u^\infty (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.90)$$

$$A_u = A_u^\infty - A_u^\infty e^{-k_d t} \quad (11.91)$$

$$A_u^\infty - A_u = A_u^\infty e^{-k_d t} \quad (11.92)$$

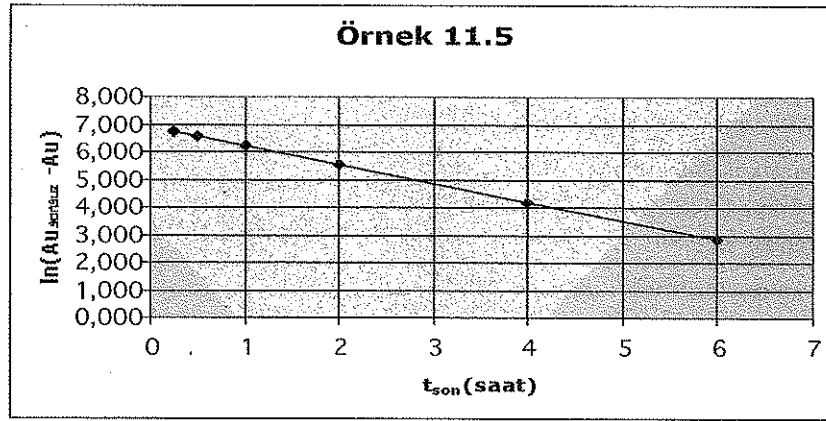
$A_u^\infty - A_u$ terimi, idrarla *henüz atılmamış*, fakat t süresinden sonra *atılacak* miktarı göstermektedir.

Bu denklemin iki tarafının doğal logaritması alınınca,

$$\ln(A_u^\infty - A_u) = \ln A_u^\infty - k_d t \quad (11.93)$$

denklemi elde edilir. Eşitliğin sol tarafı t'ye karşın grafiğe geçirilirse elde edilecek doğrunun eğimi $-k_d$ 'yi verecektir (Şekil 11.22):

Bu profilin elde edilebilmesi için A_u^∞ 'un saptanması gerekmektedir. Bu da, iyi tasarlanmış bir idrar çalışmasıyla gerçekleştirilebilir. Bunun için idrar toplama süresi 7-8 yarı ömrü bulmalıdır. Örnek 11.5 bunun uygulamasını göstermektedir.



Şekil 11.22 Sigma-minus profili

Örnek 11.5

Örnek 11.4'deki verileri kullanarak farmakokinetik parametreleri Sigma-minus yöntemiyle hesaplayın.

Örnek 11.4'den: $k_d = 0.680 \text{ saat}^{-1}$ ve hız denklemi:

$$\ln \text{ hız} = 6.55 - 0.680t \quad (11.85)$$

Yeniden tablo yapılıncı:

Tablo 11.3 Örnek 11.5 idrar toplama sonuçları

Süre saat	Au mg	t_{son} saat	Atılmış mg	Atılacak mg	ln (Atılacak)
0-0.25	160	0.25	160	841	6.735
0.25-0.5	140	0.5	300	701	6.553
0.5-1	200	1	500	501	6.217
1-2	250	2	750	251	5.525
2-4	188	4	938	63	4.143
4-6	46	6	984	17	2.833

Tablonun 1. kolonu idrar toplama aralıklarını, 3. kolon ise, idrar toplama aralığının bitiş noktalarını göstermektedir. 2. kolon, o aralıkta atılmış olan etkin madde miktarını vermektedir. 4. kolon yığılmış atılmış miktarı göstermektedir. 5. kolon, henüz atılmamış, fakat atılacak miktarı ve 6. kolon da bu miktarın doğal logaritmasını vermektedir.

İdrarın alındığı son noktadaki (6. saat) atılma hızını, 11.85 denklemine t yerine 6 koyarak buluruz:

$$\ln (\text{hız})_{6.\text{saat}} = 6.55 - 0.680 \cdot 6 \quad (11.94)$$

Buradan,

$$\text{hız}_{6.\text{saat}} = 11.8 \text{ mg/saat çıkar.}$$

Bu hızın k_d 'ye bölünmesi, 6. saatten sonra atılacak etkin madde miktarını vermektedir¹⁰:

$$A_u^{t \rightarrow \infty} = \frac{\text{hız}_t}{k_d} \quad (11.95)$$

$$A_u^{6 \rightarrow \infty} = \frac{\text{hız}_6}{k_d} = \frac{11.8}{0.680} = 17.4 \text{ mg}$$

Bu durumda

$$A_u^\infty = A_u^{0 \rightarrow t} + A_u^{t \rightarrow \infty} \quad (11.96)$$

olmaktadır. Yerlerine koyarsak,

$$A_u^\infty = 984 + 17.4 = 1001 \text{ mg.}$$

bulunur. Bu değer kullanılarak tablonun 5. kolonu oluşturulmuştur. Tablonun 4. kolonunun son değeri A_u^t 'dir.

Tablonun 6. kolonu, t_{son} 'a karşın grafiğe geçirildiğinde Şekil 11.22 elde edilmektedir:

Bu doğrunun eğimi = -0.676, kesimi = 6.89 ve $r^2 = 1.00$ bulunmuştur. Buradan $k_d = 0.676 \text{ saat}^{-1}$ olarak çıkar.

Her üç yöntemle bulunan hız değişmezleri birbirlerine çok yakın çıkmıştır (iki idrar, bir plazma verisi).

Yöntemlerin kıyaslanması

Hız yönteminin daha çok gürültüye duyar olduğu, buna karşılık Sigma-minus yönteminin daha tutarlı

sonuçlar verdiği bildirilmiştir⁷. Bu konu tartışılabilir. Kişisel deneyimlerimize göre Sigma-minus yöntemi daha kaba sonuçlar vermiştir. Özellikle emilimli yakın bölgede sigma-minus yöntemi, olayları yeterince gösterememektedir. Bu yönden onu fazla "duyarsız" bulmaktayız. Hız yönteminin gürültüye duyar olması ise, onun hassasiyetini gösterir. Yaptığımız çalışmalarda bu açıdan hız yönteminin daha güvenilir olduğu sonucuna vardık.

Yukarıdaki iki örneğin grafiklerinde bu hususlar görülmemektedir. Ancak bu örnekler tek kompartımanlı İ.V. enjeksiyon örnekleridir; bir emilme de söz konusu değildir. Yani, farmakokinetik açıdan en basit sistemlerdir.

Bu yöntemleri kullanırken dikkat edilmesi gereken bir husus, idrar alma aralıklarının $t_{1/2}$ 'nin en az % 50'si kadar olmalarıdır. Ayrıca eşit zaman aralıklarında idrar toplanması matematik yönden avantajlı gözükmemektedir. En az yedi yarı-ömür idrar izlenmelidir. Bu husus, uzun biyolojik yarı-ömürlü etkin maddeler için zorluk arzedebilir.

2-İV infüzyonla veriliş

Hastanelerde ilaçla tedavinin önemli bir kısmı, ilacın seruma eklenip, serumla birlikte yavaş yavaş verilmesidir. Serumun veriliş hızı, hekim tarafından dakikada belli ve değişmeyen damla sayısı ile ayarlanır. Son yıllarda, artık daha sağlam bir yöntemle serum, bilgisayarlı pompalarla damara verilmektedir. Bu şekilde her türlü değişmez veya değişir hızlarda ve istenen kinetiklerde, çok duyar olarak serum verilebilmektedir.

a) Plazma verileri

Bu tarz verilişin temeli, damla damla verilmesinde yatmaktadır. Dakikada belli sayıda damla olduğu için bu, tipik bir sıfırıncı mertebeden veriliştir. Bunun farmakokinetiği incelenirse:

Plazmadaki etkin madde değişim hızı

$$= \frac{d_A}{dt} = k_o - k_d A \quad (11.97)$$

olmaktadır. Bu denklemin 0'dan t süresine kadar integrali alınırsa,

$$A = \frac{k_o}{k_d} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.98)$$

denklemini elde edilir. Burada A, t anında vücutta kalan etkin madde miktarını ve k_d uzaklaşma değişmezini göstermektedir. Miktar yerine derişime geçilirse,

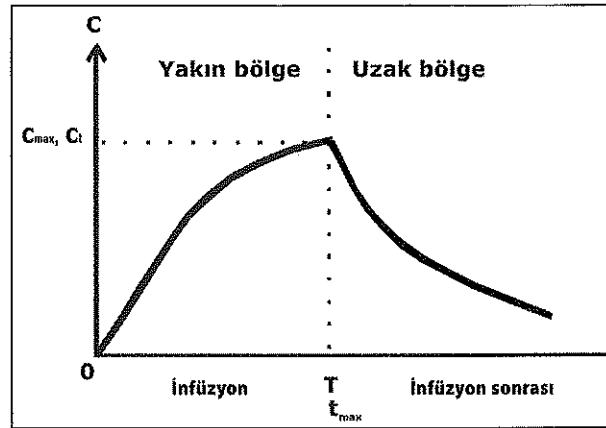
$$C = \frac{k_o}{V_d k_d} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.99)$$

denklemini elde edilir. V_d sanal dağılım hacmini göstermektedir. Diğer taraftan,

$Cl = k_d V_d$ olduğundan denklem,

$$C = \frac{k_o}{Cl} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.100)$$

şeklini alır. Bu denklemin profili Şekil 11.23'de gösterilmiştir.



Şekil 11.23 İV infüzyon plazma profili

Şekilden görüldüğü üzere profil, yakın bölge ve uzak bölge diye ikiye ayrılmıştır. Yakın bölgede hem ilaç girişi, hem de uzaklaşma vardır. Uzak bölgede ise sadece uzaklaşma söz konusudur.

Etkin maddenin girişi sıfırıncı, çıkışı ise birinci mertebededir. Denklem 11.99, yakın bölgedeki, yani, hem giriş, hem de çıkışın olduğu profili tanımlar. İnfüzyonun kesildiği ana, T süresi denir ve denklemde yerine konursa,

$$C_T = C_{max} = \frac{k_o}{V_d k_d} (1 - e^{-k_d T}) \quad (11.101)$$

denklemini elde edilir. T noktası aynı zamanda t_{max} anlamındadır.

İnfüzyon kesildikten sonraki profil, İ.V. enjeksiyon profiliyle tamamen aynıdır. Dolayısıyla uzak bölgedeki profilin denklemi,

$$C = C_{max} e^{-k_d t'} \quad (11.102)$$

olmaktadır. Buradaki t' , infüzyon bittikten sonra geçen zamandır.

Eğer infüzyon hiç kesilmez ve sonsuza kadar devam ettirilecek olursa, 11.99 denklemi,

$$C_{\infty} = \frac{k_o}{V_d k_d} = \frac{k_o}{Cl} \quad (11.103)$$

şeklini alır. C_{∞} , plazma seviyesinin gittiği asimptotik değerini vermektedir. Buna aynı zamanda denge (steady state) değeri de denmektedir. Görüldüğü üzere bu değer, k_o ile k_d ve V_d 'ye bağlıdır. Son ikisi, bir etkin maddenin farmakokinetik parametreleri arasında yer alır ve değişmez. Dolayısıyla C_{∞} değerini, serumun (daha doğrusu etkin maddenin) verilme hızı belirlemektedir.

11.103 denklemi, 11.100'e konulup yazılırsa,

$$C = C_{\infty} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.104)$$

elde edilir. Bu denklemin profili Şekil 11.23'te gösterilmiştir (yakın bölge).

MEK ile C_{tox} arasında kalan bölgeye *terapötik pencere* denilmektedir. Tedavinin başarıyla sürdürülebilmesi için, plazma düzeylerinin bu bölgede olması gerekmektedir.

Şekilden görüldüğü üzere, plazma seviyesinin asimptotik değere ulaşması beklenmemektedir. Burada, *tek seviyeli (çizgisel)* bir tedavi değil, *alansal* bir tedavi söz konusu olmaktadır.

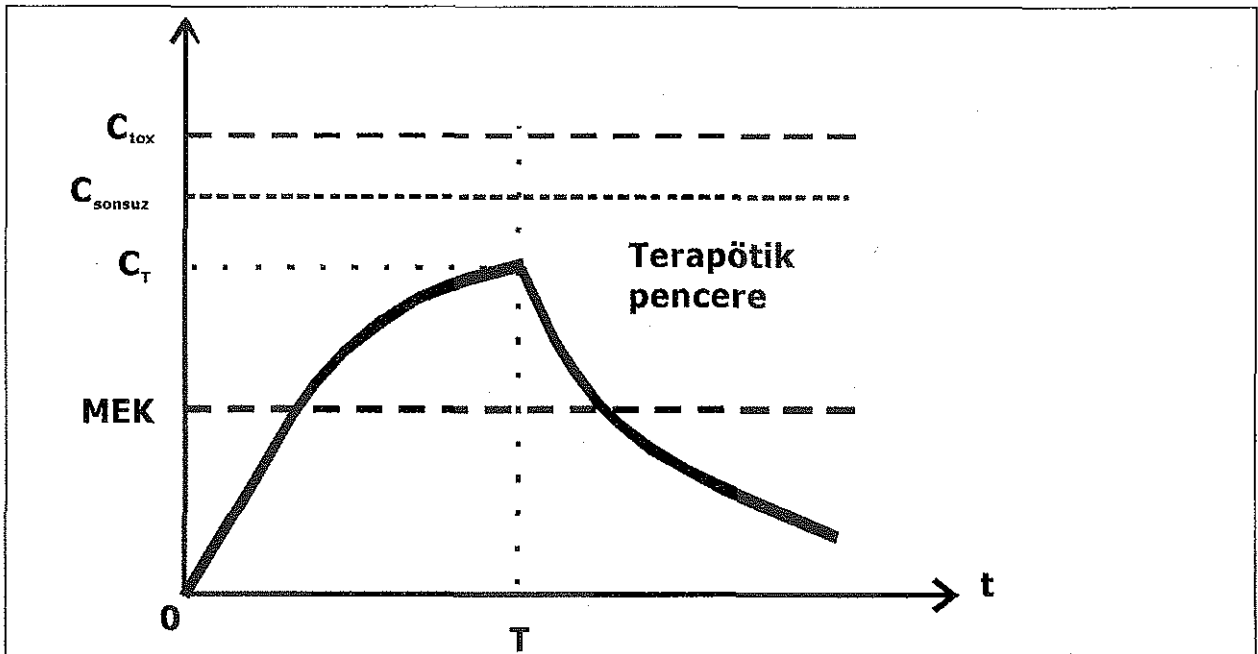
Asimptotun belli bir yüzdesine ulaşma

Birinci dereceden kinetikle, asimptot değerine ulaşılması doğal olarak söz konusu değildir. Ancak, asimptotun belli bir yüzdesine belli bir sürede varılabilir. Bu yüzde, p ile gösterilirse,

$$p = \frac{C}{C_{\infty}} \quad (11.105)$$

olacaktır. Böylece 11.104 denklemi

$$p = 1 - e^{-k_d t_p} \quad (11.106)$$



Şekil 11.24 Ayrıntılı İV infüzyon profili (MEK: Minimum etkili derişim; C_{tox} : Yan etkilerin başladığı derişim; C_{sonsuz} : Asimptotik derişim)

şekline gelecektir. t_p , p yüzdesine ulaşma süresidir. Denklem geliştirilirse,

$$1-p = e^{-k_d t_p} \quad (11.107)$$

$$\ln(1-p) = -k_d t_p \quad (11.108)$$

$$t_p = \frac{-\ln(1-p)}{k_d} \quad (11.109)$$

denklemleri elde edilir. Diğer taraftan

$$k_d = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad (11.110)$$

olduğu için,

$$t_p = \frac{-\ln(1-p)}{\frac{\ln 2}{t_{1/2}}} = t_{1/2} \frac{-\ln(1-p)}{\ln 2} \quad (11.111)$$

denklemleri elde edilir.

Asimptotun % 90'ına ulaşma süresi ($p = 0.90$),

$$t_p = \frac{-\ln(1-0.90)}{\ln 2} t_{1/2} = \frac{2.303}{0.693} t_{1/2} = 3.32 t_{1/2}$$

Yaklaşık 3.3 yarı-ömürde asimptotun % 90'ına ulaşılmaktadır.

Asimptotun % 95'ine ulaşma süresi ($p = 0.95$),

$$t_p = \frac{-\ln(1-0.95)}{\ln 2} t_{1/2} = \frac{2.996}{0.693} t_{1/2} = 4.32 t_{1/2}$$

Yaklaşık 4.3 yarı-ömürde asimptotun % 95'ine ulaşılmaktadır.

Asimptotun % 99'una ulaşma süresi ($p = 0.99$),

$$t_p = \frac{-\ln(1-0.99)}{\ln 2} t_{1/2} = \frac{4.605}{0.693} t_{1/2} = 6.64 t_{1/2}$$

Yaklaşık 6.6 yarı-ömürde asimptotun % 99'una ulaşılmaktadır.

Gerek bu sonuçlardan ve gerekse 11.111 denkleminin, bu sürenin sadece $t_{1/2}$ 'ye bağlı olduğu görülmektedir.

Zaman ilerledikçe (ve tabii infüzyon sürdükçe) C_{max} (C_T) değeri, C_{∞} 'a yaklaşmaktadır. 6-7 yarı-ömür süresinde pratik olarak

$$C_{max} = C_T = C_{\infty} \quad (11.112)$$

denebilir. Bu noktadan itibaren sistem denge durumuna (steady state) gelmiş sayılabilir.

Serumun veya etkin maddenin verilme hızları

Konu en güzel, aşağıda verilen bir örnekle anlatılabilir:

Soru: Bir hekim hastasına 250 mL'lik bir serum bağladığını ve bunun içine de 100 mg'lık bir ilaç koyduğunu varsayalım. Serumun damlama hızı 10 damla/dakikaya ayarlanmış olsun. Serumun ve ilacın vücuda giriş hızları nelerdir?

Yanıt: Serumun 20 damlasının 1 mL ettiği varsayılırsa,

$$1 \text{ damlanın hacmi} = \frac{1}{20} = 0.05 \text{ mL}$$

10 damlanın hacmi = $0.05 \cdot 10 = 0.5 \text{ mL}$. Demek ki, serumun vücuda giriş hızı = 0.5 mL/dakika .

$$\text{infüzyon süresi} = \frac{250 \text{ mL}}{0.5 \text{ mL/dakika}} = 500 \text{ dak} = 8.33 \text{ saat.}$$

$$\text{İlacın derişimi} = \frac{100 \text{ mg}}{250 \text{ mL}} = 0.4 \text{ mg/mL}$$

$$\text{İlacın giriş hızı} = 0.5 \text{ mL/dak} \cdot 0.4 \text{ mg/mL} = 0.2 \text{ mg/dak} = 200 \mu\text{g/dak.}$$

olarak bulunmaktadır.

Eğri altında kalan alan (AUC)

İV enjeksiyon kısmında eğri altında kalan alanın hesaplanması integral yoluyla yapılmıştı. Aynı yöntem, intravenöz infüzyonda da yapılabilir. Ancak burada, yakın ve uzak olmak üzere, grafikte iki bölge vardır. Dolayısıyla alanı önce yakın bölge için, sonra da uzak bölge için bulmak gerekir. 11.99 denklemi infüzyon boyunca oluşan plazma eğrisini tanımladığı için, bu denklemin sıfırdan T 'ye kadar integrali alınır. Sonra 11.102 denkleminin $t' = 0$ 'dan $t' = \infty$ 'a kadar integrali alınır. Bulunan

bu iki alan toplanınca, İV infüzyon eğrisinin sıfırdan sonsuza alan değeri bulunur. Bu denklem aşağıdaki gibi çıkmaktadır:

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{k_0 T}{k_d V_d} \quad (11.113)$$

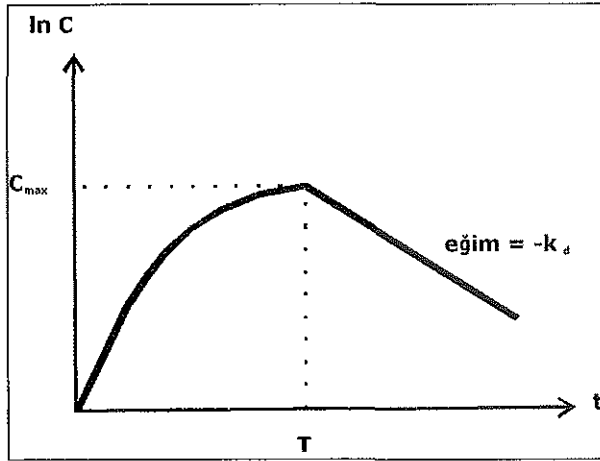
Farmakokinetik parametrelerin saptanması

Buraya kadar verilmiş olan denklemlerden bu amaçla yararlanılabilir. Önce plazma profilinin yarı-logaritmik grafiği çizilir (Şekil 11.25). Bundan sonra, dört değişik yöntem söz konusudur:

- Infüzyonun kesildiği anda özellikle plazma örneği alınmalıdır ($C_T = C_{max}$). Infüzyon sonrası olan bölge (uzak bölge) bir doğru davranışı göstermektedir. Burasının eğimi, $-k_d$ 'yi verecektir.

$$\text{eğim} = -k_d$$

Infüzyona yeteri kadar uzun süre devam edilmişse, C_{max} değerinin C_{∞} 'a eşit olduğu kabul edilebilir (11.112 denklemi). 11.103 denkleminde giderek,



Şekil 11.25 İ.V. infüzyon yarı-logaritmik grafik

$$Cl = \frac{k_0}{C_{max}} \quad (11.114)$$

şeklinde klirens bulunacaktır^{7,14}. Sanal dağılım hacmi de klirensten hesaplanabilir (Şekil 11.26, A doğrusu):

$$V_d = \frac{Cl}{k_d} \quad (11.115)$$

- Infüzyona yeteri kadar devam edilmemişse, $C_{max} = C_{\infty}$ olmayacaktır. Bu halde (C_{max} 11.104 denkleminde hesaplanır)

$$\ln C = \ln C_{max} - k_d t' \quad (11.116)$$

denklemini geçerli olur. t' infüzyon sonrası geçen zamandır. Bu denklemin grafiği, eğimi yine $-k_d$ olan başka bir doğru verecektir (Şekil 11.26, B doğrusu). Ayrıca bu doğrunun kesişim değerinden giderek C_{max} bulunabilir.

- k_d 'nin hesaplanması için başka bir yol:

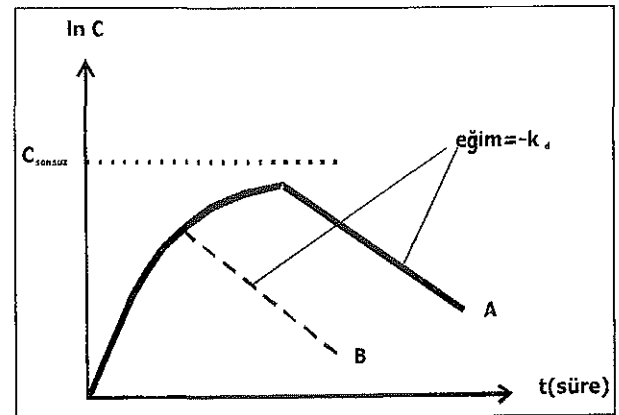
11.104 denkleminde yer değiştirme yapılırsa,

$$\frac{C_{max} - C}{C_{max}} = e^{-k_d t} \quad (11.117)$$

olur. Her iki tarafın doğal logaritmaları alınınca,

$$\ln \frac{C_{max} - C}{C_{max}} = -k_d t \quad (11.118)$$

denklemini ortaya çıkar. Bu, orijinden geçen bir doğrudur. Eğimi, $-k_d$ 'yi verecektir. Bu yöntem, infüzyon süresince elde edilen noktalara uygulanır. Burada, infüzyonun bittiği anda bir plazma örneğinin alınmış olması gerekmektedir (C_{max}).



Şekil 11.26 Farmakokinetik parametre hesaplama yöntemleri: A- Yeterince uzun sürdürülen infüzyon; B- Yeterince sürdürülmemiş infüzyon

- Plazma noktaları gerek infüzyon süresince ve gerekse infüzyon sonrasında alınmışsa, sistemik klirens ve sanal dağılım hacmi, eğri altında kalan alan

yoluyla hesaplanabilir. Yukarıda çıkarılmış olan 11.113 eşitliği bu amaçla kullanılır⁷:

$$AUC = \frac{k_o T}{V_d k_d} \quad (11.113)$$

Buradan

$$Cl = \frac{k_o T}{AUC} \quad (11.119)$$

$$V_d = \frac{k_o T}{k_d AUC} \quad (11.120)$$

denklemleri elde edilir. Bu her iki denklem de, infüzyon süresinden bağımsız olup, denge durumuna gelinmesi gerekli değildir.

Önemli not 1: 11.119 ve 11.120 denklemleri aslında tek bir denklem olup, birçok veriliş yolu ve model ile geçerlidirler. Buradaki $k_o T$ terimi İV infüzyonda verilmiş olan toplam dozu göstermektedir.

Önemli not 2: Sistemin en yüksek derişimi C_{max} (C_T) olmakta ve bu, $t = T = t_{max}$ anında oluşmaktadır. İnfüzyon yeterince uzun sürdürülürse, C_{max} aynı zamanda C_{∞} 'a çok yakın olacaktır. Diğer taraftan T süresi, deneyse olarak bilinmektedir, yani yakın bölgenin bitip, uzak bölgenin başladığı an kesin olarak bilinmektedir. Bu noktadan itibaren sistemde kinetik olarak sadece uzaklaşma olayları oluşmaktadır.

b) İdrar verileri

İdrarla atılan değişmemiş etkin maddenin yığılmalı miktarını aşağıdaki denklem vermektedir⁷:

$$A_u = \frac{k_{el} k_o}{k_d} t - \frac{k_{el} k_o}{k_d^2} (1 - e^{-k_d t}) \quad (11.121)$$

k_{el} , idrarla atılan değişmemiş etkin maddenin atılım hız değişmezidir.

Bu, doğrusal olmayan bir denklemdir. İnfüzyon, yeterince uzun süre verilirse, yani plazma düzeyi denge durumuna (veya asimptota) yeterince yaklaşırsa, $e^{-k_d t}$ terimi sıfıra gider ve denklem daha basitleşerek

$$A_u = \frac{k_{el} k_o}{k_d} t - \frac{k_{el} k_o}{k_d^2} \quad (11.122)$$

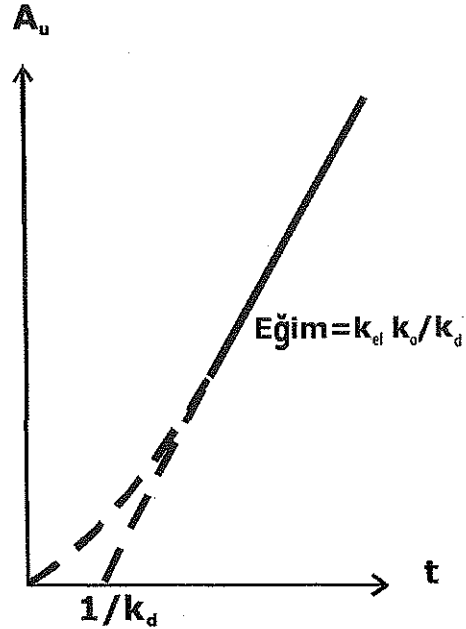
şeklini alır. İdrarla yığılmalı atılan etkin madde miktarı zamana karşı grafiğe geçirilirse, önceleri bir eğri, fakat daha sonra bir doğru davranışı gösterir (Şekil 11.27). Bu doğrunun

$$\text{eğimi} = \frac{k_{el} k_o}{k_d} \quad (11.123)$$

dir. Burada iki tane bilinmeyen hız değişmezi vardır. Ancak doğru x eksenine doğru uzatılırsa, eksenini $1/k_d$ değerinde keser. Yani,

$$x \text{ eksenini kesişimi} = \frac{1}{k_d} \quad (11.124)$$

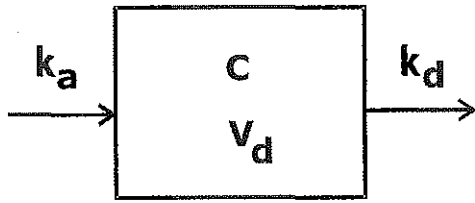
dir. Çünkü bu değer, $A_u = 0$ 'da bulunmaktadır (Şekil 11.27). Dolayısıyla, bu son iki denklem ortak çözülerek k_d ve k_{el} bulunabilir.



Şekil 11.27 İdrarla yığılmalı atılan etkin madde

3) Oral veya emilmeli yoldan veriliş

Oral yolla ilaç verilmesi en çok kullanılan bir yoldur. İlaçların büyük bir kısmı, çözelti, şurup, emülsiyon, süspansiyon, tablet, kapsül, toz, transdermal, v.b. dozaj şekilleriyle emilmeli bir yoldan verilir. Bu verilişte, emilim söz konusudur. Bu verilişin kompartıman modeli Şekil 11.28'de görülmektedir:



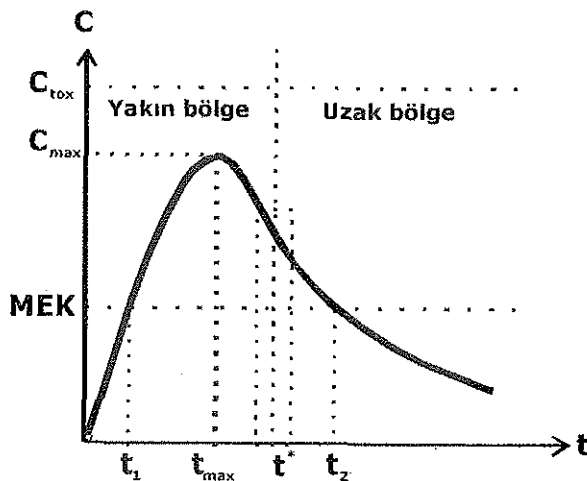
Şekil 11.28 Tek kompartımanlı emilmeli model

Burada, etkin madde k_a hız değişimiyle plazmaya geçmekte ve k_d hız değişimiyle uzaklaşmaktadır. Kompartımanın derişimini plazma temsil etmektedir ve kompartımanın hacmi V_d 'dir.

Plazma Verileri

Esasen, kasiçi (İM), rektal ve vajinal gibi verilişlerde de emilim vardır. Emilimin sözkonusu olduğu diğer bir veriliş yolu da transdermal veriliştir. Dolayısıyla bu durumlarda, ana hatlarıyla farmakokinetik model aynıdır. Ancak değişik yollara bağlı olarak emilim hız değişimleri farklı olacaktır. Doğal olarak uzaklaşma hız değişimi veriliş yolundan bağımsızdır.

Bu yolla ilaç verilişi sonunda elde edilen plazma profili Şekil 11.29'da görüldüğü gibidir:



Şekil 11.29 Emilmeli yol plazma profili

Bu profilin genel değerlendirilmesi:

Etkin maddenin terapötik penceresi, C_{tox} (yan etkilerin başladığı derişim) ile MEK (minimum etkili derişim) arasındadır. Plazma profili bu bölgenin içinde kaldığı müddetçe tedavi düzgün olacaktır. Etkinin başlaması t_1 anında ve bitmesi de t_2 anında olmaktadır. Hepsi

için değilse de, birçok etkin maddenin tedavi süresi $t_2 - t_1$ aralığındadır. Plazmanın en yüksek derişimi, t_{max} anında C_{max} olarak oluşmaktadır. Etkinin şiddeti de $C_{max} - MEK$ olarak düşünülebilir.

Emilim bölgesinden etkin maddenin emilimi genelde birinci mertebeden reaksiyonla sürmektedir. Birinci derece reaksiyonlar sonsuza kadar azalarak sürerler. Ancak yedi yarı ömür gibi bir sürede reaksiyonun % 99'undan fazlası oluştuğundan, pratik olarak reaksiyon bu sürede bitmiş kabul edilebilir. Dolayısıyla, oral ilaç alımında, belli bir süre sonra emilim olayı pratik olarak bitmiş duruma gelecektir. Oral verilişte, emilimin ne zaman bittiğini doğrudan bilme durumunda olmadığımız için, bu noktada kesinlik yoktur; dolayısıyla bir noktadan bahsetmek yerine, bir bölgeden bahsedilebilir (esasen, t^* 'i tek bir nokta gibi göstermek büyük bir iddia olmaktadır). Şekil 11.29'daki t^* noktası böyle bir işaretidir. Yani, t^* **dolaylarında** emilimin pratik olarak bittiği kabul edilmektedir.

Etkin maddeyi içeren ilacın oral alındığını varsayalım. Bu tarz ilaç şekilleri etkin madde salımı açısından ikiye ayrılırlar:

a- Hemen salan (immediate release) dozaj şekilleri (Bunlara *konvansiyonel ilaç şekilleri* de denmektedir). Bunlar mideye ulaşım hemen dağılarak etkin maddeyi derhal salarlar. Dozaj şeklinin ıslanması, dağılması, vb olaylar azami 10 dakika gibi bir sürede biter. Amaç, etkin maddenin en kısa zamanda kana geçmesi ve biyolojik etkinin en kısa zamanda başlamasıdır. Bunların formülasyonları bu amaca yönelik yapılır. Şekil 11.29, böyle bir dozaj şeklinin oluşturduğu plazma profilini göstermektedir. Pratik olarak $t = 0$ 'da emilim başlamış kabul edilir.

b- Denetimli salımlı (Controlled release, sustained release, prolonged release veya modified release) ilaç şekilleri. İlaç şeklinden etkin maddenin salımı üzerine herhangi bir formülasyon değişikliği yapılmışsa, bu gruba girer. Bu değişiklik, barsakta dağılan şekillerden tutun, her türlü yavaş salan şekle kadar gider¹⁵ (Denetimli salan ilaç şekilleri oral yolun dışında da uygulanmaktadır).

Tablet, kapsül v.b. şekilde alınmış olan konvansiyonel dozaj şekli mideye ulaşınca, ilk önce ıslanma olayıyla

karşı karşıya olacaktır. İslanmanın hızı, formülasyona bağlıdır. Çabuk olması esastır. İslanmadan sonra etkin maddenin salınması ve mide-barsak sıvılarında çözünmesi gerekmektedir. Bu aşamalar da formülasyona bağlı olup, en kısa zamanda oluşmaları beklenir.

Kana geçen ilk etkin madde molekülleri ile, metabolizma, dağılım ve atılım olayları hemen başlar ve bütün profil boyunca sürer.

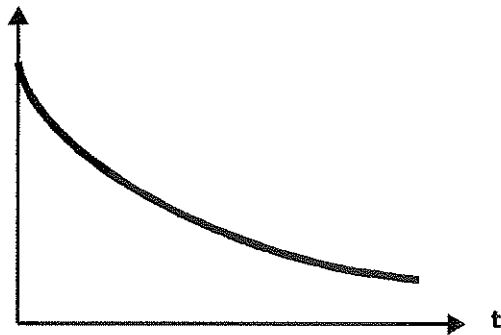
Birinci mertebeden reaksiyonlarda temel iki kavram:

Organizmada oluşan kinetik olayları iyice anlayabilmek için, reaksiyon hızı, reaksiyon hız değişmezi ve ortamdaki miktar arasındaki ilişki iyice kavranmalıdır (Elbette ki, sistemin lineer davrandığı varsayılmaktadır):

$$\text{Reaksiyon hızı} = \text{Hız Değişmezi} * \text{Ortamdaki Miktar} \quad (11.125)$$

Bu, birinci derece kinetikteki temel ilişkidir (*Okuyucunun hız ile hız değişmezi arasındaki farkı iyice kavramış olması gereklidir*). Görüldüğü üzere hız, devamlı değişmektedir. Değeri, ortamdaki madde miktarına bağlıdır. Bu ilişkinin grafiği Şekil 11.30'da gösterilmiştir. Herhangi bir ortamdaki başka bir ortama birinci derece kinetikle geçiş varsa, bu temel ilişki yine geçerlidir. Bu denklemdeki miktar terimi yerine derişim de konabilir (Bkz. denklem 11.16 ve 11.22).

Hız(miktar/zaman)



Şekil 11.30 Birinci mertebeden reaksiyon hızı profili İkinci temel ilişki, zaman ile ortamdaki değişen miktar arasındaki ilişkidir. Bu, bir örnekle daha iyi gösterilebilir:

Örnek 11.6

Tek kompartımanlı modele uyan bir etkin madde, İV yolla 100 birim olarak verilmiştir. Zamana karşın plaz-

ma derişimi Tablo 11.4'de gösterildiği gibi azalmaktadır:

Tablo 11.4 Zamana karşın plazma derişimi

Geçen süre ($t_{1/2}$)	Kalan miktar birim
0	100
1	50
2	25
3	12.5
4	6.25
5	3.125
6	1.563
7	0.781
8	0.391
9	0.195
10	0.0977

Şekil 11.28'deki kompartıman modelinde iki olay söz konusudur:

- Girdi olayı (Emilim)
- Çıktı olayı (Uzaklaşma)

Sistemde bir yandan emilim oluşurken, diğer yandan da uzaklaşma olayları olmaktadır. Bu iki olay, zıt yönde işledikleri için, plazma profili net sonuca göre oluşmaktadır. Bu kavram, denklemle gösterilirse,

$$\text{Net sonuç} = \text{Emilim} - \text{Uzaklaşma} \quad (11.126)$$

ilişkisi ortaya çıkacaktır.

İlaçların büyük bir kısmı için, $k_a \gg k_d$ 'dir. Yani etkin maddeler, uzaklaşmalarına karşın, çok daha hızlı emilirler.

Girdi olayı: İlaç alındıktan sonra oluşan girdi olayının hızı,

$$\text{Etkin madde emilim hızı} = \frac{dS}{dt} = k_a S \quad (11.127)$$

olmaktadır. S , mide-barsak kanalında t anında kalmış olan etkin madde miktarı ($S_0 = \text{Doz}$) ve k_a emilim hız değişmezidir ve birimi, zaman⁻¹'dir. Emilim hızının zamana karşın profili Şekil 11.30'da gösterilmiştir. Hızın birimi ise, miktar/zamandır (örneğin mg/saat veya µg/dakika)

(Şekil 11.30 ile 11.13'ün benzerlikleri ve farklılıkları iyi-
ce kavranmalıdır).

11.127 denkleminin integrali alınmış şekli

$$S = S_0 e^{-k_a t} \quad (11.128)$$

olmaktadır (Bkz: 11.29-11.35 eşitlikleri). Yani mide-barsak kanalından ilacın emilerek uzaklaşması birinci dereceden kinetik ile olmaktadır (Bu eşitlik, Şekil 11.13 ile 11.30 davranışlarını vermektedir. Ayrıca etkin maddenin mide-barsak kanalında bozunması bu noktada yok farzedilmiştir.

Şekil 11.30'dan görüldüğü gibi emilim hızı (Denklem 11.127), en başta maksimum olmakla beraber, *üssel olarak* azalan bir değerdir. Mide-barsak kanalından emilerek kaybolan etkin madde, plazmada kazanç durumundadır. *Dolayısıyla emilim, mide-barsak kanalı için bir çıktı, fakat plazma için bir girdi olayıdır.*

Çıktı olayı: Plazmada mevcut bulunan ilacın uzaklaşma hızı,

$$\frac{dA}{dt} = -k_d A \quad (11.129)$$

genel denkleminle tanımlanır. A, vücutta t anında bulunan etkin madde (emilmiş, fakat henüz uzaklaşmamış etkin madde) miktarı; k_d ise uzaklaşma hızıdır. Bir azalma olduğu için k_d 'nin önündeki işaret negatiftir.

Plazma Profilinin Grafiksiz İrdelenmesi

Şekil 11.29'daki plazma profili aşağıda ayrıntılarıyla irdelenmiştir:

İlk emilim süreci: Etkin maddenin ilk emilmeye başladığı sürelerde, mide-barsak kanalında etkin madde miktarı yüksek olduğu ve ayrıca, k_a , k_d 'ye göre nisbeten daha büyük olduğu için emilim hızlıdır (Denklem 11.127). Buna karşılık plazmadaki derişim çok düşük olduğu için ve k_d , k_a 'ya göre nisbeten küçük olduğu için, uzaklaşma çok daha düşük düzeydedir (Denklem 11.129). *Net sonuç, plazma düzeyi hızla yükselir.*

Daha sonraki emilim süreci: Şekil 11.29 gözönünde bulundurularak, plazma olayları izlenmeye devam edi-

lirse, mide-barsak kanalında emilecek madde azaldıkça, emilim hızı da düşmektedir. Buna karşılık, plazmadaki seviye yükseldikçe, uzaklaşma hızı artmaktadır. *Net sonuç, plazma seviyesi yükselmeye devam etmekle beraber, yükselme hızı giderek düşmektedir.*

Doruk noktası: Öyle bir an gelir ki, emilim hızı ile uzaklaşma hızı birbirine eşit olur. Bu noktada plazma düzeyi kısa bir süre için, hiç değişmez, geçici denge oluşmuştur. Bu noktada,

$$\text{Uzaklaşma hızı} = \text{Emilim hızı} \quad (11.130)$$

yani,

$$k_a S = k_d A \quad (11.131)$$

olmaktadır. Diğer bir deyişle,

büyük k_a . küçülmüş S = küçük k_d . büyümüş A
olur.

Bu noktada plazma değişim hızı,

$$\frac{dA}{dt} = \frac{dC}{dt} = 0 \quad (11.132)$$

olur. 11.132 denkleminin cebirsel anlamı da, eğrinin o noktadaki eğimi, yani türevi, sıfır olur. Burası t_{\max} , C_{\max} noktası olmaktadır (doruk noktası veya tepe noktası). *Net sonuç, plazma seviyesi kısa bir süre değişmez.*

Doruk sonrası süreci: Doruk noktasından sonra bir yandan emilecek madde miktarı azaldığı için, diğer yandan da plazma seviyesi maksimum dolaylarında olduğu için, plazma seviyesi düşmeye başlar. *Net sonuç, plazma seviyesi düşmeye başlamıştır.*

Emilim sonrası süreci: Emilimin % 95-99'undan fazlasının oluştuğu süreye t^* dendiğini belirtmiştik (4-7 yarı-ömür). Burada emilim, pratik olarak bitmiş kabul edilmekte ve bundan sonra vücutta sadece uzaklaşma olayları oluşmaktadır. Dolayısıyla grafikteki plazma profili bu bölgede ikiye ayrılır ve bu bölge öncesine *yakın bölge*, sonrasına da *uzak bölge* denmektedir. *Net sonuç, plazmada sadece uzaklaşma olayı kalır ve seviye düşmesi İ.V. enjeksiyon düşmesine benzer olur.*

Plazma Profiline Matematik İrdelenmesi:

Plazmada etkin madde değişim hızı =

$$\frac{dA}{dt} = k_a S - k_d A \quad (11.133)$$

olmaktadır. Bu denklemdeki S yerine 11.128 denklemi konarak integrali alınmış şekli şöyledir:

$$A = A_1 e^{-k_d t} + A_2 e^{-k_a t} \quad (11.134)$$

Bu denklem, sanal dağılım hacmi V_d' ye bölünürse,

$$C = C_1 e^{-k_d t} + C_2 e^{-k_a t} \quad (11.135)$$

elde edilir. C_1 plazma derişimini gösterirken, C_1 ve C_2 'nin de, birimleri $\mu\text{g/mL}$ gibi olan bir derişim birimidir. e üslü terimlere, zamana bağlı değişken değerler veya zaman katsayıları olarak da bakılabilir. Doğal olarak bunlar birimsizdir. Görüldüğü üzere bu, iki üslü poliekspansiyel bir denklemdir ve Şekil 11.29'daki plazma eğrisini tanımlamaktadır. Bu eğrinin simetrik olmadığı, ilk bakışta görülmesi gereken bir husustur.

$t = 0$ anında kandaki derişim sıfır olduğundan, $0 = C_1 + C_2$ olacak ve buradan

$$C_2 = -C_1 \quad (11.136)$$

çıkacaktır. Görülüyor ki, C_1 ve C_2 'nin sayısal değerleri aynı, fakat işaretleri terstir. Yani,

$$|C_1| = |C_2| = C_0 \quad (11.137)$$

olmaktadır. 11.135 denklemi yeniden yazılırsa,

$$C = C_1 e^{-k_d t} - C_2 e^{-k_a t} = C_0 (e^{-k_d t} - e^{-k_a t}) \quad (11.138)$$

denklemini elde edilir. Diğer taraftan C_0 tanımlanırsa,

$$C_0 = \frac{FF'D}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_d} \quad (11.139)$$

denklemini olmaktadır^{7,9,10,14}. F, emilim yüzdesini; F* karaciğerden ilk geçiş yüzdesini; D, dozu ve V_d 'de sanal dağılım hacmini belirtir. FF* çarpımına biyoyararlanım katsayısı denmektedir. FF'D terimi de kana geçmiş olan efektif dozu gösterir. Hastanın tedavisinde etkili olan bu dozdur.

Doruk noktasının bulunuşu:

Şekil 11.29'daki doruk noktası t_{\max} , C_{\max} koordinatları ile tanımlanmıştır. Doruk noktasında eğri tam yatay olup, eğimi sıfırdır. Dolayısıyla eğriyi tanımlayan denklemin türevi o noktada sıfıra eşit olacaktır. 11.138 denklemi eğriyi tanımladığına göre, bu denklemin türevi alınıp sıfıra eşitlenir:

$$\frac{dC}{dt} = 0 = C_0 (-k_d e^{-k_d t_{\max}} + k_a e^{-k_a t_{\max}}) \quad (11.140)$$

Buradan,

$$-k_d e^{-k_d t_{\max}} + k_a e^{-k_a t_{\max}} = 0 \quad (11.141)$$

$$k_a e^{-k_a t_{\max}} = k_d e^{-k_d t_{\max}} \quad (11.142)$$

bulunur. İki tarafın doğal logaritması alınırsa,

$$\ln k_a - k_a t_{\max} = \ln k_d - k_d t_{\max} \quad (11.143)$$

$$k_a t_{\max} - k_d t_{\max} = \ln k_a - \ln k_d \quad (11.144)$$

$$t_{\max} (k_a - k_d) = \ln \frac{k_a}{k_d} \quad (11.145)$$

ve buradan da,

$$t_{\max} = \frac{\ln \frac{k_a}{k_d}}{k_a - k_d} \quad (11.146)$$

denklemini çıkar. Bu denklem, t_{\max} 'ın sadece k_a ve k_d 'ye bağlı olduğunu göstermektedir. Bu değer 11.138 denkleminde konunca C_{\max} bulunacaktır:

$$C_{\max} = C_0 (e^{-k_d t_{\max}} - e^{-k_a t_{\max}}) \quad (11.147)$$

Böylece iki önemli parametre bulunmuş olacaktır.

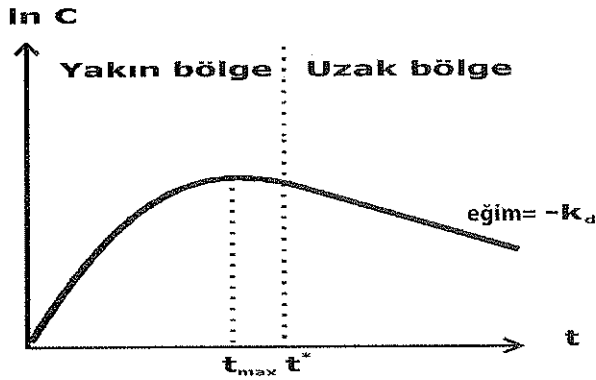
Farmakokinetik Parametrelerin Saptanması

Bu modele göre, farmakokinetik parametrelerin bulunabilmesi için bir takım işlemlerin yapılması gerekir.

k_d ve $t_{1/2}$ 'nin bulunuşu: Şekil 11. 29'da normal grafiğe geçirilmiş olan deneysel noktaların, yarı-logaritmik bir grafiği çizilir. Bu, derişimlerin doğal logaritmalarını alarak yapılabildiği gibi, yarı-logaritmik bir grafik kağıdı kullanılarak da gerçekleştirilebilir¹³.

Tablo 11.5 500 mg oral eritromisin plazma değerleri

t(saatt)	C(µg/mL)	ln C	C(şapka)	R	ln R
0.75	0.33	-1.109	4.849	-4.519	1.50834
1.5	1.3	0.262	3.613	-2.313	0.8386
3	1.44	0.365	2.006	-0.566	-0.5693
4.5	1.14	0.131			
6	0.61	-0.494			
8	0.27	-1.309			
10	0.13	-2.040			
12	0.062	-2.781			
14	0.026	-3.650			

**Şekil 11.31** Yarı-logaritmik oral veriliş plazma profili

Şekil 11.31, böyle bir grafiği göstermektedir. Bu grafikte ileri zamanlardaki doğrusallık açıkça görülmektedir. Uzak bölgedeki doğrunun eğimi $-k_d$ 'yi verecektir. Yani,

$$k_d = -\text{eğim} \quad (11.148)$$

olacaktır (eğimin işareti hesapla "-" olarak çıktığından, k_d 'nin işareti "+" olacaktır). Buradan da,

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_d} = \frac{0.639}{k_d} \quad (11.149)$$

olarak bulunacaktır. Bu hesabın ayrıntısı ve çözülmüş bir örneği **Ek B'**'de, uzak bölgede yapılan işlemler paragrafı altında yer almaktadır.

Diğer farmakokinetik parametrelerin bulunuşu:

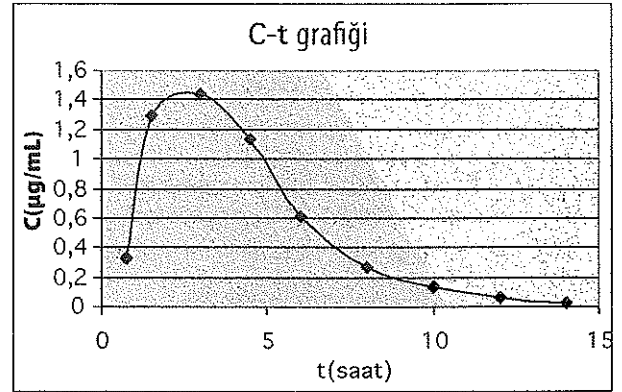
Diğer parametrelerin bulunuşu, *soyma yöntemiyle* yapılır. Bu yöntemin matematik temeli ve uygulanışı, bir örnekle beraber, **Ek B'**'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Okuyucunun bu eki çok iyi bir şekilde anlaması gerekmektedir).

İkinci bir örnek aşağıda verilmiştir:

Örnek 11.6

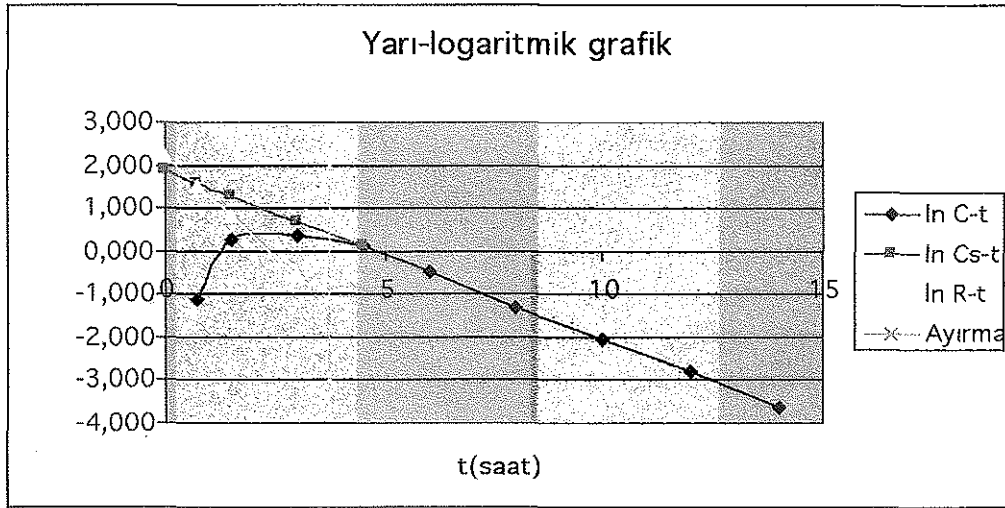
500 mg eritromisin oral yolla verilmiş ve aşağıdaki plazma verileri elde edilmiştir. Bu verilere ait eritromisinin farmakokinetik parametrelerini bulunuz.

Önce verilerin normal C-t grafiği çizilir. Bu grafik, Şekil 11.32'de görülmektedir. Profil, normal gözükmemekte ve sapan bir nokta görülmemektedir.

**Şekil 11.32** Örnek 11.6, C-t grafiği

Bundan sonra verilerin yarı-logaritmik grafiğine geçilir. Bunun için Tablo 11. 5'in üçüncü kolonuna derişimlerin doğal logaritmları geçilir ve bundan sonra ln C-t grafiği çizilir (Şekil 11. 33).

Bu grafiğe dikkatlice bakınca, 4.5'inci saatten itibaren doğrusallığın başladığı görülmektedir. Dolayısıyla t^* 'in 3 ile 4.5 saatler arasında olduğuna karar verilir. Bu bölgeden grafik ikiye ayrılır. Sol tarafı, yakın bölge, sağ tarafı da uzak bölge olmaktadır.



Şekil 11.33 Örnek 11.6'nın yarı-logaritmik grafiği

Uzak bölgede kalan altı noktanın tanımladığı doğru denklemi en küçük kareler yöntemiyle bulununca, şu değerler elde edilmektedir:

eğim = -0.392, keşişim = 1.873 ve $r^2 = 0.999$. Buradan doğrunun denklemi,

$$\ln C = 1.873 - 0.392 t \quad (11.150)$$

olarak ortaya çıkar. Bu denklemin an-tilogaritması alınırsa,

$$\hat{C} = 6.51 e^{-0.392 t} \quad (11.151)$$

bulunur. Denklemin solundaki C , $\hat{C}_{\text{şapka}}$, yani kestirim derişimlerini vermektedir. 6.51 değeri ise, C_1 değerini ve 0.392 de k_d 'yi göstermektedir. $r^2 = 0.999$ çıktığı için çok iyi bir uyum olduğu görülmektedir.

Bundan sonra yakın bölgeye geçilir. 11.150 veya 11.151 denkleminde yakın bölgedeki t değerleri konarak $C_{\text{şapka}}$ değerleri hesaplanır. Bunlar Tablo 11.5'in dördüncü sütunundadır.

Bundan sonra, tablonun ikinci sütunundan dördüncü sütun değerleri çıkartılarak beşinci sütun olarak yazılır (R). Bunların değerleri eksidir. Bundan dolayı, elde ek-siyi tutarak mutlak değerlerinin doğal logaritmalarını alınır ve altıncı sütuna yazılır. Arkasından $\ln R$ 'ler zamana karşın 11.33 grafiğine geçirilir. Grafikte bir doğru elde edildiği görülür (Şekil 11.33). Bu doğrunun eğimi ve keşişim değerleri hesaplanır:

eğim = -0.926, keşişim = 2.212 ve $r^2 = 1.00$.

Buradan doğrunun denklemi,

$$\ln R = 2.213 - 0.926 t \quad (11.152)$$

olarak ortaya çıkar. Bu denklemin antilogaritması alınırsa,

$$R = 9.14 e^{-0.926 t} \quad (11.153)$$

bulunur. 11.151 ve 11.153 denklemleri birleştirilirken eldeki ek-si, C_2 'nin önüne konur. Böylece,

$$C = 6.51 e^{-0.392 t} - 9.14 e^{-0.926 t} \quad (11.154)$$

denklemini elde edilmiş olur. Plazma profilini tanımlayan sonuç denklem budur. Bu denklemde C_1 ve C_2 'nin birbirine eşit olmadığı görülmektedir. Dolayısıyla, gecikme süresi denetimi yapılır:

$$t_0 = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{k_a - k_d} = \frac{2.213 - 1.873}{0.928 - 0.392} \\ = 0.636 \text{ saat} = 38.2 \text{ dakika.}$$

Bu çıkan değer anlamlı bir gecikme süresinin varlığını göstermektedir (10 dakikanın altı anlamsız kabul edilmektedir). Esasen, Şekil 11.33'de de doğruların ordinat ekseninde keşişmedikleri de ayrıca görülmektedir. Keşistikleri noktanın apsis değeri t_0 'dir. Dolayısıyla, anlamlı bulunan bu değer, grafikte de doğrulanmıştır.

Bu durumda, aşağıdaki hesaplar yapılır:

B.20 denklemi:

$$C_1 = C_o e^{+k_d t_o} \quad (11.155)$$

Terimler yer değiştirilirse,

$$C_o = C_1 e^{-k_d t_o} \quad (11.156)$$

denklemi elde edilir. Değerler yerlerine konursa,

$$C_o = 6.51 e^{-0.392 \cdot 0.636} = 5.07 \mu\text{g/mL}$$

bulunur. 11.154 denklemi tekrar yazılırsa,

$$C = 5.07 \left[e^{-0.392(t-0.636)} - e^{-0.926(t-0.636)} \right] \quad (11.157)$$

denklemi ortaya çıkar. 11.157 denklemiyle 11.154 denklemi eşdeğerdir.

11.130 denklemi alınıp terimlerin yeri değiştirilirse,

$$\frac{V_d}{FF^*} = \frac{D}{C_o} \frac{k_a}{k_a - k_d} \quad (11.158)$$

olur. Değerler konup hesap yapılırsa,

$$\frac{V_d}{FF^*} = \frac{500 \cdot 1000 \cdot 0.926}{5.07(0.926 - 0.392)} = 171000 \text{ mL} = 171 \text{ L}$$

$$Cl = k_d V_d = 0.392 \cdot 171 = 67.1 \text{ L/saat}$$

$$MRT_{IV} = \frac{1}{k_d} = \frac{1}{0.392} = 2.55 \text{ saat}$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{C_1}{k_d} - \frac{C_2}{k_a} = \frac{6.51}{0.392} - \frac{9.14}{0.926} = 6.72 \mu\text{g saat/mL} \quad (11.159)$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k_d} = \frac{0.693}{0.392} = 1.77 \text{ saat}$$

$$t_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_d}\right)}{k_a - k_d} = \frac{\ln\left(\frac{0.926}{0.392}\right)}{0.926 - 0.392} = 1.61 \text{ saat}$$

Bu, emilmenin başladığı andan itibaren geçen süredir.

Halbuki gerçek t_{\max} ,

$$\text{Gecikmeli } t_{\max} = t_{\max} + t_o \quad (11.160)$$

$$\text{Gecikmeli } t_{\max} = 1.61 + 0.636 = 2.25 \text{ saat}$$

olmaktadır. Buradan C_{\max} ,

$$\begin{aligned} C_{\max} &= C_1 e^{-k_d t_{\max}} - C_2 e^{-k_a t_{\max}} \quad (11.161) \\ &= 6.51 e^{-0.392 \cdot 2.25} - 9.14 e^{-0.926 \cdot 2.25} = 1.55 \mu\text{g/mL} \end{aligned}$$

olarak bulunacaktır. Sistemde gecikme süresi olduğunda, hesapların nasıl değiştiğine okuyucunun dikkati önemle çekilir. Tablo 11.4 incelenirse, yukarıda bulunan değerlerin mantıklı olduğu görülecektir.

Böylece bu verilere ilgili farmakokinetik parametreler bulunmuş olur. Bu örnekte gecikme süreli hesap gösterilmiştir.

İdrar Verileri

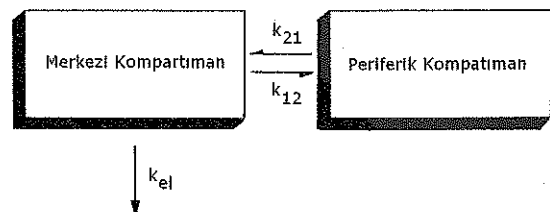
Emilmekte olan etkin maddenin daha ilk molekülleri plazmaya geçer geçmez, uzaklaşma olayları da başlar. Etkin maddeye bağlı olarak, az veya çok oranda etkin madde idrarla değişmeden atılır. İdrarla yığılmalı atılan etkin madde miktarı aşağıdaki denklemle tanımlanır¹⁰:

$$A_u = A_u^{\infty} \left[\left\{ 1 - \frac{1}{k_a - k_d} (k_a e^{-k_d t} - k_d e^{-k_a t}) \right\} \right] \quad (11.162)$$

Burada A_u , idrarla t süresine kadar atılmış bulunan yığılmalı madde miktarını; A_u^{∞} , idrardan atılacak tüm miktarı göstermektedir.

B-Çift Kompartımanlı Model

Çift kompartımanlı farmakokinetik modele uyan etkin maddelerin organizmadaki davranışları, adından da anlaşılacağı üzere, organizmada iki ayrı bölgede yoğunlaşmıştır. Bu iki ayrı bölgeye *merkezi kompartıman* ve *periferik kompartıman* şeklinde isim verilebilir (Şekil 11.34).



Şekil 11.34 Çift kompartımanlı model

Merkezi kompartıman, kan dolaşım sistemini esas almakla beraber, başka birtakım organları da içine alabilir. Bunlar arasında kalp kasları, dalak, böbrekler, v.b. organlar bulunabilir. Periferik kompartıman ise, daha az belirgindir. Vücuttaki değişik dokular, beyin, omurilik, saçlar, tırnaklar, yağ ve kemik dokuları bu kapsama girebilir. En önemli olan husus, kompartımanlar ile organların birbirlerine karıştırılmamasıdır. Kompartımanlar herhangi bir organa karşılık gelmemektedirler (özel haller dışında). Bu yüzden kompartımanların daha çok sanal olarak düşünülmesi doğrudur. Ancak farmakokinetik hesaplar söz konusu ise, kompartımanlar matematik olarak kendilerini gösterirler.

Üç çeşit çift kompartımanlı model söz konusudur:

- 1- Sadece merkezden uzaklaşma olan model
- 2- Sadece periferden uzaklaşma olan model
- 3- Hem merkezden, hem de periferden uzaklaşma olan model.

Şekil 11.34'deki model, sadece merkezden uzaklaşma olan modeldir. Literatürde en çok incelenmiş olan model bu olduğu için, kitapta bu model öne alınmıştır.

1) İV enjeksiyonla veriliş

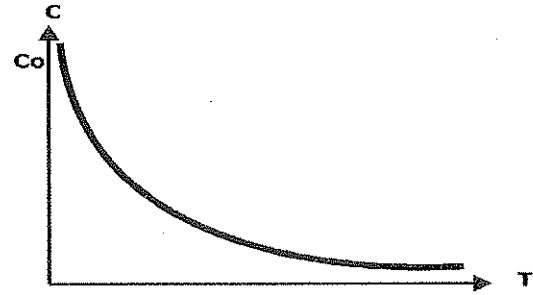
Şekil 11.34'deki k_{12} , k_{21} ve k_{el} hız değişmezleri kompartımanlararası geçiş kinetik parametreleridir. Sistemin davranışını bu parametreler tanımlamaktadır. Bunlara bu yüzden *mikrohız değişmezleri* adı verilmiştir^{7,8,10,14}.

Çift kompartımanlı modele uyan bir etkin madde İV olarak verildiğinde, bir yandan uzaklaşma olayları oluşurken, diğer taraftan da periferik kompartımana geçiş olmaktadır. Böylece plazma düzeyinde nisbeten daha hızlı bir düşme görülür. Buna alfa (α) aşaması (dağılıma aşaması) denmektedir (Şekil 11.36).

Bir müddet sonra, merkez ile periferik kompartıman arasında *sanal bir denge* oluşur. Etkin madde her iki yöne de geçmektedir, fakat net bir fark görülmez gibidir. Bu noktadan sonraya da, beta (β) aşaması (uzaklaşma aşaması) denmektedir (Şekil 11.36).

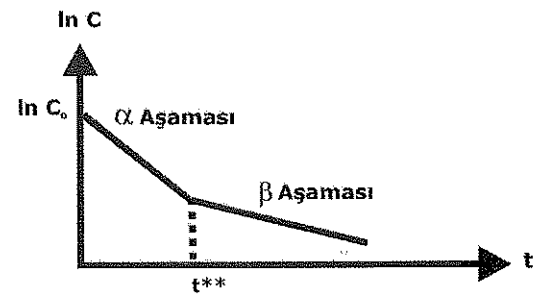
Buraya kadar sistemde iki grup kinetik olay söz konusudur: Dağılıma ve uzaklaşma

Diğer taraftan, *merkezden sürekli ve tek yönlü uzaklaşma da olduğu için* (bunu k_{el} hız değişmezi tanımlıyor), merkezle perifer arasındaki bu yalancı denge noktası sürekli aşağıya doğru kayar. Bu olaylar, etkin madde vücudu önemli ölçüde terk edene kadar sürer. Bu ikinci ve son aşamada sistemde sadece uzaklaşma var gibi görünmektedir. Biyolojik yarı-ömrü bu β aşaması belirlemektedir.



Şekil 11.35 Çift kompartımanlı model plazma profili

Şekil 11.35'de yukarıda anlatılan olaylar profilde iki aşama olarak vardır. Ancak böyle bir grafikte bunu görmek pek olası değildir. Bunun için yarı-logaritmik bir grafik oluşturmak gereklidir. Şekil 11.36 böyle bir grafik olup, alfa ve beta isimli iki kinetik aşama açıkça görülmektedir.



Şekil 11.36 Çift kompartımanlı model İV veriliş yarılogaritmik grafik

Şekil 11.35'deki plazma profilinin değişim hızı, aşağıdaki denklemle tanımlanmaktadır¹⁰:

$$\text{Değişim hızı} = \frac{dC_p}{dt} = -\alpha C_p - \beta C_p \quad (11.163)$$

Burada α , dağılım ve β da, daha önce gösterildiği gibi, uzaklaşma hız değişmezlerini göstermektedir. Derişimler merkeze, yani plazmaya aittir (C_p).

Bu denklemin sıfırdan sonsuza integrali alınırsa,

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad (11.164)$$

denklemleri elde edilir. A ve B, integral sonunda ortaya çıkan ve verilen dozu da içeren katsayılarıdır (Birimleri derişim birimleridir).

11.163 ve 11.164 denklemlerindeki α ve β terimleri sistemi belirleyen mikrohız değişmezlerinin karmaşık birer fonksiyonlarıdır. Bunlar açılınca¹⁰,

$$\alpha = \frac{1}{2} \left\{ \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{el}) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{21}k_{el}}}{\sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{21}k_{el}}} \right\} \quad (11.165)$$

ve

$$\beta = \frac{1}{2} \left\{ \frac{(k_{12} + k_{21} + k_{el}) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{21}k_{el}}}{\sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{21}k_{el}}} \right\} \quad (11.166)$$

denklemleri elde edilmektedir. A ve B katsayıları da aşağıdaki şekilde açılmaktadır:

$$A = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_p(\alpha - \beta)} \quad (11.167)$$

$$B = \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_p(\alpha - \beta)} \quad (11.168)$$

A ve B katsayılarının verilen doz ile doğru orantılı oldukları açıktır.

İki kompartımanlı modeli belirleyen iki önemli denklem daha vardır:

$$\alpha\beta = k_{21}k_{el} \quad (11.169)$$

$$\alpha + \beta = k_{12} + k_{21} + k_{el} \quad (11.170)$$

Bu denklemler, görüldüğü üzere, mikrohız değişmezleriyle makrohız değişmezleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

Farmakokinetik parametreler

İV veriliş sonrası farmakokinetik parametrelerin bulunuşu şu şekilde yapılmaktadır¹⁰:

Deneyssel olarak elde edilmiş olan plazma veya serum derişimleri soyma yöntemiyle soyularak, sistemi tanımlayan iki üslü denklem bulunur. Bu, 11.164 denkleminin şeklinindedir (Denklemdaki katsayıların işaretlerinin ikisinin de '+' olduğuna dikkat çekeriz). Denklemden küçük üs, tanım olarak, β ve geriye kalan daha büyük üs de α 'dır.

$t=0$ 'daki plazma derişimine C_p^0 denirse,

$$C_p^0 = \frac{D}{V_p} = A + B \quad (11.171)$$

denklemleri geçerlidir (C_p^0 'ın değerinin sıfır olmadığı açıktır).

Tablo 11.6 75 mg İ.V. etkin madde plazma verileri

t	C	ln C	$C_{şapka}$	R	ln R	
0	16.4	2.80	7.05	9.38	2.24	eğim = -1.06
0.25	14.2	2.66	6.96	7.28	1.99	kesişim = 2.26
0.50	12.53	2.53	6.88	5.65	1.73	rkare = 1.00
0.75	11.17	2.41	6.79	4.38	1.48	
1	10.09	2.31	6.70	3.39	1.22	alfa = 1.06
2	7.56	2.02	6.37	1.19	0.17	A = 9.59
3	6.44	1.86	6.05	0.39	-0.94	
4	5.85	1.77				eğim = -0.0509
6	5.16	1.64				kesişim = 1.95
8	4.65	1.54				rkare = 1.00
12	3.18	1.34				
16	3.12	1.14				beta = 0.0509
24	2.09	0.74				B = 7.05

Merkezi kompartıman hacmi V_p ise,

$$V_p = \frac{D}{C_p^0} = \frac{D}{A+B} \quad (11.172)$$

denklemlerle bulunur. Diğer taraftan,

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{C_p^0} \quad (11.173)$$

olmaktadır. k_{el} ise, 11.169 denkleminde,

$$k_{el} = \frac{\alpha\beta}{k_{21}} \quad (11.174)$$

olarak tanınmaktadır. Son mikrohız değişmezi k_{12} de, 11.170 denkleminde,

$$k_{12} = \alpha + \beta - k_{21} - k_{el} \quad (11.175)$$

hesaplanabilir. Eğri altında kalan alan, 11.164 denkleminin sıfırdan sonsuza integrali ile

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C_p dt = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta} \quad (11.176)$$

denkleminde bulunabilir. Diğer farmakokinetik denklemlere gelince:

Alansal dağılım hacmi (V_{darea}), 11.13 denkleminin iki kompartımanlı modele uyarlanmış şeklidir;

$$V_{darea} = \frac{FF \cdot D}{\beta AUC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (11.177)$$

Denge durumu sanal dağılım hacmi (V_{dss}):

$$V_{dss} = \left[\frac{\alpha + \beta - k_{el}}{k_{21}} \right] V_p \quad (11.178)$$

i.V. enjeksiyon sonrası sanal dağılım hacmi (V_{dext}):

$$V_{dext} = \frac{D}{B} = \left[\frac{\alpha - \beta}{k_{21} - \beta} \right] V_p \quad (11.179)$$

olmaktadır. Diğer taraftan klirens,

$$Cl = \beta \cdot V_{darea} = k_{el} \cdot V_p \quad (11.180)$$

biyolojik yarı-ömür,

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{\beta} \quad (11.181)$$

ortalama yaşam süresi, ve

$$MRT_v = \frac{1}{\beta} + \frac{1}{\alpha} \quad (11.182)$$

denklemlerle tanımlanmaktadır.

Şimdi bir örnek çözerek bu konuyu somutlaştıralım:

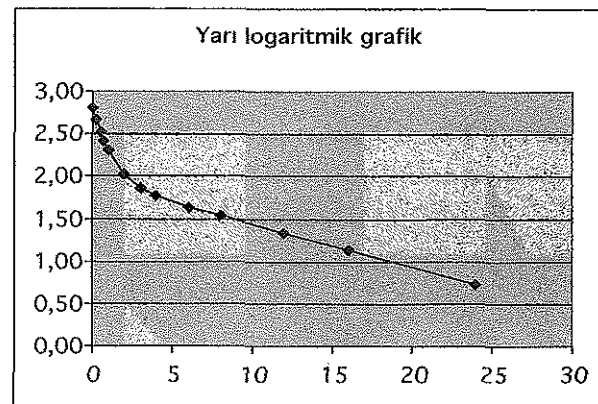
Örnek 11.7

Bir ilaç, IV yolla ve 75 mg dozda bir deneğe verilmiş ve aşağıdaki plazma derişimleri elde edilmiştir. Etkin madde, iki kompartımanlı modele uymaktadır. Bu veri ile ilgili farmakokinetik parametreleri bulunuz.

Yanıt:

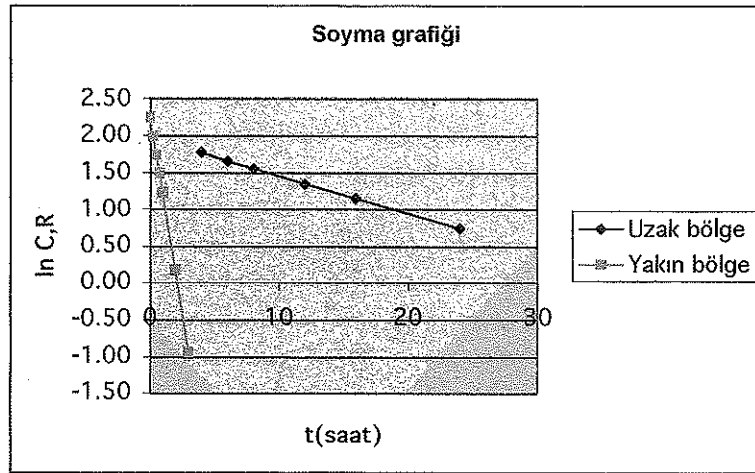
Bu veriler önce yarı-logaritmik bir grafiğe geçirilip soyulmalı, sonra da ilgili hesapları yapılarak sonuca gidilmelidir. Aşağıdaki tablonun ilk iki sütunu verilmiş olan plazma derişimi-zaman değerleridir. Diğer sütunlar, soyma yöntemi ayrıntılarıdır.

Tüm plazma verilerinin yarı-logaritmik grafiği aşağıdadır (Şekil 11.37):



Şekil 11.37 Örnek 11.7 verilerinin yarı-logaritmik grafiği

Bu veriler, soyma yöntemiyle soyularak sonuca gidilmiştir (Şekil 11.37). Sondan altı nokta uzak bölge olarak kabul edilmiştir. Geriye kalan noktalar da yakın bölgeyi oluşturmaktadır (Okuyucunun, soyma işlemini yakından izlemesi önerilir). Sonuçta elde edilen denklem:



Şekil 11.38 Örnek 11.7'nin soyma grafiği

$$C_p = 9.59e^{-1.06 \cdot t} + 7.05e^{-0.0509 \cdot t} \quad (11.180)$$

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0.693}{0.0509} = 13.9 \text{ saat}$$

olarak bulunur. Buradan diğer farmakokinetik parametrelerin bulunmasına geçilirse,

$$MRT_{IV} = \frac{1}{0.0509} + \frac{1}{1.06} = 20.9 \text{ saat.}$$

$$C_p^0 = 9.59 + 7.05 = 16.4 \text{ } \mu\text{g/mL}$$

$$V_p = \frac{75 \cdot 1000}{16.4} = 4560 \text{ mL}$$

$$k_{21} = \frac{9.59 \cdot 0.0509 + 7.05 \cdot 1.06}{16.4} = 0.451 \text{ saat}^{-1}$$

$$k_{el} = \frac{1.06 \cdot 0.0509}{0.451} = 0.111 \text{ saat}^{-1}$$

$$k_{12} = 1.06 + 0.0509 - 0.451 - 0.111 = 0.488 \text{ saat}^{-1}$$

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{9.59}{1.06} + \frac{7.05}{0.0509} = 148 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

$$V_{darea} = \frac{1 \cdot 75 \cdot 1000}{0.0509 \cdot 148} = 10100 \text{ mL}$$

$$V_{dss} = \left[\frac{1.06 + 0.0509 - 0.111}{0.451} \right] \cdot 4560 = 9510 \text{ mL}$$

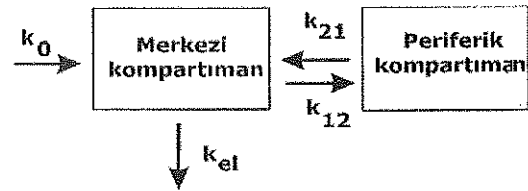
$$V_{dext} = \frac{75 \cdot 1000}{7.05} = 10800 \text{ mL}$$

$$Cl = 0.0509 \cdot 10100 = 510 \text{ mL/saat}$$

Elde edilir. Böylece farmakokinetik parametreler bulunmuş olur.

2) İV infüzyonla veriliş

Bu veriliş şeklinde ilaç, intravenöz infüzyon ile belli bir süre boyunca vücuda damar içi olarak verilir. Veriliş hızı değişmez (k_0). Bu sistemi belirleyen kompartıman modeli Şekil 11.39'da görülmektedir.



Şekil 11.39 İV infüzyon kompartıman modeli

İnfüzyon boyunca ve kesildikten sonra oluşan plazma profili de Şekil 11.40'da verilmiştir.

Bu verilişte, üç aşama vardır:

- 1- İnfüzyon süreci
- 2- İnfüzyon sonrası dağılıma ve uzaklaşma
- 3- İnfüzyon sonrası uzaklaşma

İnfüzyon T süreyle verilmiştir. (T, C_T) noktasından geçen düşey çizgi uzak bölge ile yakın bölgeyi birbirinden ayırmaktadır. Doğal olarak, T, deneysel olarak kesin bilinmemektedir. Diğer taraftan, verilme hızı k_0 'dır (mg/saat veya $\mu\text{g}/\text{dak.}$) ve değişmediği için sıfırıncı mertebeden kinetik ile tanımlanmaktadır.

İlacın verilen dozu D,

$$D = k_0 \cdot T \quad (11.181)$$

olmaktadır. T'nin birimi dakika veya saat olabilir, ancak uygun birim kullanılmalıdır.

İnfüzyon boyunca (yani yakın bölgede) üç kinetik olay aynı anda oluşmaktadır:

- a- Uzaklaşma
- b- Dağılım
- c- İnfüzyon ile ilaç girişi

Sistem, İV enjeksiyonun temelde benzeri olmakla beraber, ilaç girişi ani değil, bir süreç (T) içinde olmaktadır.

İnfüzyon sürecinde plazmadaki ilaç derişiminin değişimi şu diferansiyel denklemlerle tanımlanır:

$$\text{Değişim hızı} = \frac{dC_p}{dt} = k_0 - \alpha C_p - \beta C_p \quad (11.182)$$

Bu denklemin 0'dan T'ye integrali alınır, aşağıdaki denklemler elde edilir¹⁰:

$$C_p = C_\infty [1 - A_{\text{inf}} e^{-\alpha t} - B_{\text{inf}} e^{-\beta t}] \quad (11.183)$$

Burada,

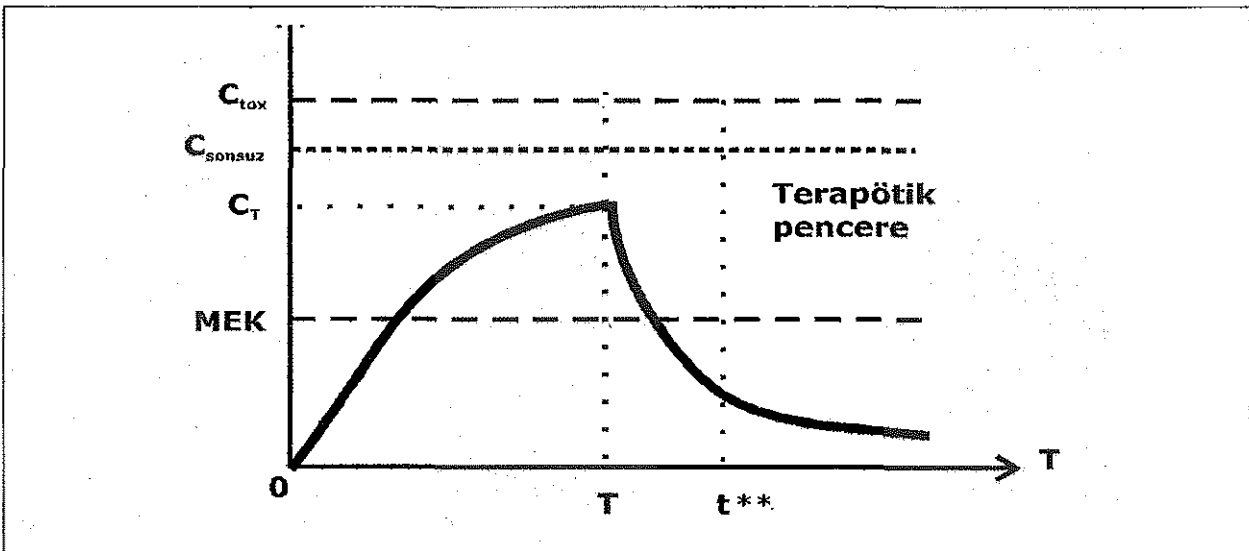
$$C_\infty = \frac{k_0}{Cl} = \frac{k_0}{k_{el} V_p} \quad (11.184)$$

$$A_{\text{inf}} = \frac{k_{el} - \beta}{\alpha - \beta} \quad (11.185)$$

$$B_{\text{inf}} = \frac{\alpha - k_{el}}{\alpha - \beta} \quad (11.186)$$

olmaktadır.

C_∞ , eğer infüzyon kesilmeyip sonsuza kadar devam edilseydi, ulaşılabilecek asimptotik derişimi göstermektedir. Pratikte buna ulaşılması söz konusu değilse de, sistemin yönelimini göstermesi açısından önemlidir. 11.184 denkleminin irdelenmesi bu değerlerin nelere bağlı olduğunu açıkça göstermektedir. Cl, k_{el} ve V_p , her etkin maddeye özgün değerlerdir ve değişmezler. Ancak k_0 , değişmesi hekimin elinde olan bir parametredir. Bu değer, gereksinimlere göre artırılıp azaltılabilir. Bu durumda C_∞ yukarı ve aşağı oynatılabilir. C_∞ ile paralel olarak kan düzeyi de yukarı aşağı oynayacaktır. Hekim, arzu ettiği tedavi kan düzeyine göre bu değeri değiştirecektir. Dikkat edilirse tedavi, tek noktalı bir değer değildir. Terapötik pencere içinde yapılan bir uygulamadır (yani alansal bir uygulamadır). Bu da C_∞ 'un, ulaşılmasına gerek olmayan, fakat önemli bir parametre olduğunu gösterir.

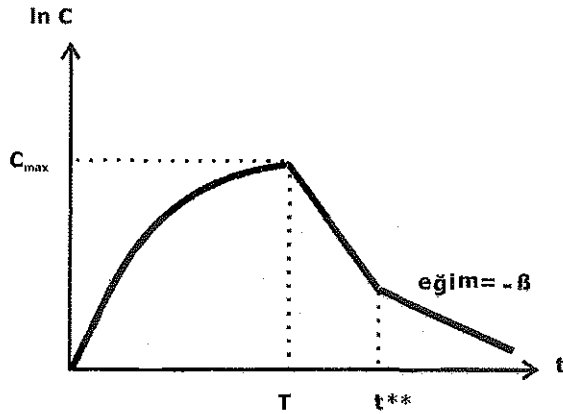


Şekil 11.40 İki kompartımanlı modele uyan ilacın İ.V. infüzyon ile verildiği zaman oluşan plazma profili

Farmakokinetik parametreler

Farmakokinetik parametrelerin bulunması için önce plazma verileri yarı-logaritmik grafiğe geçirilirler (Şekil 11.41 gibi).

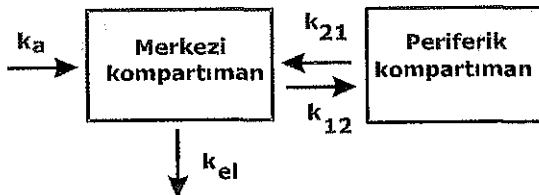
Daha sonra, uzak bölgedeki veriler iki üslü olarak soyulur. Bundan sonra yapılacak matematik işlemler oldukça uzun olup, bu kitabın kapsamı dışında kalmaktadır. Ek bilgi isteyen okuyucunun, kaynak 10'a başvurması önerilir.



Şekil 11.41 İV infüzyon verilişi yarı-logaritmik grafik

3) Oral veriliş

İlaçların büyük çoğunluğu oral yoldan, tablet, kapsül, şurup, vb olarak kullanılmaktadır. İki kompartımanlı modele uyan bir etkin maddenin kompartıman modeli Şekil 11.42'de görülmektedir.



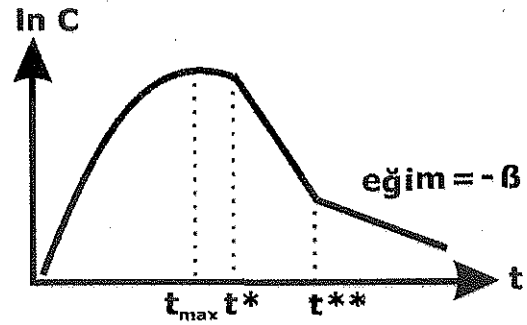
Şekil 11.42 İki kompartımanlı model oral veriliş

Bu modele uyan bir etkin madde önce emilim, sonra da dağılım ve uzaklaşmaya uğrar. Yani, üç kinetik olay, aynı anda oluşmaktadır. Bu husus plazma profiline aksedecektir. Ancak profilde bu olaylar her zaman belirgin olarak görülmeyebilir. Yarı-logaritmik grafikler bu açıdan daha yardımcıdır. Şekil 11.43'de oral verilmiş bir etkin maddenin plazma profili yarı-logaritmik olarak gösterilmiştir.

Oral verilişte de, iki kompartımanlı modelle ilgili temel kavramlar geçerlidir. Onlara ek olarak emilim olayı devreye girmektedir. Tek kompartımanlı modelden farklı olarak plazma profili üç aşamadan oluşur:

Yakın bölgede her üç kinetik de vardır (k_a , α ve β). Ara bölgede dağılım (α aşaması) ve uzaklaşma vardır. Uzak bölgede ise, sadece uzaklaşma (β aşaması) söz konusudur. Bunun matematik anlamı, plazma profilini tanımlayan denklem üç üslü olacaktır. Aşağıdaki denklem bunu göstermektedir:

$$C_p = B_1 e^{-\alpha t} + B_2 e^{-\beta t} + B_3 e^{-k_a t} \quad (11.187)$$



Şekil 11.43 Oral veriliş iki kompartımanlı model plazma profili

Bu denklemdeki yeni terim k_a 'dır ve emilim hız değişimini göstermektedir. Denklem katsayıları sistemi belirleyen mikrohız değişmezlerinin karmaşık birer fonksiyonudurlar. Bunlar açık olarak yazılırsa,

$$B_1 = \frac{FF^* D k_a}{V_p} \left[\frac{k_{21} - \alpha}{(k_a - \alpha)(\beta - \alpha)} \right] \quad (11.188)$$

$$B_2 = \frac{FF^* D k_a}{V_p} \left[\frac{k_{21} - \beta}{(k_a - \beta)(\alpha - \beta)} \right] \quad (11.189)$$

$$B_3 = \frac{FF^* D k_a}{V_p} \left[\frac{k_{21} - k_a}{(\alpha - k_a)(\beta - k_a)} \right] \quad (11.190)$$

oldukları görünür.

Farmakokinetik parametreler

Farmakokinetik parametrelerin bulunması için önce plazma verileri yarı-logaritmik grafiğe geçirilirler (Şekil

11. 43 gibi). Daha sonra, uzak bölgedeki veriler iki üslü olarak soyulur.

Bundan sonra yapılacak matematik işlemler oldukça uzun olup, bu kitabın kapsamı dışında kalmaktadır. Ek bilgi isteyen okuyucunun, Kaynak 10'a başvurması önerilir.

C) Çok Kompartımanlı Model

Birçok etkin madde, ikiden fazla kompartıman modeline uymaktadır. Bunlar arasında, digoksin, diazepam, C vitamini ve K vitamini gibi çok kullanılanlar vardır. Bu etkin maddelerin farmakokinetiği çalışılıp, literatürde yayınlanmıştır. Doğal olarak, daha karmaşık matematik denklemler sözkonusudur.

Birçok ilaç formülasyonu, hemen salım sağlayan dozaj şeklinde değil, fakat yavaş salın tarzıdadır. Bunların birçok türü olmakla beraber, genellikle "Denetimli Salım/ Controlled Release" dediğimiz şekilleri farmakokinetik açıdan önemlidir. Bu etkin maddeler farmakokinetik parametrelerinden ($t_{1/2}$, V_d , k_a , v.b.) hareket ederek değişmeyen kan seviyesi oluşturmayı hedeflerler. Mide-barsak kanalında belli bir kinetikle etkin maddeyi salınan bir ilaç, kan profilinde ilave bir üssel terim oluşturur veya sıfırıncı mertebeden salım yapıyorsa, İV infüzyon gibi davranır. Bütün bu gibi hallerde kan seviyelerini farmakokinetik açıdan değerlendirmek olasıdır.

Sorular

- 1- Farmakokinetiği tanımlayınız.
- 2- Bir ilacın plazma profilinin çıkarılmış olması farmakokinetik yapma mıdır? Neden?
- 3- Biyolojik yarıömrün anlamı nedir?
- 4- Sanal dağılım hacmini tanımlayın? Niçin "sanal" kavramı kullanılmıştır?
- 5- Ortalama yaşam süresi (MRT) nedir?
- 6- Sistemik klirensle oral klirens arasında ne fark vardır?
- 7- Deneysel C_{max} ile kestirim C_{max} arasında ne fark vardır? Hangisi daha güvenilirdir?
- 8- Bir etkin maddenin nonlinear davranması ne demektir?

9- "Veriliş yoluna bağlı" farmakokinetik parametre ne demektir?

10- Farmakokinetikte modelleme ne demektir?

11- Modellemede periferik kompartıman anatomik olarak ne olmaktadır?

12- Nonlineer davranış gösterip, çift kompartımanlı modele uyan İV veriliş plazma profilini normal ve yarı-logaritmik olarak çiniz.

13- Atılım hızı ile, atılım hız değişmezi arasında ne fark vardır?

14- Tek kompartımanlı modele uyan ve İ.V. verilmiş bir etkin maddenin plazma profili, beş yarı ömürde ne kadar düşer?

15- Farmakokinetikte çoklu dozlamamanın önemini anlatınız.

16- Farmakokinetik açıdan, tek dozlama ile, çok dozlama eşitlikleri arasında ne fark vardır?

17- Bağlı zaman denklemlerinin avantajı var mıdır? Nedir?

18- İV infüzyonla ilaç verilişinde, farmakokinetik açıdan temel husus nedir?

19- İV infüzyonla ilaç verilişinde, asimptota ulaşmak gerekli midir? Niçin?

20- Oral yolla ilaç verilişinde, farmakokinetik açıdan temel husus nedir?

21- Oral yolla ilaç verilişinde, plazma profilinde, yakın bölge-uzak bölge ayırımı kesin bilinmekte midir? Niçin?

22- Denetimli salım preparatlarının tanımını yapınız.

23- Bir ilaç 250 mg dozda bir deneğe verilmiş ve aşağıdaki plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bu ilaç ve verilise ait farmakokinetik parametreleri bulunuz.

t(saatt)	C(μ g/mL)
1	6.46
2	5.85
3	5.29
4	4.79
6	3.92
8	3.21
10	2.63
12	2.15
24	0.65

- 24- Bir ilaç, deneklere verilmiş ve aşağıdaki etkin madde plazma düzeyleri elde edilmiştir. Doz, 500 mg olup, biyoyararlanım % 80'dir. Bu etkin madde ve verilise ait farmakokinetik parametreleri bulunuz.

t(saatt)	C($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.25	9.8
0.5	17.2
0.75	22.8
1	26.8
1.5	31.9
2	34.2
3	34.6
4	32.6
6	27.3
8	22.4
12	15.1
24	4.5
36	1.4

- 25- Bir etkin madde 1000 mg dozda İV infüzyonla bir hastaya altı saatlik süreyle verilmiş ve aşağıdaki plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bu ilaç ve verilise ait farmakokinetik parametreleri bulunuz.

t(saatt)	C($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.5	0.78
1	1.47
2	2.62
3	3.52
4	4.21
5	4.76
6	5.18
7	3.28
8	2.56
10	1.55
12	0.94

- 26- Bir etkin madde, bir kapsül formülasyonu ile, oral yoldan 500 mg dozda verilerek plazma düzeyleri saptanmış ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir. İlacın bir biyoyararlanım sorunu yoktur. İlgili farmakokinetik parametreleri bulunuz.

t(saatt)	C($\mu\text{g/mL}$)
0.25	2.66
0.5	4.55
0.75	5.89
1	6.82
2	8.28
3	8.24
4	7.81
6	6.78
8	5.84
12	4.33
24	1.76
36	0.71

- 27- Bir etkin madde, kapsül şeklinde, oral yoldan 500 mg dozda verilerek plazma düzeyleri saptanmış ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir. İlacın biyoyararlanımı % 50'dir. Bu verilise ilgili farmakokinetik parametreleri bulunuz.

t(saatt)	C($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.25	17.2
0.5	26.8
0.75	31.9
1	34.2
1.5	34.6
2	32.6
3	27.3
4	22.4
6	15.1
8	10.1
12	4.54
16	2.04

- 28- Bir tablet, oral yoldan 10 mg dozda etkin maddeyle verilerek plazma düzeyleri saptanmış ve aşağıdaki veriler elde edilmiştir. İlacın biyoyararlanımı % 50'dir. Farmakokinetik parametrelerini bulunuz.

<i>t</i> (saat)	<i>C</i> ($\mu\text{g/mL}$)
0.5	0
0.75	0.33
1	0.52
2	0.76
3	0.76
4	0.74
6	0.68
8	0.63
12	0.54
24	0.33
36	0.21

- 29- Yeni sentezi yapılan bir etkin madde, tablet şeklinde deneklere verilmiş ve aşağıdaki plazma düzeyleri elde edilmiştir. Tabletteki doz 1 g olup, biyoyararlanım sorunu yoktur. Etkin maddenin V_d 'si 40 L'dir. Bu etkin madde ve verilışe ait farmakokinetik parametreleri bulunuz.

<i>t</i> (saat)	<i>C</i> ($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.9	7.6
1	11.2
1.25	16.3
1.5	18.3
2	18.3
3	14.4
4	10.7
5	7.9
6	5.9
8	3.2
10	1.8
12	0.97

- 30- Farmakokinetiği araştırılan bir etkin madde, tablet olarak oral yoldan 16 deneye verilmiş ve aşağıdaki ortalama plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bu etkin maddenin farmakokinetik parametrelerini bulunuz. Doz, 300 mg olup, tabletin oral biyoyararlanımı % 75'tir.

<i>t</i> (saat)	<i>C</i> ($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.25	8.6
0.5	13.2
0.75	15.6
1	16.5
1.5	16.4
2	15.1
3	12.1
4	9.5
6	5.7
8	3.5
10	2.1
12	1.3
16	0.5
24	0.06

- 31- Oral bir preparatın yapılan farmakokinetik çalışmasında aşağıdaki plazma derişimleri elde edilmiştir. Kullanılan doz, 1000 mg'dır. Bu verilışe ait farmakokinetik parametreleri bulunuz. İlacın biyoyararlanımı hakkında bir bilgi yoktur.

<i>t</i> (saat)	<i>C</i> ($\mu\text{g/mL}$)
0	0
0.25	21.4
0.5	37.9
0.75	50.5
1	60.3
1.5	73.3
2	80.6
4	86.9
8	78.6
12	69.8
16	61.9
24	48.7
36	34.0
48	23.7
72	11.5
96	5.61

- 32- Wagner, 250 mg tetrasiklini 12 deneğe ağız yoluyla vermiş ve aşağıdaki ortalama kan seviyelerini elde etmiştir¹⁷. Bu verileri soyarak tetrasiklinin farmakokinetik parametrelerini bulunuz. Gerekirse, gecikme süresini hesaplayınız. Tetrasiklinin % 100 emildiğini kabul ediniz.

<i>t(saatt)</i>	<i>C(µg/mL)</i>
1	0.7
2	1.2
3	1.4
4	1.4
6	1.1
8	0.8
10	0.6
12	0.5
16	0.3

- 33- Kaumeier ve arkadaşları¹⁸ 500 mg potasyum ampisilini bir dozaj şekli halinde deneklere ağız yoluyla vererek, plazma derişimlerini saptamışlardır. 5 no.lu deneğin verileri aşağıda verilmiştir. Bu verilerden hareketle, ampisilinin bu verilışine ait farmakokinetik parametrelerini bulunuz. İlaç ağız yoluyla alındığında, % 95'i emilmektedir.

<i>t(saatt)</i>	<i>C(µg/mL)</i>
0.5	0.15
1	1.40
1.5	1.90
2	1.85
2.5	2.00
3	1.95
4	1.40
5	0.65
6	0.25

- 34- İki kompartımanlı modele uyan bir etkin madde bir dozaj şekli içinde oral yoldan verilerek aşağıdaki plazma verileri elde edilmiştir. Bu etkin madde ve verilışe ait farmakokinetik parametreleri bulunuz.

<i>t(saatt)</i>	<i>C(ng/mL)</i>
0	0
0.1	1.47
0.25	2.82
0.5	4.02
0.75	4.63
1	4.93
1.5	5.02
2	4.77
2.5	4.38
3	3.98
4	3.2
5	2.55
6	2.03
7	1.28
12	0.509
24	0.321

- 35- Kaplan ve ark.¹⁹ 10 mg diazepamı İV olarak deneklere vermişlerdir. İkinci deneğin plazma verileri aşağıya çıkarılmıştır. Verileri soyarak bu profili tanımlayan çöküslü denklemi bulunuz. Birinci nokta (1. dakika) büyük olasılıkla aşırı sapan bir noktadır. Onu hesaplarınıza almayınız.

t(saat)	C(ng/mL)
1 dak.	574
2.5 dak.	298
5 dak.	286
10 dak.	262
20 dak.	204
30 dak.	180
45 dak.	151
1 saat	135
1.5	112
2	93
3	74
5	67
6	53
8	49
12	41
24	30
30	26
48	18

- 8- Niazi S, Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Appleton Century-Crofts, New York, 1979.
- 9- Gabrielsson J, Weiner D, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis. Concepts and Applications, 3. Baskı, Apotekarsocieteten, Stockholm, 2000.
- 10- Wagner JG, Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub., Hamilton, s.83-84, 1979.
- 11- Yiğit A, Fako İlaçları A.Ş., İstanbul, 2004.
- 12- Jack DB, Handbook of Clinical Pharmacokinetic Data, MacMillan Pub. Ltd., Hants, 1994.
- 13- Ritschel WA, Handbook of Basic Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub. Inc., Hamilton, 1986.
- 14- Ağabeyoğlu İ, Doğanay T, Çelebi N, Acartürk F, Ocak F, Ocak ÖH, Değim T, Değim Z, Takka S, Türkyılmaz A, Teksin ZŞ, Coşkun Ö, Uslu A, Yetkin G, Parlatan Z, Şenköylü A, İmren SG, Sever S, Farmasötik Teknoloji Laboratuar Elkitabı, 3.Baskı, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Ankara, 1999.
- 15- Shargel L, Yu ABC, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 3. Baskı, Appleton & Lange, Norwalk, 1993.
- 16- Robinson JR, Ağabeyoğlu İ, Kişisel görüşme, Veldhoven, Hollanda, 1987.
- 17- Wagner JG "Tetracyclin", Clin. Pharmacol. Ther., 8, 20, 1967.
- 18- Kaumeier S, Kisslinger E, Neidd A, "Pharmacokinetics of potassium ampicillin", Arzneim. Forsch., 30, 1019-1021, 1980.
- 19- Kaplan SA, Jack ML, Alexander K, Weinfeld RE, "Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administration", J. Pharm. Sci., 62, 1789-1796, 1973.

Kaynaklar

- 1- Dost FH, Der Blutspiegel: Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Krieslaufflüssigkeit, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1953.
- 2- Dost FH, Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1968.
- 3- Michaelis L, Menten ML, "Die Kinetik der Invertinwirkung", Biochem.Z., 49, 333-369, 1913.
- 4- Widmark E, Tandberg J, "Über die Bedingungen für die Akkumulation Indifferenter Narkotika, Theoretische Berechnungen", Biochem.Z., 147, 358-369, 1924.
- 5- Teorell T, "Kinetics of distibution of substances administered to the body I. The extravascular modes of administration", Arch. Intern.Pharmacodyn., 57, 205-225, 1937.
- 6- Teorell T, "Kinetics of distibution of substances administered to the body II. The intravascular modes of administration", Arch. Intern. Pharmacodyn., 57, 226-240, 1937.
- 7- Gibaldi M, Perrier D, Pharmacokinetics, 2. Baskı, Marcel Dekker, Inc., New York, s.322, 1982.