

# PRATİK İLAÇ BİLGİSİ

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU

M.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Haydarpaşa, İstanbul

## İLAÇ

Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları, alanın yararına değiştirmek veya incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde veya üründür. İlaçla tedavi iki şekilde olabilir:

**Radikal Tedavi:** Hastalık nedeninin ilaçlar tarafından tamamen ortadan kaldırılmasıdır.

**Palyatif = Semptomatik Tedavi:** İlaçlarla hastalığın nedenini ortadan kaldırmadan semptom ve belirtilerini tamamen düzeltmektir.

**İlaç etkisinin temel özellikleri:**

- Seçici (=selektif) olmalı,
- Etkisi geçici olmalı,
- Etkisi doza bağımlı olmalıdır.

**İlaçların Sınıflandırılması:** İlaçları sınıflandırırken yapısı, etki yeri veya kullanılışı kriter alınır. Buna göre ilaçlar:

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

## İLAÇLARIN ADI

- i. **Jenerik (=genel) Adı :** WHO tarafından standardize edilen, dünyada sağlık iletişimde kolaylık sağlayan, yanlışlıkları önlemeye yarayan adı (örn. Aspirin),
- ii. **Ticari (=müshazar) Adı :** Firmaların kendi ürünlerine verdikleri özel addır (örn. Ataspin, Dispril gibi)

- iii. **Kimyasal Adı:** Uluslararası Kimya birliğinin saptadığı kimyasal yapıyı tanımlayan addır (ör. Asetil salisilik asid)

## İLAÇLARIN KAYNAKLARI

**A. Doğal Kaynaklı İlaçlar:**

- Bitkisel (Alkalidler, glikozidler..vs)
- Hayvansal (Hormonlar, enzimler..vs)
- Mikroorganizmalar (Antibiyotikler)
- Madenler (Mineraller) (NaCl, KCl, Mg, Fe)

**B. Sentez Suretiyle Üretilenler**

- C. **DNA-Rekombinant teknolojisiyle (gen klonlanması) üretilenler** (Hormonlar, interlökinler, interferonlar, aşılar..vs)

## PRATİK İLAÇ BİLGİSİNDE TEMEL

### KAVRAMLAR:

- A. **Farmakokinetik:** Organizmanın ilaca ne yaptığı sorusuna cevap arar.  
İlaçların; Absorpsiyon (Emilim)  
Dağılım Metabolizma (Biyotransformasyon)  
Eliminasyon (Atılımını)'nunu vücudun ne şekilde etkilediğini inceler.
- B. **Farmakodinamik:** İlaçların biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile onların etki mekanizmalarını inceler. İlaçların organizmaya ne yaptığı sorusuyla ilgilenir.

## MEMBRANLARDAN GEÇİŞ

Absorpsiyon olayı, maddelerin bazı membranları geçmesiyle olur. İlaçlar membranlardan şu mekanizmalarla geçerler:

### Pasif (Basit) Diffüzyon:

Geçişin yön ve hızını saptayan faktör, hücre tabakasının ayırdığı iki ortam arasındaki ilaç konsantrasyonu farkıdır. Yani geçiş yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru olur. Enerji ve taşıyıcı gerekmez.

### Aktif Transport:

İlaç, düşük konsantrasyonda bulunduğu ortamdaki yüksek konsantrasyonda olduğu ortama doğru yani konsantrasyon gradiendine karşı taşınır.

Aktif transport için taşıyıcı gereklidir (benzer yapıdaki maddeler taşınma için yarışır), sayısı ve bağlama kapasitesi sınırlı olduğundan doyurulabilir bir süreçtir, doygunluktan sonra konsantrasyon ne kadar artarsa artsın geçiş hızı artmaz.

Enerji de gereklidir (ATP kullanılır). İskemi gibi enerji metabolizmasını bozan olaylar veya dinitrofenol veya florür gibi ATP oluşumunu bozan bazı maddeler bu olayı durdurabilir.

### Kolaylaştırılmış Diffüzyon:

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

### Pinositoz (endositoz/ekzositoz):

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

sitoplazmaya girer. Aynı olay hücre içinden dışına doğru olursa buna ekzositoz da denilir.

### Reseptör aracılı endositoz:

İnsülin gibi bazı peptid hormonlar, büyüme faktörleri veya iri cüsseli moleküller (LDL veya onunla birleşmiş siklosporin molekülü, antikorlar gibi); hücre membranı üzerinde özel çukurlara kümelenmiş kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak ve bu reseptörleriyle birlikte hücre içine girerler.

## YENİ İLAÇ GELİŞTİRİLMESİ:

İlaç geliştirilirken çeşitli aşamalardan geçer. Temel aşamalar:

- a. Sentez
- b. Klinik Öncesi İncelemeler (tarama testleri) (Faz 0) (Öngörülen etkinin araştırılması ve aynı zamanda maddenin terapötik indeksi, farmakokinetik özellikleri ve toksisitesinin araştırılması) Başlıca kültür ortamı (tüpte), izole edilmiş organlar üzerinde çalışmalar ve deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardır.

### c. Klinik Denemeler

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

**Faz 2:** Yaklaşık 200 (kısıtlı sayıda) ilacı hedefi olan hastalığı bulunan hastada yapılır. İlacın optimal dozu, terapötik doz aralığı, terapötik etkinin derecesi ve yan tesir profili saptanır.

**Faz 3:** Çok sayıda hastada ve çok merkezde yapılan, genellikle ilacın terapötik etkisini plasebo ile karşılaştırarak değerlendirmek ve yarar/risk oranını saptamak amacıyla yapılır.

#### d. Ruhsatlandırma

#### e. Pazarlama Sonrası Denemeler

**Faz 4 :** Ruhsatlandırılmış ilacın yüksek doz, yeni endikasyon, yeni yaş grubu (yaşlı, çocuk..), yeni veriliş yolu, yeni yan etkileri gibi amaçları hedefleyen çalışmalardır.

Bir ilacın sentezinden ruhsatlandırılmasına kadar genellikle 6- 10 yıl süre ve ortalama 500 milyon dolarlık bir masraf gerekmektedir.

### **İLAÇ EŞDEĞERLİLİĞİ**

#### **Farmasötik Eşdeğerlilik:**

İki farklı müstahzarın, aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı molar miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller (tablet, kapsül, ampül..) içinde içermesidir.

#### **Terapötik Eşdeğerlilik:**

Bir müstahzarın, etkililiği ve güvenliği daha önceden saptanmış başka bir müstahzarla aynı etkin maddeyi içermesi ve aynı etkililik ile güvenliliği klinik olarak göstermesi halidir. Pratik önemi yoktur, saptanması zordur, gösterge olarak genellikle **biyo-eşdeğerlik** esas alınır.

#### **Biyoeşdeğerlilik:**

Farmasötik eşdeğer iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmişinden sonra **biyoyararlanımlarının**

(absorpsiyon hız ve derecesi) ve böylece terapötik etkilerinin hem etkililik hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmasıdır.

**Biyoyararlanım:** i.v. dışı yoldan (i.m. , oral.vs) verilen bir ilacın sistemik dolaşıma geçme hız ve derecesidir.

### **BIYOYARARLANIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:**

#### **İlaç molekülünün fizikokimyasal özellikleri:**

**Molekül büyüklüğü:** Büyük molekülü ilaçların absorpsiyon hızı genellikle küçük molekülü olanlardan daha yavaştır. Ancak bazen ufak molekülü ilaçlar, yapımları sırasında etki sürelerini uzatmak için inert maddelerle birleştirilerek absorpsiyonları yavaşlatılır.

**Yağda çözünürlük (Lipofilik):** İlacın hücre membranının lipid ortamda çözünme eğiliminin ölçüsü: (Lipid / Su) partiyon katsayısıdır. Bu katsayı ne kadar büyükse hücre membranından absorpsiyon hızı o kadar fazladır.

Bu olay ortamın pH'ına bağlı olarak değişebilir.

İlaçların sulu ortamdaki non-iyonize (iyonize- olmamış) fraksiyonları lipofiliktir.

Asidik ilaçlar asidik ortamda, bazik ilaçlar bazik ortamda non-iyonize haldedirler, yani absorpsiyonları daha fazladır.

#### **İlacın farmasötik şeklinin fiziksel özellikleri:**

Solüsyon halindeki ilacın absorpsiyonu, süspansiyon veya emülsiyonlardan daha hızlıdır.

Tablet, draje gibi katı farmasötik şekildeki ilaçların absorpsiyonundan önce bunların ilk olarak parçalanması (disintegresyan) ve daha sonra da bu parçaların mide- barsak sıvılarında çözünmesi (disso-lüsyon) gereklidir.

Son zamanlarda, hız-kontrollü farmasötik şekiller içindeki sabit hızla salınan ilaçlar piyasalanmıştır.

#### Veriliş Yeri ile ilgili Biyolojik Faktörler:

##### Doku perfüzyonu:

Şok,  
hipotansiyon,  
konjestif kalp yetmezliği,  
miksödem ve arter tıkanıklığı gibi durumlarda doku kan akımının azalması ilaçların absorpsiyon hızlarını azaltır.

Bazen bu duruma ilaçların kendileri neden olur.

##### Absorbe eden yüzeyin genişliği ve geçirgenliği:

İlaç ne kadar geniş yüzeye uygulanmış ve bu yüzey ne kadar geçirgen ise absorpsiyon hızı o kadar fazla olur.

Cilt mukozalara göre daha az geçirendir. İnce barsak mukozası, ağız mukozası, mide ve rektum ilaca daha geniş yüzey sunar ve oralardan absorpsiyon genellikle daha hızlıdır.

#### İLAÇLARIN ETKİSİNİ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER:

Tür; Bazı ilaçlar farklı türlerde farklı etkiler gösterebilir.

Yaş; bebeklere verilen doz ile yetişkine verilen doz farklı olmalıdır.

Vücut ağırlığı; ilaç dozları 70 kg ağırlığında kişiler için hesaplanmıştır.

Hastalık hali; vücutta bazı hastalıkların olması örneğin karaciğer, böbrek rahatsızlıkları ilaçların etkisini değiştirir.

Cins; Bazı ilaçların etkileri cinsiyete göre farklı olur. İlaçların veriliş yolları;

Emilimin azalması; Şok olayları gibi doku kanlanmasının azaldığı durumlarda ilaçların emilimleri yavaşlar.

Tolerans; Bazı ilaçlar bir süre kullanıldıktan sonra başta gösterdiği etki azalır.

Biyolojik değişkenlik; İlaçlar görünüşleri aynı olan insanlarda farklılık gösterebilir.

Karşılıklı ilaç etkileşimleri; Bazı ilaçlar yan yana alınırsa, ilacın beklenen etkisinde azalma veya artma olabilir.

#### İLAÇLARIN UYGULAMA YERLERİ VE YOLLARI

##### Lokal etki için ilaç uygulama yolları:

Cilt üzerine=epidermal=perkütan

Cilt içine=intrakütan

Göze=konjonktiva üzerine

Burun içine=İntranazal

Ağız içine=bukkal

Epidural

Intratekal

Intravajinal

Intraplevral

Intrauterin

İntraartiküler

İntrarektal

İntrakardiyak

Konjonktiva üzerine : Steril solüsyon, süspansiyon veya pomatların göz veya göz kapağına uygulanmasıdır.

**İntravajinal Uygulanma:** Vajina mukozası absorpsiyona ciltten daha elverişlidir.

**İntraplevral uygulama:** Plevraya iltihaplı hallerde uygulanır.

**İntraperitoneal uygulama:** Karın boşluğuna iltihap durumlarında kullanılır.

**İntratekal uygulama:** Bunun için subaraknoid aralığa genellikle 3. – 4. lomber vertebralar arasındaki aralıktan iğne ile girilerek ilaç verilir veya beyin omurilik sıvısı alınır (= lomber ponksiyon)

**Epidural:** Daha çok anestezi ilaçlarının uygulanmasında kullanılan bir yoldur. Epidural anestezi vücudun belirli bir bölgesindeki ağrı iletimini durduran bölgesel ya da lokal bir anestezi çeşididir. Sezaryen gibi bel seviyesi altında yapılan pek çok ana cerrahi girişim epidural anestezi altında yapılabilir. Epidural anestezi normal doğumda da uygulanır. Amaç sadece ağrıyı gidermektir.

**Rektum ve kolon içine uygulama:** Supozituar, enema, lavman veya merhemlerin hemoroid ve kolon hastalıklarında kullanılmasıdır.

**İntraartiküler uygulama:** Eklem iltihaplarında kortikosteroid ve antibakteriyel ilaçların uygulanmasıdır.

**Sistemik etki için ilaç uygulama yolları:**

1. Enteral:

Oral=ağızdan=peros

Sublingual

Rektal

2. Parenteral:

İntravenöz

Subkutan

İntramusküler

İntraarteriyel

Kemik iliği içine

3. Transdermal

4. İnhalasyon

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

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

**Oral (=ağızdan=peros) Veriliş:**

En doğal ve en sık kullanılan yoldur.

Pratik, ekonomik, elverişli, güvenilirdir.

Kendi başına tedavi için uygundur.

Bu yolun en önemli absorpsiyon yeri ince barsaklardır.

Kalın barsaklardan emilim derecesi önemsizdir.

**Oral yoldan alınan ilaç**

Enterik kaplı

Tablet, kapsül

Damla, solüsyon

Matriks tablet

Geç salınımlı kaplı tablet olabilir. Alınan form ilacın nerede ve ne zaman çözüneceği bilgisini de içerir.

Oral uygulamanın en önemli sakıncaları: Karaciğerden geçerken bazen önemli ölçüde yıkılmaları, tamamen emilememeleri, sindirim enzimleri veya mide asidlerinde yıkılmaları, besinlerle emilimlerinin azalması, bilinci açık olmayan hastalara verilememeleridir.

Oral uygulamada farmasötik şekillerin absorpsiyon oranları :

çözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül  
> tablet

#### Sublingual Veriliş:

Ağız mukozası kan ve lenf damarlarından zengindir. Hızlı etki elde etmek için kullanılır. Emilim yüzeyi küçüktür ve devamlı salya akışından dolayı ilaç ortamdan uzaklaşır.

Sadece

küçük miktarlarda etki gösteren,  
etki gücü fazla olan,  
yağda çözünen ilaçlar bu yolla kullanılır.

İlaç buradan emilirken karaciğerden geçmediğinden presistemik eliminasyondan korunmuştur.

Bu yoldan kullanılan bazı ilaçlar : Organik nitratlar (izosorbit dinitrat), İzoprenalin, Buprenorfin, Nifedipin, Bazı ergot alkaloidleri, Steroid yapıli seks hormonları (metil testosteron), Piroksikam.

#### Rektal Veriliş:

Absorpsiyon için ince barsaktan daha az elverişlidir. Emilim yüzeyi yaklaşık 0.05 m<sup>2</sup>' dir. Süppozituar gibi katı form ilaçlar, rektumda su miktarının az olması nedeniyle dissolüsyonları zordur. Ancak buna karşılık; rektumun alt kısımlarını kanlandıran alt ve orta hemoroidal venler, doğrudan vena cava inferiora açıldıklarından karaciğere uğramazlar ve ilk geçiş etkiden korunurlar.

#### 2.Parenteral Veriş:

Intravenöz injeksiyon ve infüzyon, damar veya doku içine steril injektör ile yapılır. Parenteral uygulama

nan ilaçların biyoyararlanımları genellikle tamdır (%100'dür). Parenteral ilaç preparatlarının steril, vücut pH'ına eşit (7.4) veya buna yakın, tercihen izotonik ve ajirojen olmaları gerekir. İ.m ve s.c. uygulamada absorpsiyon hızını kısıtlayan faktör, ilaç uygulanan bölgenin doku perfüzyonudur (kanlanması).

Parenteral ilaç şu şekillerde uygulanır :

- İntravenöz injeksiyon ve infüzyon,
- Ciltaltına (subkutan) injeksiyon, İntramusküler injeksiyon,
- İntraarteryel injeksiyon (anjiyografi gibi görüntüleme amacıyla)
- Kemik iliği içine injeksiyon (bebeklerde venler küçük olduğundan, yetişkinlerde venler büzüldüğünde yada kalın yağ tabakasına gömülmüş ise)

Bazı ilaçları parenteral vermeyi tercih ediyoruz. İlaçların kan ve doku proteinlerine bağlanmaları vücutta dağılımlarını, biyolojik membranlardan geçmelerini, farmakolojik etki şiddetini ve eliminasyon hızlarını belirleyebilir. Özellikle plazma proteinlerine bağlanma ilacın dağılımını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Çünkü bağlı ilaç farmakolojik olarak aktif değildir, sadece ilacın plazmada serbest olan kısmı etki gösterebilir.

#### 3.Transdermal Veriş (TTS):

Bu yolla kullanılan bazı ilaçlar şunlardır:

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

4. **İnhalasyon suretiyle Veriş:** Gazlar veya buhar halindeki lipofilik ilaçlar (azot protoksit, halotan, izofluran, enfluran gibi uçucu sıvı genel anestezipler) bu yolla verilirler. Bunların lipid/ su partisyon katsayıları genellikle büyük ve molekülleride nispeten küçüktür. Akciğerlerin emilim yüzeyi çok büyüktür (alveoller yaklaşık 200 m<sup>2</sup>, kapiller çeperleri 90 m<sup>2</sup>'yi bulur).

### İLAÇLARIN DAĞILIMI

İlaçların kapillerlerden önce hücreler arası sıvıya, daha sonra da dokuların veya organların içine yayılmasına dağılım denir. Genellikle pasif difüzyon ile olur. Hücreler arası sıvıya geçiş, organın veya yapının içinden geçen kan akımının hızına göre değişen hızda olur (Örn: kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer gibi fazla kanlanan organlara geçiş hızla, yağ, cilt, kemikler ve iskelet kası gibi az kanlananlara geçiş yavaş olur).

**Proteinlerin konsantrasyon değişikliklerine neden olabilen bazı fizyopatolojik durumlar**

Plazma protein miktarını değiştirebilen durumlar ilaçların bağlanma miktarlarını yani plazmadaki serbest ilaç oranlarını azaltabilir veya arttırabilirler.

**Albumin Azalma Artış:** Yaş (yeni doğan, yaşlılık), hipotiroidizm, yanıklar, nörolojik hastalıklar, siroz, cerrahi girişim, gebelik, böbrek yetmezliği

**Lipoproteinler Azalma Artış:** Hipertiroidizm, hipotiroidizm, alkolizm

**Dağılım hızı:** İlaç veya doku ile ilgili dört faktöre bağlıdır.

1. **Difüzyon hızı:** Yağda çözünen küçük molekülü ilaçların difüzyon hızı fazladır.
2. **Doku perfüzyon hızı :** Dokudan geçen kan akım hızı arttıkça ilacın dokuya geçişi hızlanır. Fazla kanlanan dokuya ilaç geçişi daha hızlı olacaktır.
3. **İlacın doku bileşenlerine ilgisi :** Dokunun kandan ilaç çekme kapasitesidir.
4. **Plazma proteinlerine bağlanma :** Bağlanma arttıkça geçiş hızı azalır.

**İlaçların santral sinir sistemine geçişi:**

Beyin, ilaç etkisine karşı kendini koruyacak bir yapıya sahiptir. Buna kan- beyin engeli denir. SSS'ni etkileyen ilaçlar kural olarak yağda çözünen bileşiklerdir. Beyin dokusunun infeksiyonu (ensefalit, menenjit), beyne radyoterapi uygulanması, beyin arteri içine glukoz, mannitol ve üre gibi hipertonic solüsyonların injeksiyonu, yüksek konsantrasyonda alkol, sitotoksik ilaçlar gibi etkenler kan- beyin engelini gevşetirler ve kapillerlerin geçirgenliğini arttırırlar. Glukokortikoidler ise artmış geçirgenliğini azaltırlar.

**İlaçların beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişi:**

BOS, beyin içindeki boşlukları, omurilik kanalı ve subaraknoid aralığı doldurur.

Hacmi yaklaşık 150 ml'dir ve günde 3- 4 kere yenilenir. Kandaki her maddenin BOS'a geçmesini engelleyen özel bir yapı vardır. Buna BOS engeli denir. Bu yapı sadece yağda çözünürlüğü fazla olan küçük maddelerin geçişine izin verir.

**Redistribüsyon (yeniden dağılım):**

Yağda fazla çözünen maddeler (genel anestezipler, tiopental) alındıklarında, başlangıçta beyin, kalp,

böbrek gibi fazla kanlanan dokularda toplanırlar. Daha sonra daha az kanlanan yağ dokusu, kas dokusu gibi dokulara çekilip toplanırlar. Kandaki miktarları azaldığında bu dokulardan yeniden dağılırlar. Redistribüsyon bu ilaçların etki yerlerinden uzaklaşmasına ve etkinin sona ermesine neden olur.

#### Sekestrasyon:

İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılara sıkı şekilde bağlanmalarıdır. Bu durum onların dokular arasında eşitsiz dağılımına yol açar. İlaçların dokulara bağlanması, ilaç rezervuarı (deposu) görevi yapabilir veya tedavinin başlangıcında verilen ilacın büyük kısmı depolara gideceğinden etki geç başlayabilir (amiodaron gibi).

### İLAÇLARIN BIYOTRANSFORMASYONU

#### (METABOLİZMA)

İlaçların enzimlerin etkisi ile kimyasal değişikliklere uğramasına biyotransformasyon denilir. Biyotransformasyon sonucu ilaçlar genellikle daha az etkili veya etkisiz bileşikler haline getirilir. Bu yüzden biyotransformasyona, biyoinaktivasyon (biyolojik olarak inaktif hale geçmek) denilir.

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

**Ön-ilaç = İnaktif prekürsör = prodrug:** Bazen; etkisiz bir bileşik vücutta biyotransformasyon sonucu etkili hale getirilir.

**Biyotransformasyon sonucu toksik metabolitlere dönüştüğü için dikkatli kullanılması gereken ilaçlar:** Asetaminofen, Dapson, İzoniazid, Lidokain, Metoksifluran.

**Toksik metabolit:** N-asetil-p-benzokinonimin N-hidroksidapson Monoasetilhidrazin Glisilheksilidid Fosgen Florür Formaldehid+ formik asid

**Biyotransformasyon sonucu etkin hale geçen ilaçlar Ön-ilaçlar:**

- Kloralhidrat, Amitriptilin, Kortizon, Prednizon, Bakampisilin, Enalapril, Ramipril, Lovastatin, Vitamin D3, Klofibrat .

**Etkin metabolit**

- Trikloretanol, Nortriptilin, Hidrokortizon, Prednizolon, Ampisilin, Enalaprilat, Ramiprilat , Mevilonik asid, 1,25-dihidroksikolekalsiferol, Klofibrat asid.

### İLAÇLARIN ATILIMI (=İTRAHI = ELİMİNASYONU)

Vücutta metabolize edilen ilaçlar çeşitli şekillerde atılırlar:

**1.Karaciğerden safra içine atılım:** Bazı ilaçlar ve bunların metabolitleri karaciğer hücreleri tarafından safra içine atılarak feçes içinde itrah edilirler. İnce barsağa gelen bu ilaçlardan bazıları da buradaki enzimler tarafından hidrolize edilerek serbest hale getirilen aktif ilaç tekrar emilir ve genel dolaşıma geçer (enterohepatik siklüs). Bazı ilaçlar karaciğer hücresinden safraya basit difüzyonla geçerken, bazıları da aktif transportla (tetrasiklinler, eritromisin estolat) geçer. Sülfonamidler Eritromisin Tetrasiklinler Doksorubisin Sefaperazon.

2. Böbreklerden atılım: Böbreklerden ilaçların ve metabolitlerinin itrahi esas olarak iki şekilde olur:

Çeşitli yollardan eliminasyon sonucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir. Başlangıç konsantrasyonundan bağımsızdır. Genel olarak eliminasyon yarılanma ömrünün 4-5 katına eşit bir sürede ilacın vücuttan tamamen atıldığı kabul edilir.

### **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:**

Bir ilacın etkisinin diğer bir ilaç tarafından değiştirilmesi ilaç etkileşmeleri olarak tanımlanır.

- Farmakodinamik Etkileşmeler: Aynı etki mekanizması ile etki gösteren ilaçlar bir arada kullanıldığında ortaya çıkar.
- Farmakokinetik Etkileşmeler: (ADME tipi etkileşmeler): Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon aşamalarında birbirini etkileyen ilaçlar için geçerlidir.
- Farmasötik Etkileşmeler (geçimsizlik)

#### **Farmakodinamik Etkileşmeler**

**Antagonizma:** Bir ilacın (antagonist) diğer bir ilacın (agonist) etkisini önlemesi, azaltması veya ortadan kaldırmasıdır. Bunu

- a. Kimyasal
- b. Fizyolojik
- c. Farmakolojik mekanizmaları kullanarak yapabilir.

**Sinerjizma:** Bir ilacın, diğer bir ilacın etkisini artırmasıdır.

#### **Farmakokinetik Etkileşmeler:**

- Absorpsiyon düzeyinde, dağılım düzeyinde, biyotransformasyon düzeyinde (enzim indüksiyonu ve enzim inhibisyonu), eliminasyon düzeyinde etkileşebilirler. Yani iki ilaç birbirinin etkisini bu basamaklardan birini kullanarak artırır veya azaltır.
- **İlaçların Yan Etkileri:** İlacın temel etkisi dışında oluşan diğer tüm etkilere denir. Bazen yan etkilerden farklı amaçlar için yararlanmak mümkündür.
- **İlaçların İstenmeyen Etkileri: Advers İlaç Etkileri:** İlacın hiçbir şekilde kullanılması mümkün olmayan ve hayati risk yaratan temel etkilerinin dışında kalan tüm etkilerine denir.

### **İLAÇLARIN OLUMSUZ ETKİLERİ (YAN ETKİLERİ):**

- a) Hepatotoksik etki; Karaciğer üzerine olan toksik etki. (izoniazid, parasetamol, indometazin vb)
- b) Nefrotoksik etki; Böbrekler üzerine toksik etki gösterme. (sülfonamidler, antikonvulsifler, fenilbutazon, yılan serumu)
- c) Kemik iliğine toksik etki; kloramfenikol, metotreksat, fenilbutazon
- d) Teratojenik etki; Hamilelik döneminde fetüse toksik etki gösteren ilaçlar. Tiroid ilaçları, Tetrasiklinler, alkol, fenitoin, morfin, analjezikler, barbituratlar
- e) Alerjik reaksiyonlar; İlaçlar bazen kızarıklık, şişlik, döküntü gibi reaksiyonlara sebep olabilirler. Bazen de anafilaktik şoku geliştirerek ölüme sebep olabilirler.

f) Diğer yan tesirler; ağız kuruluğu, sinirler üzerinde toksik etkiler vb.

#### **TOKSİK ETKİLER:**

- Yalın toksik etkiler
- Özel toksik etkiler
- İlaç alerjisi
- Dayanıksızlık reaksiyonları
- İdiyosenkrazi ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlardır.

**Yalın Toksik Etkiler:** İlacın terapötik etkisine benzer şekildedir. Çoğu kez doza bağlı olarak gelişir ve öngörülebilirler.

**1. Fonksiyonel (farmakodinamik) toksik etkiler:**  
En sık görülen yan etkilendir. Normalde etkilenen fonksiyonun doz fazlalığı nedeni ile aşırı etkilenmesi veya farklı bir fonksiyonun etkilenmesi ile ortaya çıkar (ilacın KV sisteme, GI sisteme yan etkileri gibi).

**2. Biyokimyasal toksik etkiler:**  
İlaç hücrede bilinen veya bilinmeyen biyokimyasal değişikliklere neden olabilir. Biyokimyasal bir toksik tesir başlangıçta çoğu kez yapısal bir toksik tesirin habercisi olarak ortaya çıkar.

**3. Yapısal toksik etkiler :**  
Yapısal toksik tesirler toksik etkilerin en ağır şeklidir. Genelde fonksiyonel ve biyokimyasal toksik etkilerle birlikte görülürler. İlaçların doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik değişikliklerle belirir. Bazen sadece mikroskopla görülebilen bir değişikliktir. Bu durumda genellikle hücre

yaşamında fonksiyonel önemi olan yapıların ilaç, metaboliti veya diğer kimyasallara bağlı olarak dönüşümsüz olarak bozulması ile ortaya çıkar.

#### **Dayanıksızlık (aşırı duyarlık) Reaksiyonları:**

Kişide bulunan bir hastalık nedeni ile ilacın belli etkilerine karşı diğer kişilerde görülmeyen reaksiyonlar görülmesi. Örn. Bronşial astması olanların kolinerjik ilaçlara, histamin ve histamin salivericilere, beta blokörler gibi bronkokonstriktör ilaçlara astma krizi ile yanıt vermesi, hipertiroidilerin adrenalin ve adrenerjik ilaçlara duyarlı olmaları gibi.

#### **İdiyosenkrazi ve Genetik Farklılığa Bağlı Reaksiyonlar:**

İstenmeyen etki yukarıda sayılan sınıflardan birine sokulamaz. Ne olmadığı bilinen ama ne olduğu bilinmeyen reaksiyonlardır. Bazılarının genetik farklılıktan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

#### **BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER:**

- Sigara-Tütün (Nikotin)
- Alkol
- Esrar
- Uçucu maddeler
- Ekstasi
- Eroin
- Kokain

#### **NİKOTİN:**

Sigara içenlerde; akciğer kanseri olma riski 22 kat, mesane kanseri riski iki kat, bronşit riski 10 kat, kalp hastası olma olasılığı 3 kat daha fazladır. Gebelikte sigara ya da tütün kullanımı erken doğuma, bebek

ölümüne, düşük doğum ağırlığına neden olmaktadır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre esrar kullanma riski 8 kat fazladır.

#### **ALKOL:**

Bağımlılık, Midede gastrit ve ülser, Karaciğerde büyüme, yağlanma ve siroz, bağırsaklarda vitamin emiliminin azalması ve beslenme bozuklukları, sinir hücrelerinde hasar ve felç, kas güçsüzlüğü ve bunamaya neden olur.

#### **ESRAR:**

Kahverengi, preslenmiş tabakalar halinde satılır. Ot, joint, marihuana, gubar gibi isimlerle anılır ve sigara gibi içilir. Gevşeme, rahatlama, görme ve duyma duyularında artış, reflekslerde bozukluk ve dikkat dağınıklığına yol açar. Akciğer kanseri, bronşit ve unutkanlığa sebep olur. Bağımlılık yapar ve genellikle diğer uyuşturuculara geçiş maddesidir.

#### **UÇUCU MADDELER:**

Tiner, balı, çakmak gazı, kuru temizlemede kullanılan maddeler, benzin, tipp-ex, uhu, oje gibi kolay ulaşılan maddelerdir. Ciddi bir sarhoşluk, denge bozukluğu, yürüme güçlüğüne neden olabilirler. Baş ağrısı, bulantı, kusma, tıkanma ve boğulma, ani ölümler meydana gelebilir. Dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, kavrama yeteneğinde bozulma gibi olumsuz etkileri vardır. Beyinin yapısını değiştirirler.

#### **EKSTASİ:**

Tablet ya da kapsüller halinde satılır. Üstünde kuş, fil, gülen surat, Mitsubishi amblemi gibi resimler vardır. Ex, İx, kanat, uçuş, balık gibi sokak adları

vardır. Enerji artışı, canlılık, algıda artış, karşı cinse yakınlık hissi ortaya çıkar. Koordinasyon bozukluğu, vücut ısısında artış, kan basıncında artış, böbreklerde hasar, kalp ritminde bozukluğa neden olur. Ölüm vakaları genellikle yüksek ateş ve aşırı sıvı kaybından olmaktadır. Kişi bir süre sonra onsuз eğlenemediği için bağımlı hale gelir.

#### **EROİN:**

Açık kahverengi renkte, toz halinde satılır. Toz, beyaz, H (eyç) gibi sokak adları vardır. Buruna çekilerek, damardan enjekte ederek (shot), buharını içerek (kaydırma) ve sigara biçiminde (koreks) kullanılabilir. Gevşeme, hareket ve konuşmada yavaşlama, göz bebeklerinde küçülme, yüzde kızarıklık gözlenir. Etkisi 6-8 saatte geçtiği için gün içinde 3-4 kez kullanma zorunluluğu ortaya çıkar. Yüksek dozda alındığında solunum yavaşlar, koma hali başlar ve kişiyi öldürür. Alınmadığı zaman burun akıntısı, halsizlik, uykusuzluk, kas ağrıları ve kramplar görülür.

#### **KOKAİN:**

Sokak isimleri Kok, Koko Jambo, Kola, Pırlanta, Otoban, Beyaz Ten, Pudra, Toz Şeker, Snow, Girl, Lady'dir. Kokain beyaz ve ışığı geçiren bir tozdur. Kokainin saf olarak kullanımı nadirdir. Kokaini buruna çekilebildiği gibi enjekte de edilebilir. Crack kokain yakılarak içilir. Tütün içerisinde ve nargile şeklinde de kullanılabilir. Crack maddesi yakılarak içildiğinde yüksek miktarda kokaini ciğerlere göndererek damardan enjekte edilmiş kadar kuvvetli bir etki yaratır. Bu etkiler neredeyse hemen ortaya çıkar, çok şiddetlidir ve sadece 5-10 dakika sürer.

İlaç olarak kullanılan ancak bağımlılık yapma riski de olan maddeler:

- Eczanelerde yeşil ve kırmızı reçete ile satılan ilaçlardır (Diazem, Nervium, Xanax, Tranksilen, Ativan, Rivotril, Akineton, Rohipnol ve Lomotil gibi...). Alındıkları zaman rahatlama ve gevşemeye yol açarlar. Reflekslerde zayıflama ve uyku hali belirir. Alkol ile alındıklarında etkileri daha da artar ve hayati risk yaratır.