

FARMAKOKİNETİK: İLAÇLARIN EMİLİMİ, DAĞILIMI, METABOLİZMASI VE ATILIMI

Öner SÜZER*

Farmakokinetik, ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımı, yani vücudun ilaca ne yaptığı ile ilgilendir. Bu bölümde öncelikle ilaçların uygulama yolları tartışılacaktır.

İLAÇIN MEMBRANLARDAN GEÇİŞİ, ABSORBSİYONU (EMİLİMİ)

İlaçlar biyolojik membranlardan geçerek emilirler. Membranlardan geçiş olayı 5 ana şekilde gerçekleşir:

1. Pasif difüzyon: Geçişin yön ve hızını saptayan faktör, hücre tabakasının ayırdığı iki ortam arasındaki ilaç konsantrasyonu farkıdır; geçiş yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru Fick Kanunu'na uygun şekilde, birinci derece kinetiği ile gerçekleşir. Enerji ve taşıyıcı gerekmez.

Fick Kanunu:

$$\text{Difüzyon hızı} = (C_{\text{dış}} - C_{\text{iç}}) \times \text{Alan} \times \frac{\text{Difüzyon katsayısı}}{\text{Kalınlık}}$$

Pasif difüzyonla emilen ilaçların absorpsiyonunu etkileyen faktörler:

- İlacın molekül büyüklüğü
- İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu
- İlacın lipid/su partitasyon katsayısı (lipofilik ilaçlar membranlardan daha kolay geçerler)
- İlacın iyonizasyon derecesi (noniyonize formlar membranlardan daha kolay geçerler)
- İlacın uygulandığı dokudan geçen kan akımı hızı
- Emilimin gerçekleşeceği membranın alanı ve geçirgenliği

2. Aktif transport: İlaç molekülü membranın bir yüzeyindeki taşıyıcı moleküle bağlanarak membranı aşar. Membranın diğer yüzünde, taşıyıcı, ilaç molekülünü serbest bırakır ve yeniden geldiği yere döner. Aktif transport, moleküllerin fizik kanunlarının tersine, konsantrasyon (ilacın az miktarda bulunduğu yerden çok miktarda bulunduğu yere doğru) veya elektrokimyasal (iyonize atomlar için kendisini çeken elektriksel alanın tersine iten alana doğru) gradiente karşı taşınmalarını sağlar. Bu işlem için enerji (ATP) harcanır. Levodopa, α -metildopa, metotreksat, lityum, iyot bu şekilde emilir. Aktif transport için taşıyıcı gereklidir (benzer yapıdaki maddeler taşınma için yarışır). Taşıma Michaelis-Menten kinetiğine uyar; taşıyıcıların sayısı ve bağlama kapasitesi sınırlı olduğundan doyurulabilir bir süreçtir, doyumluktan sonra konsantrasyon ne kadar artarsa artsın geçiş hızı artmaz, bu nedenle sıfır derece kinetiğe uyar.

3. Kolaylaştırılmış difüzyon: İlaç çok miktarda bulunduğu yerden az bulunduğu yere doğru bir taşıyıcı aracılığıyla geçer, ancak enerji gerektirmez.

4. Pinositoz (endositoz/ekzositoz): Yüksek molekül ağırlıklı maddeler, kolloidler ve ilaç taşıyan lipozomlar; hücre içine alınırken önce hücre membranının dış yüzünde oluşan çukura girip, çevresindeki membranla 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 denilir.

5. Reseptör aracılı endositoz: İnsülin gibi bazı peptid hormonlar, büyüme faktörleri veya büyük moleküller (örn. LDL veya onunla birleşmiş siklosporin molekülü, antikolarlar) hücre yüzeyinde bulunan kltrin adlı bir proteinle kaplı özel çukurlara kümelenmiş reseptörle birleşerek, reseptörle birlikte hücre içine girerler.

İlacın gastrointestinal sistemden emilmesini etkileyen faktörler

Solüsyon şeklinde uygulanan ilacın emilimi, süspansiyona göre daha hızlıdır. Katı farmasötik şekiller ise mide-bağırsak kanalında emilmeden önce disintegrasyon (katı şeklin küçük taneciklere parçalanması) ve dissolüsyon (taneciklerin içindeki ilaç moleküllerinin mide veya bağırsak sıvısında çözünmesi) süreçlerine maruz kalırlar. Bu iki olayın hızı, katı şekilli ilaçların emilim hızını etkiler. Disintegrasyon ve dissolüsyon in vitro ortamda, deney tüpünde test edilebilir. Midenin boşalmasını geciktiren faktörler

Katı, yağlı ve sıcak besinler, ülser, hareket, heyecan, ayakta durmak, bazı ilaçlar (antikolinergik ilaçlar, gangliyon blokerleri, nikotin, morfin, β -adrenergik agonistler).

Midenin boşalmasını hızlandıran faktörler

Soğuk, sulu besinler, bol su içmek, açlık, hafif egzersiz, yatma pozisyonu, sigara içmek, bazı ilaçlar (örn. metoklopramid).

İlaçların bağırsaklardan emilmesini değiştiren faktörler

İnce bağırsakların emilim yüzeyi, midenin emilim yüzeyinin yaklaşık 1000 katıdır. Mide pH'sı, mide boşalması ve bağırsak hareketleri, partikül büyüklüğü, besinlerin varlığı, postür, egzersiz, absorpsiyon alanını azaltan hastalıklar (örn. Crohn hastalığı), bazı ilaçları metabolize eden doğal intestinal mikroflora, uygulandıkları yerden geçen kan akımını

* İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı

düşüren ilaçlar (örn. vazokonstriktörler) ilaçların bağırsaktan emilmesini değiştirir. Şok, hipotansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miksödem ve arter tıkanıklığı gibi durumlarda doku kan akımının (perfüzyonunun) azalması ilaçların absorpsiyon hızlarını azaltır.

Safra salgısı, diazepam, griseofulvin, spironolakton gibi suda az çözünen bazı ilaçların absorpsiyonunu artırır. Ampisilin, tetrasiklinler levodopa, metotreksat, penisilamin, isoniazid gibi bazı ilaçların absorpsiyonlarının besinlerle etkilenmemesi için aç karna alınması gerekir. İlaçların su ile alınması absorpsiyonlarını arttırabilir.

İlk geçiş etkisi

İlk geçiş etkisi, ilaçların sistemik dolaşıma katılmadan önce önemli miktarda metabolize edilmesidir. Bağırsaklar, karaciğer ve akciğerde gerçekleşebilir.

Bağırsak mukozasında ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar

Dietilstilbestrol	α-metildopa
İsoproterenol	Progesteron
Klorazepat	Testosteron
Klorpromazin	Tiramin
Levodopa	

Karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar

Amitriptilin	Morfin
Aspirin	Narkotik analjezikler ve antagonistleri
Budesonid	Nitritler
Dekstropropoksifen	Nitrogliserin
Dopamin	Nortriptilin
İmipramin	Oksprenolol
İsosorbit dinitrat	Östradiol
Klormetiazol	Pentazosin
Klorpromazin	Prazepam
Kortizol	Progesteron
Labetalol	Propranolol
Levodopa	Salbutamol
Lidokain	Serotonin
Meperidin	Verapamil
Metoprolol	

Bronşial mukozada ilk geçiş etkisine uğrayan bazı ilaçlar

(inhalasyonla uygulanan ilaçlar için): İsoproterenol, nikotin.

Enterohepatik sirkülasyon

Enterohepatik sirkülasyon, safra yoluyla atılan ilaçların giderek azalan bir biçimde GİS'den yeniden emilip sistemik dolaşıma katılmasıdır. Genellikle ilaçların karaciğerde oluşan glukronat ve sülfat konjugatları ince bağırsaklara atılınca, burada β-glukronidaz ve sülfataz tarafından hidrolize uğrayarak, ilaçlar tekrar serbest hale geçer ve geri emilerek tekrar sirkülasyona girer.

Enterohepatik sirkülasyona giren bazı ilaçlar

Digitoksin	Klorpromazin
Fenitoin	Morfin
Fenolftalein	Östrojenler
Karbamazepin	Rifampisin
Karbenoksolon	Steroid yapıllı ilaçlar
Kloramfenikol	Tirotksin

Bukkal absorpsiyon

Sublingual uygulama hepatik ilk geçiş etkisini azaltmak ve oral yola göre daha hızlı etki elde etmek için kullanılır.

Bukkal absorpsiyon yoluyla kullanılan bazı ilaçlar

Buprenorfin	Nifedipin
Ergotamin tartrat	Metiltestosteron
İsoproterenol	Oksitosin
İsosorbit dinitrat, nitrogliserin	Piroksikam

Rektal absorpsiyon

Emilim yüzeyi yaklaşık yaklaşık 0.05 m²'dir. Gastrik asit ve enzimlerinin etkileri görülmez. Hepatik ilk geçiş etkisi kısmen engellenebilir (emilimin yaklaşık %50'si portal dolaşıma katılmaz; alt ve orta hemoroidal venler, doğrudan vena cava inferiora açılır, karaciğere uğramazlar). Yutamayan veya kusan hastalarda kullanılabilir. Bazen absorpsiyonun uzamasıyla ilaç etkisini uzatabilir.

Rektal yoldan uygulanabilen bazı ilaçlar

Analjezikler (aspirin, parasetamol, sodyum salisilat, indometasin, ibuprofen, naproksen, ketoprofen, pentazosin)
Barbitüratlar (allobarbitol, tiyopental, metohexital)
Benzodiazepinler (midazolam, diazepam, flunitrazepam, nitrazepam)
Ergotamin
Teofilin

İntramusküler enjeksiyon

Yağda eriyebilen ve küçük moleküllü suda eriyen ilaçlar için en iyi uygulama yoludur.

Kaslardan absorpsiyon birbirinden farklıdır (deltoidten absorpsiyon, gluteus maksimustan fazladır).

Kasın egzersizi ile absorpsiyon artar.

Viskoz yağlı bir vehikül (taşıyıcı) içinde verilirse absorpsiyon azaltılarak etki süresi uzatılabilir (örn. flufenazin dekanat, hidroksiprogesteron).

Hemoraji, şok ve kalp yetmezliğinde absorpsiyon azalır. İlaç enjeksiyon bölgesinde presipite olursa absorpsiyon azalır (örn. fenitoin, diazepam).

Hepatik ilk geçiş etkisi engellenir.

İntravenöz enjeksiyon

Hızlıdır ve ilaç biyoyararlanımı tamdır.

Oral yolla emilmeyen (örn. aminoglikozitler) veya intramusküler uygulaması çok ağrılı olan ilaçlar (örn. nitrojen mus-

tard) için ayrıca hızlı etki ve/veya yüksek terapötik plazma konsantrasyonu isteniyorsa kullanılır.

İntravenöz infüzyon, ilacın hız kontrollü olarak (infüzyon pompası kullanarak veya verilen damla sayısını kontrol ederek) yavaşça uygulanmasıdır. Hızlı uygulamayla toksik olan veya plazma konsantrasyonu çok sıkı kontrol edilmesi gereken ilaçlarda kullanılır.

Biyoyararlanım (F)

Biyoyararlanım, ilacın herhangi bir yolla uygulanmasından sonra sistemik dolaşıma değişmeden ulaşan kısmıdır. **F** sembolü ile ifade edilir (fractional bioavailability of the dose, dozun biyoyararlanım oranı); birimi %'dir. Bu tanıma göre intravenöz uygulama yolunun biyoyararlanımı %100'dür. Başka uygulama yollarının biyoyararlanımı, aynı ilacın intravenöz yolla verilmesi ile karşılaştırılır. Bunun için genellikle her ilaç için 12 sağlıklı gönüllüde tek doz uygulama yapılır ve uygulama anından, ilacın eliminasyonu tamamlanana kadar geçen süre içinde ilacın plazma konsantrasyonu zaman eğrisi çıkartılır. Özellik taşıyan ilaçlar için daha fazla sayıda gönüllü kullanılır.

Teorikte, tam eliminasyon için sonsuz zaman gerekir, pratikte 7 yarılanma ömrü geçtikten sonra ilacın plazma konsantrasyonu maksimum konsantrasyonun %1'inin altına düşer ve 0 kabul edilebilir. Daha sonra her iki uygulama yolunun plazma konsantrasyonu-zaman eğrileri altında kalan alanlar (AUC 0-∞) karşılaştırılır.

Karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçların biyoyararlanımları tam değildir. Bunun için aşağıdaki formül yardımcı olur:

$$\text{İlaçların karaciğerden ekstraksiyon oranı } ER = \frac{CL_{\text{karaciğer}} \text{ (L/saat)}}{Q \text{ (L/saat)}}$$

$CL_{\text{karaciğer}}$, karaciğer klirensidir; Q , karaciğer kan akımıdır ve 70 kg'lık normal erişkinde 90 L/saat civarındadır. Ekstraksiyon oranı karaciğerden elimine edilmelerinde de önemlidir.

Ekstraksiyon oranı ile oral yolla alınan bir ilacın biyoyararlanımını da hesaplanabilir:

$$F = f \times (1 - ER)$$

Burada f ilaçların bağırsaklardan absorpsiyon oranını gösterir; tam olarak emilen bir ilaç için bu değer 1'dir.

Farmasötik eşdeğerlik

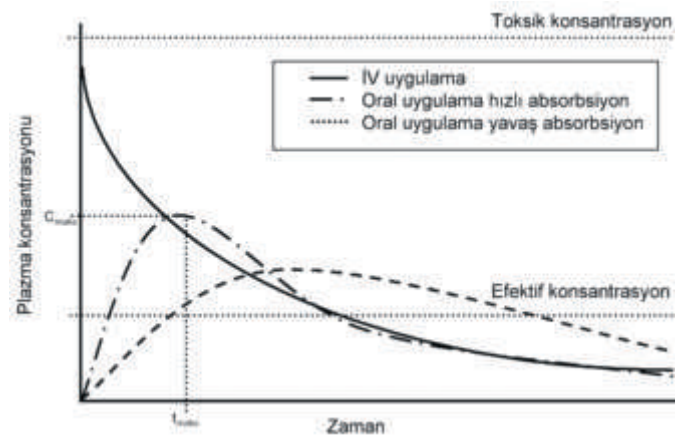
Farmasötik eşdeğerlik, iki ilacın aynı farmasötik şekle sahip olmaları ve aynı miktarda hammaddeleri içermeleridir. Avrupa Birliği mevzuatına göre, aynı etken maddenin çeşitli hemen salan oral farmasötik şekilleri (tablet, kapsül, şurup gibi), hatta farklı tuzları, eterleri, izomerleri, izomer karışımları, kompleksleri ve türevleri, farmasötik eşdeğer olmasalar da "benzer farmasötik şekil" olarak kabul edilmektedir.

Biyoeşdeğerlik

Biyoeşdeğerlik, aynı (veya benzer) farmasötik şekle sahip iki ilacın (örn. farklı ilaç fabrikaları tarafından hazırlanmış ay-

nı miktarda hammaddeleri içeren iki ilacın) eşdeğer etkilere sahip olmasıdır.

Biyoeşdeğerliliğin gösterilmesi için ilaçların disintegrasyon ve dissolüsyon testleri ile genellikle 12-24 sağlıklı gönüllüde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanları (t_{maks}), maksimum plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve biyoyararlanımda da kullanılan parametre olan ilaçların plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanları (AUC 0-∞) karşılaştırılır. Karşılaştırılan bu parametreler referans ilaca göre %80-125 sınırında ise genellikle ilaçlar biyoeşdeğer kabul edilir.



Şekil 1. İntravenöz ve oral uygulamanın konsantrasyon zaman ilişkisinin şematik gösterimi. Zaman ve konsantrasyon eksenleri lineerdir. Şekilde eliminasyonun birinci derece kinetiğine göre gerçekleştiği varsayılmıştır. Oral uygulamada absorpsiyon yavaşlatılırsa etkinin başlaması gecikmektedir ancak, plazma konsantrasyonu efektif konsantrasyonun üzerinde daha uzun süre kalmaktadır. Şekilde oral uygulama hızlı absorpsiyon için C_{maks} ve t_{maks} da gösterilmiştir.

İLAÇLARIN DAĞILIMI

Emildikten sonra dolaşıma giren ilaç önce hızla plazmada dağılarak seyrelir, daha sonra da başta interstisyel sıvı olmak üzere diğer vücut sıvılarına ve dokulara dağılır. Dağılım, esas olarak pasif difüzyonla gerçekleşir ve absorpsiyon ve eliminasyon olaylarına göre genellikle çok daha hızlı oluşur ve onlardan farklı olarak reversibldir. İlaçların plazma proteinlerine bağlanma yüzdesi, doku proteinlerinin ilaca afinitesi, pH gradienti (iyon tuzağı), yağda çözünürlük ve organdaki kan akımı, ilaçların hangi dokulara ve hangi hızlarda dağılacığını belirleyen parametrelerdir.

İlaçların vücutta dağılım modelleri

İlaçların vücutta dağılımları pratik nedenlerle modeller oluşturularak incelenir. Aşağıda ilaçların gerçekte nasıl dağıldıklarının konusunda örnekler de verilecektir.

Tek kompartımanlı model, vücudun verilen ilacın hemen tüm dokulara homojen bir biçimde eşit konsantrasyonda dağıldığını varsayar.

Tablo 1 İlaç uygulama yollarının özellikleri. Alt sınırlar ilgili yolla rutin uygulanan ilaçlar içindir. Kaynak 2 Tablo 3.3 temel alınarak hazırlanmıştır.

Uygulama yolu	Biyoyararlanım	Özellikler
Ciltaltı	%75-100	İM'den daha küçük hacimler verilir; ağırlı olabilir.
İnhalasyon	%0-100	Etkinin başlaması genellikle çok hızlıdır.
İntramusküler	%75-100	Orta büyüklükte hacimler (örn. 5 mL'ye kadar) verilebilir; enjeksiyon ağırlı olabilir.
İntravenöz	%100	Etki başlaması en hızlıdır, büyük hacimler verilebilir.
Oral	%5-100	En kolay uygulama yoludur; önemli derecede ilk geçiş etkisi oluşabilir.
Rektal	%30-100	Oral yoldan daha az ilk geçiş etkisi oluşur.
Transdermal	%80-100	Emilim genellikle çok yavaş, etki süresi uzundur; ilk geçiş etkisi olmaz.

Tek kompartımanlı modelde ilacın başlangıçtaki konsantrasyonu (C_0):

$$C_0 \text{ (mg/L)} = \frac{\text{İlacın dozu (mg)}}{\text{Dağılım hacmi (L)}}$$

İki kompartımanlı dışı açık model, vücudun iki temel kompartımandan oluştuğunu varsayar:

Santral kompartıman, kan hacmi ile kalp, akciğer, böbrek ve karaciğer gibi fazla kanlanan organları içerir, daha küçük hacimlidir. Ancak görüldüğü üzere eliminasyon organları da santral kompartımana dahildir.

Periferik kompartıman, cilt, yağ dokusu, iskelet kasları ve kemik gibi az kanlanan dokuları içerir.

Sanal dağılım hacmi (V_d)

İlaçların dağıldıkları tüm vücut kompartımanlarında plazmayla aynı konsantrasyonda oldukları varsayılarak kaç L'lik bir hacimde dağılması gerektiğini tahmin eden bir varsayımdır. Sanal dağılım hacmi, L ve L/kg birimiyle verilebilir.

$$V_d \text{ (L)} = \frac{\text{İlacın vücuttaki toplam miktarı (g)}}{\text{İlacın plazma konsantrasyonu (g/L)}}$$

$$V_d \text{ (L/kg)} = \frac{\text{İlacın vücuttaki toplam miktarı (g/kg)}}{\text{İlacın plazma konsantrasyonu (g/L)}}$$

İlaçların vücuttaki sıvı kompartımanlarında dağılımı

Plazma: Vücut ağırlığının yaklaşık %6'sıdır, 70 kg'lık kişide yaklaşık 4 litredir. Plazma proteinlere sıkı bağlı moleküller (örn. aminoglikozitler, evans mavis) ve heparin, dekstran gibi çok büyük moleküller plazmada dağılır.

Hücre dışı sıvı: Vücut ağırlığının yaklaşık %20'sidir, 70 kg'lık kişide yaklaşık 14 litredir. Hidrofilik ilaçlar hücre dışı sıvıda dağılır.

Total vücut sıvısı: Vücut ağırlığının yaklaşık %60'ıdır; bu değer ortalama bir rakamdır. Total vücut suyu genç ince bir erkekte 0.7 L/kg, obez bir kadında 0.5 L/kg olabilir. 70 kg'lık kişide yaklaşık 42 litredir. Suda erir, küçük moleküller (örn. etanol) total vücut sıvısında dağılır.

Kemikler: Kemikler yaklaşık olarak 0.07 L/kg yer oluşturur.

Kurşun, flor gibi bazı iyonlar kemikte dağılır.

Yağ dokusu: 0.2-0.35 L/kg yer oluşturur. Yağda yüksek ölçüde eriyen moleküller (örn. tiyopental, DDT) yağ dokusunda dağılır. Yağ dokusunda dağılan ilaçlar alışılmadık dışında çok yüksek dağılım hacimlerine sebep olabilirler.

Santral sinir sistemi: Kan beyin bariyeri, yağda çözünmeyen birçok ilacın santral sinir sisteminde dağılmasını engeller.

Fetus: Hamilelikte ilaçlar fetusa da dağılır.

Bir ilacın sadece bir sıvı kompartımanına dağılması nadirdir. İlaçların çoğunluğu birden fazla kompartımana dağılırlar ve sıklıkla hücre elemanlarına örn. lipidlere (hücre zarı, yağ hücreleri), proteinlere (plazma ve hücre içi) veya nükleik asitlere (hücre çekirdeğinde) bağlanırlar.

Özel durumlar için intraselüler sıvı hacmi de aminopirin, trityum oksit, döteryum oksit kullanılarak ölçülebilir.

İlaçların santral sinir sistemine geçişi; kan beyin bariyeri

Sistemik dolaşımda bulunan ilacın santral sinir sistemine geçebilmesi için bir takım biyolojik bariyerlerden geçmesi gereklidir. Bu şekilde, damar endoteli, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar, bazal membran ve astrositlerin ayaksı çıkıntıları yağda çözünür olmayan pek çok ilacın beyne geçişini engeller.

Kan beyin bariyeri bulunmayan bölgeler: Area postrema, eminentia media, subfornikal organ, nörohipofiz, epifiz, supraoptik kristanın organum vaskülozumu.

İlaçların plasentadan fetusa geçmesi

İlaçlar diğer vücut membranlarını geçtikleri gibi, plasenta membranlarını da aşarak fetusa ulaşırlar ve ilaçların çoğu için fetus, ilaç dağılımı için ek bir vücut bölmesi gibi davranır. İlaçlar plasentayı pasif difüzyonla geçerler ve heparin gibi bazı büyük moleküller hariç, annenin aldığı ilaçların hemen tümü ve metabolitleri fetal dokulara ulaşırlar. Bu olay ilaçların fetusta zararlı etki oluşturma potansiyellerinin fazla olması nedeni ile önem taşımaktadır.

İlaçları membranlardan taşıyıcı sistemler

Membranlardan kendiliğinden kolayca geçemeyen ilaçlar için bağırsaklarda, kan beyin bariyerinde, böbrek tübüllerinde ve benzeri bariyerlerde taşıyıcı sistemler bulunur. Bu sistemler ilaçların emiliminde, dağılımında, atılımında hatta ilaç etkilerinde önemli rol oynayabilirler. Etkilerini hücre içinde göstermesi gereken ilaçlar hücre membranlarını bu

Tablo 2 Vücut sıvı kompartımanlarına göre, bazı ilaçların sanal dağılım hacimleri. Kaynak 13 Tablo 4.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

Örnek ilaç		Vd (L/kg)	Dağıldığı kompartıman
Albumin	Heparin	0.05-0.1	Plazma (~0.05 L/kg vücut ağırlığı)
Dekstran	İnsülin		
Evans mavisi	Seramid		
Atenolol	Sülfametoksazol	0.1-0.2	Hücre dışı su (~0.2 L/kg vücut ağırlığı)
Gliburid	Varfarin		
Teofilin		0.2-0.4	Total vücut suyu (~0.6 L/kg vücut ağırlığı)
Tubokürarin		0.4-0.7	
Antipirin	Lityum	0.6	Total vücut suyu (~0.6 L/kg vücut ağırlığı)
Etanol	Neostigmin		
Fenitoin	Üre		
Diazepam	Metotreksat	1-2	
İndometasin	Parasetamol		
Lidokain			
Digoksin	Nitrogliserin	2-5	
Klorpromazin	Propranolol		
Morfin			
İmipramin		> 10	
Nortriptilin			

yolla geçebilirler veya etkiye rezistan hücrelerde hücre dışına bu yola atılabilirler. Bu sistemlerin önemlilerinden birisi P-glikoprotein sistemidir.

P-glikoprotein substratı olan başlıca ilaçlar

Amprenavir	Loperamid
Deksametazon	Nelfinavir
Digoksin	Ondansetron
Doksorubisin	Paklitaksel
Eritromisin	Sakinavir
Etoposid	Siklosporin
Feksofenadin	Takrolimus
İdinavir	Terfenadin
Kinidin	Vinblastin
Kortizol	

Redistribüsyon (yeniden dağılım)

Tiyopental gibi yağda çözünürlüğü fazla olan maddeler özellikle intravenöz yolla uygulandıklarında, başlangıçta beyin, kalp, böbrek gibi fazla kanlanan dokularda toplanırlar. Ancak, daha sonra daha az kanlanan yağ dokusu, kas dokusu gibi dokulara çekilip toplanırlar.

İlaçların proteinlere bağlanması ve kanda taşınması

İlaçların çeşitli vücut proteinlerine bağlanması, ilaç dağılımını etkileyen önemli olaylardandır. İlaçların kan ve doku proteinlerine bağlanmaları, vücutta dağılımlarını, biyolojik membranlardan geçmelerini, farmakolojik etki şiddetlerini ve eliminasyon hızlarını belirleyebilir. Özellikle plazma proteinlerine bağlanma ilacın dağılımını belirleyen en önemli

faktörlerden birisidir.

Proteinlere bağlanma yağda çözünen (lipofilik) ilaçların kanda taşınması için gereklidir. Albumin en sık rastlanan bağlanma bölgesidir, esas olarak asit yapıda ilaçları bağlar; kabaca her albumin molekülüne 2 molekül ilaç bağlanabilir. Albumine büyük ölçüde (>%80) bağlanan ilaçlara örnekler: dikumarol, varfarin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (örn. fenilbutazon, naproksen, nabumeton), dihidropiridinler (örn. nifedipin, nikardipin) furosemid, tolbutamid, indometasin, imipramin, klorotiazit, probenesit, rifampisin ve salisilik asit. Albumine yüksek oranda bağlanan ilaçların yerine başka ilaçlar geçebilir. Bağlanma bölgelerinin %50 veya daha fazlasını işgal eden bağlanma bölgelerine başka ilaçların bağlanması ile ilaçların serbest konsantrasyonları ve klirensleri artırılabilir.

Plazma albumini, yenidoğanlarda, yaşlılarda, yanıklarda, sirozda, cerrahi girişimlerden sonra, enteropatilerde, gebelikte, nefrotik sendromda ve hiperkatabolik durumlarda azalır; hipotiroidizmde artar.

Nadiren ilaçlar spesifik taşıyıcı proteine bağlanabilirler. Kortikosteroid bağlayıcı globulin (transkortin), kortizol, aldosteron ve progesteron taşır. Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), testosteron ve östrojen taşır. Tiroid hormonları bağlayıcı globulin (TBG), T₄ ve T₃ taşır.

Asit α₁-glikoprotein bazik yapıdaki ilaçları bağlar (örn. kinidin, imipramin, alprenolol, propranolol, klorpromazin, dipiridamol, prazosin, lidokain, verapamil, pindolol). Bu komponent inflamatuvar hastalıklarda artar. Bazik ilaçlar α-globuline de bağlanabilir.

Diğer bağlanma bölgelerine örnekler:

Transferrin, demir
Lipoproteinler, örn. imipramin, kinidin, sikloserin, klorpromazin, tetrasiklin
Gamaglobulinler, örn. tubokürarin, panküronyum, morfin, kodein
Eritrositler, örn. propranolol, kinidin.
İlaçların proteinlere bağlanması konusunda başka bir kavram da ilacın proteine bağlanma bölgesinin ne ölçüde doyurulabildiğidir. Eğer bir ilaç proteinlere bağlanma bölgelerini doyurabileceği miktardan daha fazla konsantrasyonda bulunuyorsa proteinlere bağlanma onun serbest konsantrasyonunu önemli ölçüde etkilemez. Bu kavram için örnek ilaçlar Tablo 3'te verilmiştir.

Seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini arttıran bazı durumlar/hormonlar:

Östrojenler, tiroid hormonları, siroz.

Seks hormonu bağlayıcı globulin sentezini azaltan bazı durumlar/hormonlar:

Andojenler, büyüme hormonu, obezite

Tablo 3 Plazma albuminine bağlanan bazı ilaçlar.

İlaç	Terapötik konsantrasyonda bağlanma oranı (%)	Bağlanma bölgesini işgal oranı (%)
Diklofenak	99.5	<1
Diazepam		
Varfarin	95-99	<1
Amilriptilin	90-95	<1
Nortriptilin		
Klorpromazin		
İmipramin		
Desmetilimipramin		
İndometasin		
Sülfisoksazol	90-95	50-60
Tolbutamid		
Valproik asit		
Fenitoin	90	3
Hidralazin	85-90	<1
Kinin	70-90	<1
Lidokain	50	<1
Aspirin	50	50

Kaynak 13, 2. Baskı Tablo 4.1 temel alınarak hazırlanmıştır.

Sekestrasyon

İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılara sıkı şekilde bağlanmalarıdır. Bunun sonucu ilaç, afinitesi olan dokularda daha fazla birikir. İlaçların dokulara bağlanması, ilaç deposu görevi yapabilir. Tedavinin başlangıcında verilen ilacın büyük kısmı depolara gideceğinden etki geç başlayabilir.

Sekestrasyon için bazı örnekler:

Mepakrin (kinakrin), bazofilik hücrelerde (örn. karaciğer, düz kas) birikir.
Tiyopental, santral sinir sistemi ve yağ dokusunda birikir.
İmipramin ve selektif serotonin reuptake inhibitörleri, akciğerde birikir.
Tetrasiklinler, kalsiyumla şelasyon yaparak kemik ve dişlerde birikir.
Dışarıdan verilen noradrenalin, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medulladaki kromafin hücrelerde birikir.
Klorokin, retinada, karaciğerde ve cilt, iris gibi melanin içeren dokularda birikir.
Kardiyak glikozitler, kalp, böbrek, çizgili kas, yağ dokusu ve karaciğerde birikir.
İyot ve iyodürler, tiroid bezinde birikir.

Derin kompartıman

Bazı ilaçların çok yavaş olarak ve düşük oranda ulaştıkları (ilacın herhangi bir nedenle zor ulaştığı) kabul edilen bir vücut bölmesini ifade etmek için kullanılan sanal bir kavramdır. İlaç bir dokuya kapasitesi düşük bir aktif transport mekanizması ile çok yavaş olarak taşınıyorsa (örn. gentamisin'in böbrek tübül hücrelerine ulaşması) veya dokunun kan akımı çok zayıfsa (örn. tümör içine) ilacın bahsedilen dokulara ulaşması zordur. İlaç kan akımı düşük olan dokularda kararlı durum konsantrasyonlarına daha geç ulaşırlar, hatta bazen kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak mümkün olmayabilir. Benzer şekilde, ilaç bu dokuya geçtikten sonra oradan yavaş olarak uzaklaştırılır.

İyon tuzağı

Zayıf asit veya zayıf baz ilaçların dağılımını etkileyen olaylardan biri de iyon tuzağıdır. Pasif difüzyona uygun bir membranla ayrılmış iki kompartıman arasında pH farkı varsa, bu farka bağlı olarak ilaç daha fazla iyonize olabileceği kompartımanda toplanır. İyonize olmayan kısımlar membrandan geçebildiği için her iki kompartımanda eşit miktarda bulunur. Örn. aşırı dozda zayıf asit ilaç almış hastada idrarın alkali hale getirilmesi ile (bikarbonat, asetazolamid, sitrat, laktat veya asetat verilerek) ilacın iyon halinde kalması ve tübüler reabsorbsiyonunun azaltılması sağlanabilir. Zayıf baz yapısında bir ilacın idrarla atılımı ise, idrarın NH₄Cl, askorbik veya mandelik asit ile asit hale getirilmesi ile hızlanır.

Vücut kompartımanlarının pH değerleri: İntraarteriyel 7.36-7.44, idrar 5.0-8.0, süt 6.4-7.6, jejunum-ileum içi 7.5-8, mide içi 1.92-2.59, prostat salgıları 6.45-7.4, vajina salgısı 3.4-4.2.

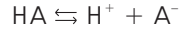
Henderson-Hasselbalch denklemi

İlaçların iyonize ve noniyonize formlarının birbirine oranları aşağıda verilen Henderson-Hasselbalch denklemine göre belirlenir:

$$pH = pKa + \log \left(\frac{\text{Hidrojenle bağlanmamış ilaç}}{\text{Hidrojenle bağlanan ilaç}} \right)$$

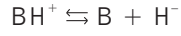
pKa: ilacın %50'sinin iyonize olduğu pH değeri.

Asitler için Henderson-Hasselbalch denklemi



$$pH = pKa + \log(A^- + HA)$$

Bazlar için Henderson-Hasselbalch denklemi



$$pH = pKa + \log(B + BH^+)$$

Zayıf asit ilaçlar için örnekler

(idrar bazikleştirilirse, böbreklerden atılımları artar)

İlaç grubu örnekleri	
Antikoagülanlar	Penisilinler
Barbitüratlar	Sefalosporinler
Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar	Sülfonamidler
İlaç örnekleri	
Ampisilin	Metotreksat
Asetazolamid	Parasetamol
Aspirin	Penisilamin
Etakrinik asit	Pentobarbital
Fenitoin	Propiltiyourasil
Fenobarbital	Salisilik asit
Furosemid	Siprofloksasin
İbuprofen	Sülfadiazin
Klorotiazit	Sülfapiridin
Klorpropamid	Teofilin
Kromolin	Tolbutamid
Levodopa	Varfarin
α -Metildopa	

Zayıf baz ilaçlar için örnekler

(idrar asitleştirilirse, böbreklerden atılımları artar)

İlaç grubu örnekleri	
Alkaloidler	Nöroleptikler
Aminoglikozitler	Opioidler
Antihistaminikler	Sempatomimetik aminler
Lokal anestetikler	Trisiklik antidepressanlar
İlaç örnekleri	
Adrenalin	Kokain
Albuterol (salbutamol)	Klorpromazin
Allopurinol	Kodein
Alprenolol	Lidokain
Amfetamin	Metadon
Amilorid	Metamfetamin
Amiodaron	Metaraminol
Atropin	α -Metildopa
Bupivakain	Metoprolol
Desipramin	Morfin
Diazepam	Nikotin
Difenhidramin	Noradrenalin
Difenoksilat	Pentazosin

Dihidrokodein	Pilokarpin
Efedrin	Pindolol
Eritromisin	Pirimetamin
Ergotamin	Prokain
Fizostigmin	Prokainamid
Flufenazin	Promazin
Guanetidin	Prometazin
Hidralazin	Propranolol
İmipramin	Psödoefedrin
İsoproterenol	Salbutamol (albuterol)
Kanamisin	Siklizin
Kinidin	Skopolamin
Klonidin	Striknin
Klordiazepoksit	Terbutalin
Klorfeniramin	Tiyoridazin
Klorokin	Tolazolin

İLAÇLARIN METABOLİZMALARI

İlacın vücutta, özellikle de karaciğerde metabolize olması sonucunda, aktivitesi değişir ve böbreklerden atılabilmesi için suda çözünürlüğü artar. Metabolizma aşağıda örnekleri verilen Faz I ve Faz II reaksiyonlarla gerçekleştirilir.

Faz I reaksiyonlar

Mikrozomal sitokrom P450 sistemini kullanan oksidasyonlar: Aromatik hidroksilasyon, alifatik hidroksilasyon, epoksidasyon, oksidatif dealkilasyon, N-dealkilasyon, O-dealkilasyon, S-dealkilasyon, N-oksidasyon, S-oksidasyon, deaminasyon, desülfürasyon, deklorinasyon. Sitokrom P450 sistemini kullanan (ve etkileyen) ilaçlar hakkında detaylı bilgi için aşağıya ve Tablo 6'ya bkz.

Mikrozomal sitokrom P450 sistemini kullanmayan oksidasyonlar: Flavin monooksijenasyon (Ziegler enzimi ile), amin oksidasyon, dehidrogenazlar (alkol ve aldehit dehidrogenaz), ksantin oksidaz, tirozin hidroksilaz, monoamin oksidaz (MAO) ve histaminaz.

Diğer Faz I reaksiyonlar: İndirgenmeler (azo, nitro ve karbonil), ester ve amid hidrolizi (kopma).

Asetilkolin esteraz ve psödokolin esterazlar, asetilkolin, süksinilkolin, prokain, aspirin, klofibratı parçalar. Peptidazlar, proinsülini; amidazlar prokainamid, lidokain ve indometasini parçalar.

α -metildopa, histidin, levodopa ve 5-hidroksitriptofan çeşitli dekarboksilazlar tarafından metabolize olur.

Faz I reaksiyonlarda genellikle daha az aktif, bazen toksik ürünler oluşur.

Faz II reaksiyonlar

Glukronid, asetil, glutatyon, glisin, sülfat, metil veya suyla konjugasyon (yani glukronidasyon, asetilasyon vs.); genellikle inaktif ve kolay atılabilen ürünler oluşur.

Faz II reaksiyonlardan en önemlisi glukronidasyondur. Glukronidasyon bir mikrozomal enzim olan üridin 5'difosfat glukronat bilirübin glukrosil transferaz (UDP-glukronosil

Faz I reaksiyonlarla metabolize olan ilaçlara örnekler

Reaksiyon	Substrat ilaçlar
P450 sistemini kullanan oksidasyonlar	
Aromatik hidroksilasyonlar	Asetanilid, propranolol, fenobarbital, fenitoin, fenilbutazon, amfetamin, varfarin, 17 α -etinin östradiol, naftalen, benzpiren
Alifatik hidroksilasyonlar	Amobarbital, pentobarbital, sekobarbital, klorpropamid, ibuprofen, meprobamat, glutetimit, fenilbutazon, digitoksin
Epoksidasyon	Aldrin
N-dealkilasyon	Morfin, etilmorfin, benzfetamin, aminopirin, kafein, teofilin
O-dealkilasyon	Kodein, p-nitroanisol
S-dealkilasyon	6-metiltiyopürin, metitural
N-oksidasyon	Anilin, klorfentermin, 2-asetilaminofluren, parasetamol, nikotin, metakualon
S-oksidasyon	Tiyoridazin, simetidid, klorpromazin
Deaminasyon	Amfetamin, diazepam
Desülfürasyon	Tiyopental, paratyon
Deklorinasyon	Karbon tetraklorür
P450 sistemini kullanmayan oksidasyonlar	
Flavin monooksijenasyon	Klorpromazin, amitriptilin, benzfetamin, desipramin, nortriptilin, metimazol, propiltiyourasil
Amin oksidasyon	Feniletilamin, adrenalin
Dehidrogenasyon	Etanol
Redüksiyonlar	
Azo redüksiyon	Prontosil, tartrazin
Nitro redüksiyon	Nitrobenzen, kloramfenikol, klonazepam, dantrolen
Karbonil redüksiyon	Metirapon, metadon, nalokson, prednizolon, varfarin, kloralhidrat
Hidrolizler	
Ester hidrolizi	Prokain, süksinilkolin, aspirin, klofibrat, metilfenidat
Amid hidrolizi	Prokainamid, lidokain, indometasin

Kaynak 2 Tablo 4.1 temel alınmıştır.

Faz II reaksiyonlarla metabolize olan ilaçlara örnekler

Reaksiyon	Substrat ilaçlar
Glukronidasyon	Bilirubin, D vitamini, diazepam, digitoksin, digoksin, indometasin, kloramfenikol, kodein, meprobamat, morfin, N-hidroksidapson, nitrofenol, parasetamol, probenesit, salisilik asit, steroid hormonlar, sulfatiazol, tiroid hormonları
Asetilasyon	Arilamin, dapson, hidralazin, histamin, isoniazid, klonazepam, meskalin, sülfonamidler
Glutatyonla konjugasyon	Etakrinik asit, brombenzen
Glisinle konjugasyon	Salisilik asit, benzoik asit, nikotinik asit, sinamik asit, kolik asit, deoksikolik asit
Sulfatla konjugasyon	Östron, anilin, fenol, 3-hidroksikumarin, parasetamol, metildopa
Metilasyon	Dopamin, efedrin, piridin, histamin, tiourasil
Suyla konjugasyon	Benzopiren 7,8-epoksit, stiren, 1,2-oksit, karbamazepin epoksit, lökotrien A ₄

Kaynak 2 Tablo 4.3 temel alınmıştır.

transferaz, UGT) aracılığıyla yapılır. Barbitüratlar glukronidasyonu indüklerler.

Ancak, bazı ilaçların glukronidasyon ürünleri de aktiftir. Prokainamid asetilasyona uğratınca, asetilprokainamid oluşur; asetilprokainamid de antiaritmik etkilidir. Morfin-6-glukronid, morfinden daha uzun süreli etkili bir analjeziktir. Minoksidil sülfat, minoksidilden daha aktif bir üründür.

Ön ilaçlar (prodrog)

Bazı ilaçlar vücuda alındıkları şekliyle aktif değildirler ve vücutta metabolize olduktan sonra aktif metabolitlere dönüşürler.

Tablo 4 Bazı ilaçların toksik metabolitleri.

Aktif ilaç	Toksik metabolit
Dapson	N-hidroksidapson
Halotan	Trifloroasetik asit
İsoniazid	Monoasetilhidrazin
Kloroform	Fosgen
Lidokain	Gliseril heksilidid
Metanol	Formaldehit, formik asit
Metoksifluran	Flor
Parasetamol	N-asetil-p-benzokuinonimin
Sülfonamidler	Asetilat türevleri

Ön ilaçlar ve aktif metabolitlerine örnekler

Ön ilaç	Aktif metabolit
Amitriptilin	Nortriptilin
Azatiyoprin	Merkaptopürin
Bakampisilin	Ampisilin
Diazepam	Nordiazepam → Oksazepam
Enalapril	Enalaprilat
Eroin	Morfin
Hint yağı	Risinoleik asit
İmipramin	Desmetilimipramin
Klofibrat	Klofibratik asit
Kloralhidrat	Trikloroetanol
Kodein	Morfin
Kortizon	Hidrokortizon
Lovastatin	Mevalonik asit türevi
Minoksidil	Minoksidil sülfat
Nordiazepam	Oksazepam
Prednizon	Prednizolon
Propranolol	4-hidroksi propranolol
Ramipril	Ramiprilat
Siklofosfamid	Fosfopramid mustard
Vitamin D ³	1,25-dihidroksikolekalsiferol
Zidovudin	Zidovudin trifosfat

METABOLİZMA KİNETİĞİ

Pek çok ilaç Michaelis-Menten kinetiğine uyar. Bu kinetiğin oluşması için ön şart reversibl kompetisyondur. Buna göre:

$$\text{İlaç metabolizması hızı} = \frac{V_{\text{maks}} \times [C]}{K_m + [C]}$$

V_{maks}: İlacın metabolize olabileceği maksimum hız.

C: İlacın konsantrasyonu.

K_m: V_{maks}'ın yarısına ulaşmak için gerekli ilaç konsantrasyonu.

Birinci derece kinetiği

Genellikle ilacın konsantrasyonu K_m'den çok küçüktür o zaman:

$$\text{İlaç metabolizması hızı} = \frac{V_{\text{maks}} \times [C]}{K_m}$$

Yani ilaç metabolizma hızı ilacın konsantrasyonu ile orantılıdır ve birinci derece kinetiği gözlenir. Bu şekilde birim zamanda ilacın sabit bir oranı metabolize olur.

Birinci derece kinetiğinde ilaç konsantrasyonu zaman ilişkisi:

$$C_t = C_0 e^{-kt} \Rightarrow \log C_t = \log C_0 - \frac{kt}{2.303}$$

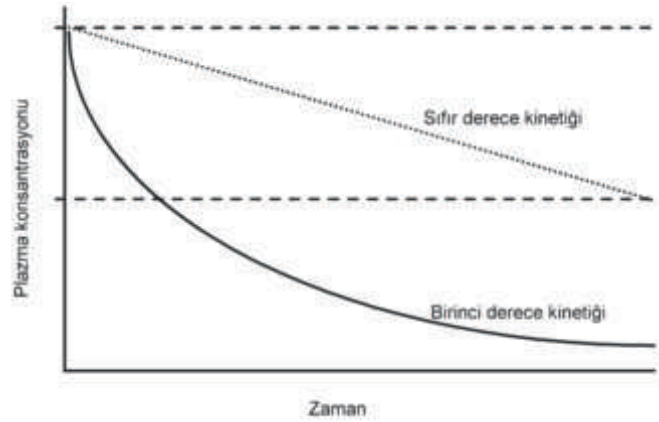
Bu formüle göre birinci derece kinetiğinin eksponansiyel olduğu görülmektedir. Konsantrasyon zaman ilişkisinin şematize edilmiş grafiği için bkz. Şekil 2.

Birinci derece kinetiğinde T aralıklarıyla verilen ilacın plazma konsantrasyon değişimleri:

$$\frac{C_{\text{maks}}}{C_{\text{min}}} = 2^{(T/t_{1/2})}$$

T: ilacın verilme aralığı (saat)

Şekil 2 Sıfır ve birinci derece eliminasyon kinetiklerinin şematik gösterimi. Zaman ve konsantrasyon eksenleri lineerdir.



Birinci derece kinetiğinin sonuçları

1. t_{1/2} sabittir.
2. Konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan dozla orantılıdır.
3. İdrarda değişmeden atılan ilacın miktarı dozla orantılıdır.
4. Kararlı durum plazma konsantrasyonu dozla orantılıdır.

Sıfır derece kinetiği

Az sayıda ilacın kullanılan dozu çok yüksektir ve ilacın konsantrasyonu K_m'den çok büyüktür. O zaman:

$$\text{İlaç metabolizması hızı} = \frac{V_{\text{maks}} \times [C]}{[C]} = V_{\text{maks}}$$

Bu şekilde ilaç metabolizması hızı sabit kalır. Birim zamanda ilacın sabit bir miktarı metabolize edilir.

Toksik veya yüksek dozlarda sıfır derece kinetiğine uyan bazı ilaçlar

Aspirin	Hidralazin
Barbitüratlar	Klorokin
Benzodiazepinler	Prednizolon
Dikumarol	Teofilin
Etanol	Tetrasiklin
Fenitoin	Trisiklik antidepressanlar

Sıfır derece kinetiğinin sonuçları

1. Konsantrasyonun zamanla azalması eksponansiyel değildir.
2. t_{1/2} doz arttıkça uzar.
3. Konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan dozla orantılı değildir.
4. İlacın idrarla değişmeden atılan miktarı dozla orantılı değildir.

Tablo 5 İlaç metabolizmasındaki genetik polimorfizmin bazı örnekleri. Klinik sonuçlar metabolizma defekti sonucunda oluşmaktadır.

Yetersizlik	Etkileyen enzim	İlaç (tedavide kullanımı)	Klinik sonuçlar
Ester hidrolizi	Plazma kolinesteraz	Süsinilkolin (nöromusküler bloker)	Uzun süren apne
N-asetilasyon	N-asetil transferaz	Hidralazin (antihipertansif) İsoniazid (antitüberküloz)	Lupus eritematozis benzeri sendrom Periferik nöropati
O-demetilasyon	CYP2C9	Omeprazol (ülser tedavisi)	Terapötik etkinliğin azalması
Oksidasyon	Aldehit dehidrogenaz	Etanol	Yüzde kızarma, ateş basması, kardiyovasküler belirtiler
	CYP2C9	S-varfarin (oral antikoagülan) Tolbutamid (hipoglisemik)	Kanama Kardiyotoksisite
	CYP2C19	Mefenitoin (antiepileptik)	Yüksek doz toksisitesi
	CYP2D6	Bufuralol (β -bloker) Debrisokin (antihipertansif) Nortriptilin (antidepresan) Kodein (analjezik)	β -blokağın şiddetlenmesi, bulantı Ortostatik hipotansiyon Toksosite artışı Analjezinin azalması

Kaynak 2 Tablo 4.4 temel alınmıştır.

- Kapasitesi sınırlı bölgeler için (örn. ilaçları metabolize eden enzimler, taşıyıcı proteinler vb.) ilaçların yarışımından dolayı ilaç-ilaç etkileşimi olasılığı vardır.
- Tekrarlanan dozlarda idame dozundaki küçük değişiklikler kararlı durum konsantrasyonlarında büyük oynamalar yapar.

İLAÇLARIN ATILIMLARI

İlaçların atılımlarında böbrek en önemli yoldur. Karaciğer yukarıda anlatıldığı üzere Faz I ve Faz II reaksiyonları ile ilaçların suda çözünürlüğünü artırıp böbreklerle atılmalarını hızlandırır. Karaciğer ayrıca ilaçların atılmasında en önemli ikinci yoldur ve bazı ilaçlar karaciğer tarafından safra yoluyla atılır (bkz. enterohepatik sirkülasyon). İlaçların diğer atılım yolları arasında akciğer (örn. inhalasyon anestetikleri, alkol), ter, süt ve salya sayılabilir. Alkali ilaçlar, iyon tuzağı nedeniyle süte (süt pH'sı 6.4-7.6) daha fazla geçer.

Süte geçen bazı ilaçlar

A vitamini	Benzodiazepinler	Kafein
Alkol	D vitamini	Kloramfenikol
Altın bileşikleri	Dapson	Lityum
Amiodaron	Doksepin	Opioidler
Antineoplastik ilaçlar	Ergotamin	Östrojenler
Atropin	İndometasin	Sülfonamidler
Barbitüratlar	İyodürler	Tetrasiklinler

İlaçların böbreklerle atılması

Glomerüler filtrasyon: Belirleyici olan ilacın molekül ağırlığı ve serbest (proteinlere bağlı olmayan) plazma konsantrasyonudur. Büyük molekül ağırlıklı ilaçlar (heparin, dekstranlar, protein hormonlar ve büyüme faktörleri gibi) glomerüler filtrata geçemez. Varfarinin %98'i proteine bağlıdır ve bu

nedenle total plazma konsantrasyonunun sadece %2'si glomerüler filtrata geçebilir. Yağda çözünürlük, ilacın glomerüler filtrata geçişini engellemez, ancak yağda çözünen ilaçlar kolayca geri emilirler.

Proksimal tübüler sekresyon: İlacın aktif transportla lümene taşınmasıdır. Anyonlar (zayıf asitlerin proton kaybetmiş formları, A^-) ve katyonlar (zayıf bazların protonlanmış formları, BH^+) için ayrı aktif transport mekanizmaları vardır. İlaçların böbreklerden eliminasyonu hakkında daha fazla bilgi için bkz. Konu 4.

Tübüler sekresyonla atılan bazı ilaçlar

Asidik ilaçlar	Bazik İlaçlar
Asetazolamid	Amilorid
Furosemid	Serotonin
Glisinle konjuge olmuş ilaçlar	Dopamin
Glukronidasyona uğramış ilaçlar	Simetidin
İndometasin	Histamin
p-aminohippürük asit	Triamteren
Penisilinler	Kinin
Probenesit	Tubokürarin
Salisilatlar	Kinidin
Sefalosporinler	Mepakrin
Tiazitler	Meperidin
	Morfin
	Neostigmin
	Prokain
	Prokainamid

Total vücut klirensi (CL_{total} , mL/dakika veya L/saat)

$$CL_{total} = CL_{karaciğer} + C_{Lböbrek} + CL_{akciğer} + CL_{diğerleri}$$

$$CL_{total} = k \times Vd$$

İlacın yarılanma ömrü

İlaç konsantrasyonunun yarısına düşmesi için geçen süredir.

Dağılım ve eliminasyon fazları için ayrı ayrı hesaplanır.

$t_{1/2\alpha}$: İlacın dağılım fazı yarılanma ömrü

$t_{1/2\beta}$: İlacın eliminasyon fazı yarılanma ömrü

$$t_{1/2\beta} = \frac{0.693}{k} = \frac{0.693 \times Vd}{CL_{total}}$$

Tekrarlanan dozlarda birikim oranı (R)

İlaçlar, $1.4t_{1/4}$ 'den daha kısa aralıklarla verilirse, yani aşağıdaki formüle göre hesaplanan sonuç 1'den büyükse, ilaç vücutta birikme eğilimindedir.

$$R = \frac{1.4t_{1/2}}{T}$$

İlaçların yarılanma ömrünü uzatan durumlar

1. Renal plazma akımında azalma (şok, kalp yetmezliği)
2. İlacın albuminden ayrılmasına yol açarak dağılım hacminin genişlemesine bağlı olan ikinci bir ilacın
3. Atılımının azalması (örn. böbrek yetmezliği, probenesit ile tübüler sekresyonun inhibisyonu)
4. Metabolizmanın azalması (örn. biyotransformasyonu inhibe eden ikinci bir ilaç verilmesi, karaciğer yetmezliği)

Doz hesaplama

İlaçların akılcı (rasyonel) kullanımı, doğru dozun uygulanmasını da gerektirir. Akılcı doz rejimi belli bir hedef ilaç konsantrasyonunun, tedavi edici etkiyi oluşturacağı varsayımına dayanır; bu değer için kitapçıkta terapötik plazma konsantrasyonu terminolojisi kullanılmıştır. Örn. digoksin için terapötik plazma konsantrasyonu, 0.5-2 ng/mL'dir. Hastaya özel farmakokinetik parametreler dikkate alınarak tedavi bireyselleştirilir ve hedef dokuda bu ilaç konsantrasyonuna ulaşmaya çalışılır. Önemli toksisite oluşturabilen ilaçlar için, genellikle verilen terapötik konsantrasyon aralığının en altı hedeflenerek tedaviye başlanır ve dozaj gerekirse gittikçe yükseltilir.

Kararlı durum konsantrasyonu

Pek çok klinik durumda ilaçlar vücutta belli bir kararlı durum konsantrasyonu hedeflenerek uygulanır. Sabit hızla infüze edilen veya belli aralıklarla verilen ilaçların plazma konsantrasyonunun zaman içinde artışları eksponansiyeldir. Ancak belli bir süre sonra ilaç ortalama kararlı durum konsantrasyonuna ulaşır ve ortalama plazma konsantrasyonu daha fazla yükselmez. Ortalama kararlı durum konsantrasyonunu belirleyen faktörler:

$$\text{Ortalama kararlı durum konsantrasyonu (mg/L)} = \frac{F (\%) \times \text{Doz (mg)}}{CL_{total} (\text{L/saat}) \times T (\text{saat})}$$

İlaç uygulanmaya başlandıktan:

- 1 $t_{1/2}$ sonra kararlı durum konsantrasyonunun %50'sine.
- 2 $t_{1/2}$ sonra kararlı durum konsantrasyonunun %75'ine.
- 3.3 $t_{1/2}$ sonra kararlı durum konsantrasyonunun %90'ına ulaşılır.
- Pratikte 4-5 yarılanma ömrü sonrasında kararlı duruma

eriştiği kabul edilir. Görüldüğü gibi kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için gerekli zamanı belirleyen tek değişken ilacın yarılanma ömrüdür.

Yükleme dozu

Acil durumlarda kararlı durum konsantrasyonuna daha çabuk geçmek için aşağıdaki formüle göre hesaplanarak yüklem dozu verilir:

$$\text{Yükleme dozu (mg)} = \frac{[Vd (\text{L}) \times \text{istenen kararlı durum konsantrasyonu (mg/L)}] \div F (\%)}$$

Süzdürme dozu

Eğer belli bir kararlı durum konsantrasyonu sürdürülmek isteniyorsa birim zamanda verilen ilaç miktarı ile atılan ilaç miktarı eşit olmalıdır. Aşağıdaki formülde günlük doz hesabı yapılmıştır:

$$\text{Süzdürme dozu (mg/gün)} = \text{Eliminasyon hızı (mg/gün)}$$

$$\text{Süzdürme dozu (mg/gün)} = CL (\text{L/gün}) \times \text{terapötik plazma konsantrasyonu (mg/L)}$$

Acil durumlarda İV infüzyonla verilen ilaçlar için formül şu şekilde yazılabilir:

$$\text{İnfüzyon hızı (mg/saat)} = CL (\text{L/saat}) \times \text{terapötik plazma konsantrasyonu (mg/L)}$$

Örnek vermek gerekirse Tablo 7'ye göre teofilinin 70 kg'lık bir erişkinde klirensi 2.8 L/saattir. Eğer 10 mg/L terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşmak hedefleniyorsa:

$$\text{İnfüzyon hızı} = 2.8 \times 10 = 28 \text{ mg/saat olmalıdır.}$$

Oral yolla T intervali ile verilen ilaçlar için formül şu şekilde yazılabilir:

$$\text{Oral süzdürme dozu (mg)} = \frac{\text{Eliminasyon hızı (mg/saat)}}{F_{oral}} \times T (\text{saat})$$

Burada her seferinde verilmesi gereken doz hesaplanmaktadır. Hesaplama ilaçların biyoyararlanımları (F_{oral}) da dikkate alınmıştır. Yukarıdaki örneğe göre teofilin oral yolla 12 saatte bir verilecekse ve gene 10 mg/L terapötik plazma konsantrasyonuna ulaşmak hedefleniyorsa ve teofilinin biyoyararlanımı 1 (= %100) kabul edilirse:

12 saatte bir verilmesi gereken ilaç miktarı = 28 mg/saat x 12 saat = 336 mg olmalıdır.

FARMAKOKİNETİK ETKİLEŞİMLER

İlaçlar birbirleriyle emilim, dağılım, metabolizma ve atılım düzeyinde etkileşebilirler. Örnek vermek gerekirse bu etkileşimler sonucunda emilim azaltılırsa veya metabolizması hızlandırılırsa etkisi ve plazma konsantrasyonunda azalma, metabolizması inhibe edilirse etkide artma ve plazma konsantrasyonunda yükselmeye neden olur. Bu durumlar özellikle terapötik pencereleri dar olan ve uzun süre kullanılması gereken ilaçlarda daha fazla önem taşır. İlaç etkileşimlerinin örnekleri çok fazla sayıdadır. Modern tıpta bu etkile-

İlaç metabolizmasını arttıran ilaçlara örnekler

İndükleyici	Etkilenen ilaç
Benzo[a]piren	Teofilin
Klorsiklizin	Steroid hormonlar
Etklorvinil	Varfarin
Glutetimit	Antipirin, glutetimit, varfarin
Griseofulvin	Varfarin
Barbitüratlar (sekobarbital hariç)	Barbitüratlar, kloramfenikol, klorpromazin, kortizol, kumarin antikoagülanlar, desmetilimipramin, digitoksin, doksorubisin, östradiol, fenilbutazon, fenitoin, kinin, testosteron
Fenilbutazon	Aminopirin, kortizol, digitoksin
Fenitoin	Kortizol, deksametazon, digitoksin, teofilin
Ritonavir	Midazolam (ritonavirin kronik uygulanmasında)
Rifampisin	Kumarin antikoagülanlar, digitoksin, glukokortikoidler, metadon, metoprolol, oral kontraseptifler, prednisolon, propranolol, kinidin
St. John's worth (sarı kantaron)	Alprazolam, siklosporin, digoksin, indinavir, oral kontraseptifler, ritonavir, simvastatin, takrolimus, varfarin

Kaynak 2, Tablo 4.5 temel alınmıştır.

İlaç metabolizmasını inhibe eden ilaçlara örnekler

İnhibitör	Etkilenen ilaç
Allopurinol	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid
Dietilpentenamid	Dietilpentenamid
Dikumarol	Fenitoin
Disülfiram	Antipirin, etanol, fenitoin, varfarin
Etanol	Klordiazepoksit (?), diazepam (?), metanol
Fenilbutazon	Fenitoin, tolbutamid
Greylfurt (suyu)*	Alprazolam, atorvastatin, sisaprid, siklosporin, midazolam, triazolam
İsoniazid	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid
İtrakonazol	Alfentanil, alprazolam, astemizol, atorvastatin, buspiron, delavirdin, diazepam, digoksin, felodipin, fenitoin, indinavir, kinidin, loratadin, lovastatin, midazolam, nisoldipin, ritonavir, sakonavir, siklosporin, sildenafil, simvastatin, sirolimus, sisaprid, takrolimus, triazolam, varfarin, verapamil,
Ketokonazol	Siklosporin, astemizol, terfenadin
Kloramfenikol	Antipirin, dikumarol, probenesit, tolbutamid
Nortriptilin	Antipirin
Oral kontraseptifler	Antipirin
Sekobarbital	Sekobarbital
Simetidin	Klordiazepoksit, diazepam, varfarin
Spironolakton	Digoksin
Troleandomisin	Teofilin, metilprednisolon

* Greylfurt suyu içeriği bağırsaklardan ilaçların atılımında rol oynayan P-glikoproteinlerin de inhibitörüdür ve siklosporin gibi bazı ilaçların biyoyararlanımını artırır.

Kaynak 2, Tablo 4.6 temel alınmıştır.

şimlerin olmadığına sağlıklı kontrolü, reçetede ilaçların etkileşimlerini araştıran bilgisayar programlarıyla yapılmaktadır. Konu 6'da, ilaç etkileşimlerinin önemli örnekleri verilecektir.

Tablo 6 Sitokrom P-450 izoenzim substrat, inhibitör ve indükleyicileri.

İzoenzim	Substrat		İnhibitör	İndükleyici
CYP1A2	Antipirin	Parasetamol	Enoksasin	Benzo[<i>a</i>]piren
	Fenasetin	Ropinirol	Etinilöstradiol	Izgara et
	Kafein	Tamoksifen	Fluvoksamin	Omeprazol
	Klomipramin	Teofilin	Simetidin	Sebzeler
	Olanzapin	R-varfarin	Siprofloksasin	Sigara
CYP2A6	Kumarin antikoagülanlar			
CYP2B6	Artemisinin	Sertralin		Barbitüratlar
	Bupropion	Siklofosfamid		Siklofosfamid
	Propofol	S-mefenitoin		
	Selejilin	S-mepobarbital		
CYP2C9	Doksisiklin	Karbamazepin	Amiodaron	Barbitüratlar
	Diklofenak	Lornoksikam	Disülfiram	Fenitoin
	Fenitoin	Losartan	Flukonazol	Karbamazepin
	Fenobarbital	Naproksen	Fluoksetin	Rifampisin
	Flurbiprofen	Piroksikam	Fluvoksamin	
	Fluvastatin	Selekoksib	İsoniazid	
	Glibenklamid	Sülfafenazon	İtrakonazol	
	Glimeprid	S-varfarin	Ketokonazol	
	Glipizid	Tikrinafen	Kloramfenikol	
	Heksobarbital	Tolbutamid	Kotrimoksazol	
	İbuprofen	Trimetadion	Metronidazol	
	İndometasin	Valproat	Sülfinpirazon	
			Simetidin	
			Tiklopidin	
CYP2C19	Amitriptilin	Nirvanol	Flukonazol	Barbitüratlar
	Diazepam	Omeprazol	Fluoksetin	Rifampisin
	İmipramin	Propranolol	Fluvoksamin	
	Klomipramin	S-mefenitoin	Omeprazol	
	Lansoprazol	Valproat	Tiklopidin	
	Naproksen	Varfarin		
CYP2D6	Bufrolalol	Klomipramin	Amiodaron	Bilinen indükleyicisi yoktur
	Bupranolol	Klorpromazin	Fluoksetin	İndükleyici
	Debrisokin	Kodein	Haloperidol	
	Dekstrometorfan	Meksiletin	Kinidin	
	Enkainid	Metoksiamfetamin	Klorokin	
	Fenformin	Metoprolol	Mibefranil	
	Flekainid	Oksikodon	Propafenon	
	Fluoksetin	Paroksetin	Sertralin	
	Guanoksan	Propafenon	Sitalopram	
	Haloperidol	Propoksifen	Simetidin	
	Hidroksodon	Risperidon	Tiyoridazin	
	Substrat	Trazodon		
	Selejilin	Trisiklik antidepresanlar		
	Sparteın	Venlafaksin		
Timolol				
Tiyoridazin				
Tramadol				
CYP2E1	Parasetamol	Halotan		Etanol
	Kloroksazon	Etanol		İsoniazid
	Enfluran			

Tablo 6 (devam)

İzoenzim	Substrat		İnhibitör	İndükleyici
CYP3A4/5	Alfentanil	Makrolidler	Dalfopristin	Aminoglutetimit
	Alprazolam	Metadon	Danazol	Barbitüratlar
	Amiodaron	Metilprednizolon	Delavirdin	Karbamazepin
	Amlodipin	Mibefranil	Diltiazem	Deksametazon
	Astemizol	Midazolam	Eritromisin	Griseofulvin
	Atorvastatin	Mifepriston	Etinil östradiol	Nafsilin
	Bepriidil	Mikonazol	Flukonazol	Fenitoin
	Bromokriptin	Nefazodon	Fluvoksamin	Rifampisin
	Dapson	Paklitaksel	Greyfurt (suyu)	Tiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon)
	Deksametazon	Parasetamol	İtrakonazol	
	Diazepam	Prednizolon	İsoniazid	
	Dihidroergotamin	Progesteron	Ketokonazol	
	Dihidropiridinler	Rapamisin	Kinidin	
	Diltiazem	Ritonavir	Kinupristin	
	Disopiramid	Sakuinavir	Klaritromisin	
	Doksorubisin	Serivastatin	Kloramfenikol	
	Ergotamin	Sertralin	Metilprednizolon	
	Etinilöstradiol	Siklofosfamid	Metronidazol	
	Etoposid	Siklosporin	Mibefranil	
	Felodipin	Simvastatin	Mikonazol	
	Fentanil	Sisaprid	Nefazodon	
	Finasterid	Spironolakton	Nifedipin	
	Flutamid	Sufentanil	Nikardipin	
	Gestoden	Sülfametoksazol	Norfloksasin	
	İfosfamid	Takrolimus	Oksikonazol	
	İndinavir	Tamoksifen	Prednizolon	
	İsradipin	Terfenadin	Ritonavir	
	Karbamazepin	Testosteron	Siklosporin	
	Kueitiapin	Tetrahidrokannabinol	Takrolimus	
	Kinidin	Triazolam	Telitromisin	
	Kinin	Troleandomisin	Troleandomisin	
	Kokain	Varfarin	Verapamil	
	Kortizol	Verapamil		
	Lidokain	Vinblastin		
Loratadin	Vinkristin			
Losartan	Zonisamid			
Lovastatin				

TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYLERİNİN İZLENMESİ

Terapötik indeksleri dar olan ilaçların terapötik plazma konsantrasyonlarının hastaya özel tedavi sınırlarında kalması veya toksik durumlarının tedavisi için yapılanları içerir.

Hastada C_{maks} , C_{min} , AUC, ilaç ve aktif metabolitlerinin toplam konsantrasyonu hesaplanmalıdır ve veriler hastanın kreatinin düzeyine göre düzeltilmelidir.

Terapötik ilaç düzeyi izlenmesinin klinikte yarar sağlayacağı bazı durumlar

Tedavi başarısızlığı

Hasta uyumunun kontrolü

Hastada ortaya çıkan beklenmedik veya olağan dışı cevapların nedenlerinin ortaya çıkartılması (örn. farmakogenetik mekanizmalar, böbreklerle eliminasyonun azalması)

Kişiyeye özel doz ayarlanması

İlaç yan etkilerinin önlenmesi

Klinik çalışmalara veri sağlanması

İlaç intoksikasyonlarının tanısı

Terapötik ilaç düzeyi izlenmesi üç düzeyde yapılabilir:

DCM (*drug concentration measurement, ilaç konsantrasyon ölçümü*): Sadece ilaçların konsantrasyonları ölçülür.

TDM (*therapeutic drug monitoring, terapötik ilaç izlenmesi*): Konsantrasyon ölçümü dışında ilacın hastadaki farmakokinetik parametreleri hesaplanır, hastanın ilacı kullanma endikasyonları, hastada oluşan yan etkiler ve kullandığı diğer ilaçlar da dikkate alınarak ilacın dozu ayarlanır.

ATDM (*advanced therapeutic drug monitoring, gelişmiş terapötik ilaç izlenmesi*): TDM'ye ek olarak izlemde, ilacın tüm metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri ve hastanın genetik profili de dikkate alınır.

Terapötik ilaç düzeyinin izlenmesi gerekebilecek bazı ilaçlar

Aminoglikozitler	Klonazepam
Amiodaron	Lamotrijin
Amitriptilin	Lidokain
Aspirin	Lityum
Diazepam	Metotreksat
Digoksin	Parasetamol
Disopiramid	Primidon
Etosüksimid	Prokainamid
Fenitoin	Siklosporin
Fenobarbital	Takrolimus
İmipramin	Teofilin
Karbamazepin	Valproat
Kinidin	Vankomisin

Tablo 7 Bazı ilaçların farmakokinetik parametreleri (Kaynak 2, Tablo 3.1 temel alınmıştır). Değerler 70 kg ağırlığında sağlıklı erişkin erkek içindir.

İlaç	Oral biyo-yararlanım (%)	İdrarla atılım (%)	Proteinlere bağlanma (%)	Klirens (L/saat)	Dağılım hacmi (L)	Yarılanma ömrü (saat)
Amfoterisin B	~0	4	90	1.92	53	18
Amikasin	~0	98	4	5.46	19	2.3
Amoksisilin	93	86	18	10.8	15	1.7
Ampisilin	62	82	18	16.2	20	1.3
Asiklovir	23	75	15	19.8	48	2.4
Aspirin	68	1	49	39	11	0.25
Atenolol	56	94	5	10.2	67	6.1
Atropin	50	57	18	24.6	120	4.3
Diazepam	100	1	99	1.62	77	43
Digitoksin	90	32	97	0.234	38	161
Digoksin	70	60	25	7	500	40
Diltiazem	44	4	78	50.4	220	3.7
Disopiramid	83	55	35-80	5.04	41	6
Enalapril	95	90	55	9	40	3
Eritromisin	35	12	84	38.4	55	1.6
Etambutol	77	79	5	36	110	3.1
Fenitoin	90	2	89	Konsantrasyona bağlı	45	Konsantrasyona bağlı
Fenobarbital	100	24	51	0.258	38	98
Fluoksetin	60	3	94	40.2	2500	53
Furosemid	61	66	99	8.4	7.7	1.5
Gentamisin	~0	90	10	5.4	18	2.5
Hidralazin	40	10	87	234	105	1
İmipramin	40	2	90	63	1600	18
İndometasin	98	15	90	8.4	18	2.4
Kaptopril	65	38	30	50.4	57	2.2
Karbamazepin	70	1	74	5.34	98	15
Kinidin	80	18	87	19.8	190	6.2
Klonidin	95	62	20	12.6	150	12
Kloramfenikol	80	25	53	10.2	66	2.7
Klordiazepoksit	100	1	97	2.28	21	10
Klorokin	89	61	61	45	13000	214
Klorpropamid	90	20	96	0.126	6.8	33
Labetalol	18	5	50	105	660	4.9
Lidokain	35	2	70	38.4	77	1.8
Lityum	100	95	0	1.5	55	22
Meperidin	52	12	58	72	310	3.2
Metimazol	~100	65	-	-	40	4-6
Metoprolol	38	10	11	63	290	3.2
Metotreksat	70	48	34	9	39	7.2
Metronidazol	99	10	10	5.4	52	8.5

Tablo 7 (devam)

İlaç	Oral biyo-yararlanım (%)	İdrarla atılım (%)	Proteinlere bağlanma (%)	Klirens (L/saat)	Dağılım hacmi (L)	Yarılanma ömrü (saat)
Midazolam	44	56	95	27.6	77	1.9
Morfin	24	8	35	60	230	1.9
Nifedipin	50	0	96	29.4	55	1.8
Nortriptilin	51	2	92	30	1300	31
Parasetamol	88	3	0	21	67	2
Prazosin	68	1	95	12.6	42	2.9
Pridostigmin	14	85	?	36	77	1.9
Prokainamid	83	67	16	36	130	3
Propiltiourasil	50-80		75		20	1.25
Propranolol	26	1	87	50.4	270	3.9
Ranitidin	52	69	15	43.8	91	2.1
Rifampisin	yüksek	7	89	14.4	68	3.5
Salisilik asit	100	15	85	0.84	12	13
Sefaleksın	90	91	14	18	18	0.9
Sefalotin	~0	52	71	28.2	18	0.57
Siklosporin	23	1	93	24.6	85	5.6
Simetidin	62	62	19	32.4	70	1.9
Siprofloksasin	60	65	40	25.2	130	4.1
Sülfametoksazol	100	14	62	1.32	15	10
Teofilin	96	18	56	2.8	35	8.1
Terbutalin	14	56	20	14.4	125	14
Tetrasiklin	77	58	65	7.2	105	11
Tobramisin	~0	90	10	4.62	18	2.2
Tokainid	89	38	10	10.8	210	14
Tolbutamid	93	0	96	1.02	7	5.9
Trimetoprim	100	69	44	9	130	11
Tubokürarin	~0	63	50	8.1	27	2
Valproik asit	100	2	93	0.462	9.1	14
Vankomisin	~0	79	30	5.88	27	5.6
Varfarin	93	3	99	0.192	9.8	37
Verapamil	22	3	90	63	350	4
Zidovudin	63	18	25	61.8	98	1.1

Terapötik ilaç düzeyi izlenmesinin rasyonel yapılabilmesi için temel kriterler

- İlaç reseptör etkileşmesinin reversibl olması ve tolerans gelişmemesi
- Aktif metabolit olmaması (veya tüm aktif metabolitlerin ölçülmesi)
- Plazma proteinlerine bağlanmada kişisel farklılıkların büyük olmaması
- Plazma örneklerinin kararlı durum konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra alınması
- Kontrollü klinik çalışmalarla konsantrasyon etki ve yan etki ilişkisinin belirlenmiş olması
- Diğer ilaçlar, elektrolitler, başka hastalıklar gibi diğer faktörlerin kontrol altında olması
- İlaç ölçümü için yeteri derecede özgün ve duyarlı analitik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmiş olması
- Terapötik ilaç düzeyi izlenmesi, hastanın klinik değerlendirilmesinin yerini almaz!!!

KAYNAKLAR

(aşağıda okuyucuya kitapçığın ana kaynakları dışında yararlanılması için önerilen konuya özel ek kaynaklar yer almaktadır)

1. Baker SM. Who ignores individuality fails the patient. *Altern Ther Health Med.* 2007;13(2):S88-95.
2. Chiu WA, Barton HA, DeWoskin RS, Schlosser P, Thompson CM, Sonawane B, Lipscomb JC, Krishnan K.

Evaluation of physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment. *J Appl Toxicol.* 2007;27(3):218-37.

3. Holford NH, Sheiner LB. Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther.* 1982;16(2):143-66.
4. Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet.* 1981;6(6):429-53.
5. Kivisto KT, Niemi M. Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res.* 2007;24(2):239-47.
6. Kusuvara H, Sugiyama Y. ATP-binding cassette, subfamily G (ABCG family). *Pflugers Arch.* 2007;453(5):735-44.
7. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltés E. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006;2(6):895-921.
8. The patient, the drug and the kidney. *Drug Ther Bull.* 2006;44(12):89-95.
9. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(3):209-19.