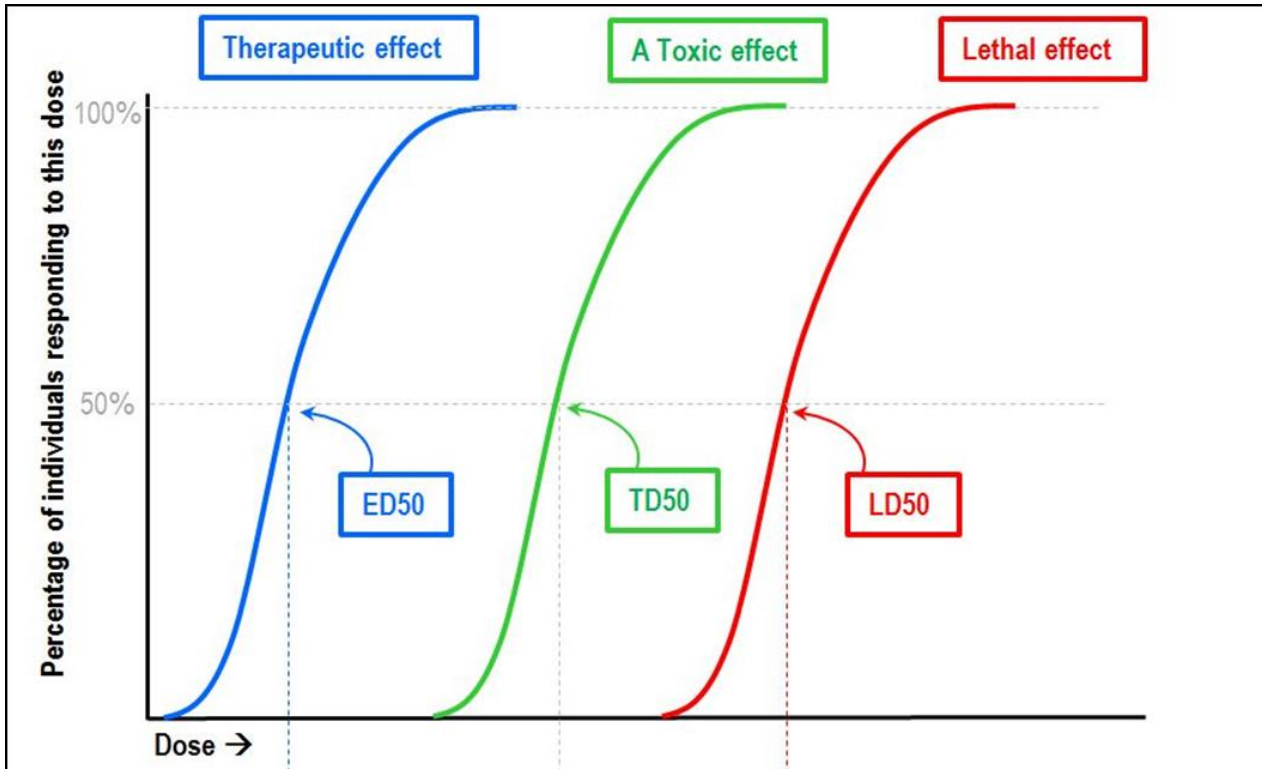


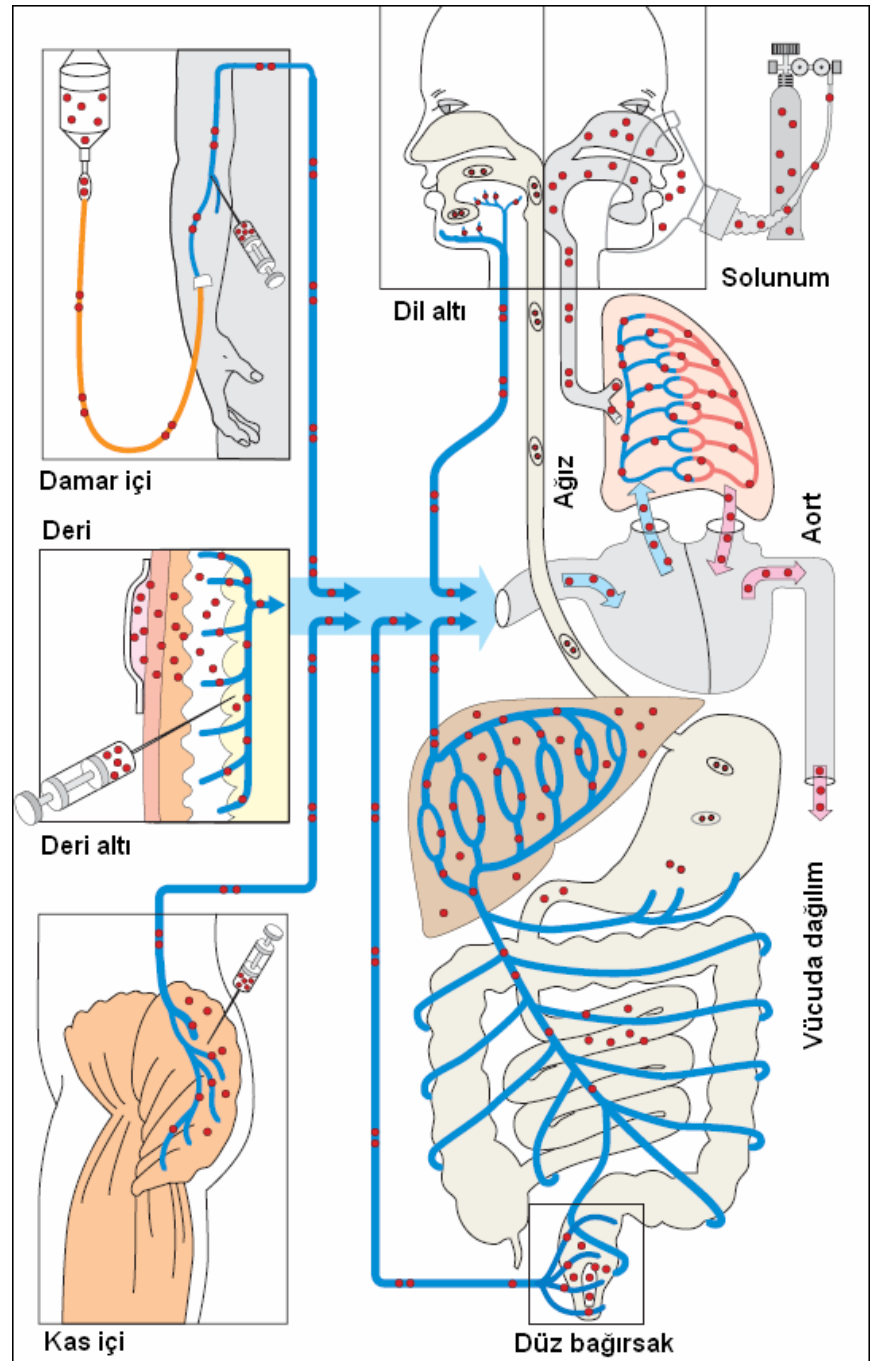
# İlaçların Dozları ve Pratik Hesaplama Yöntemleri



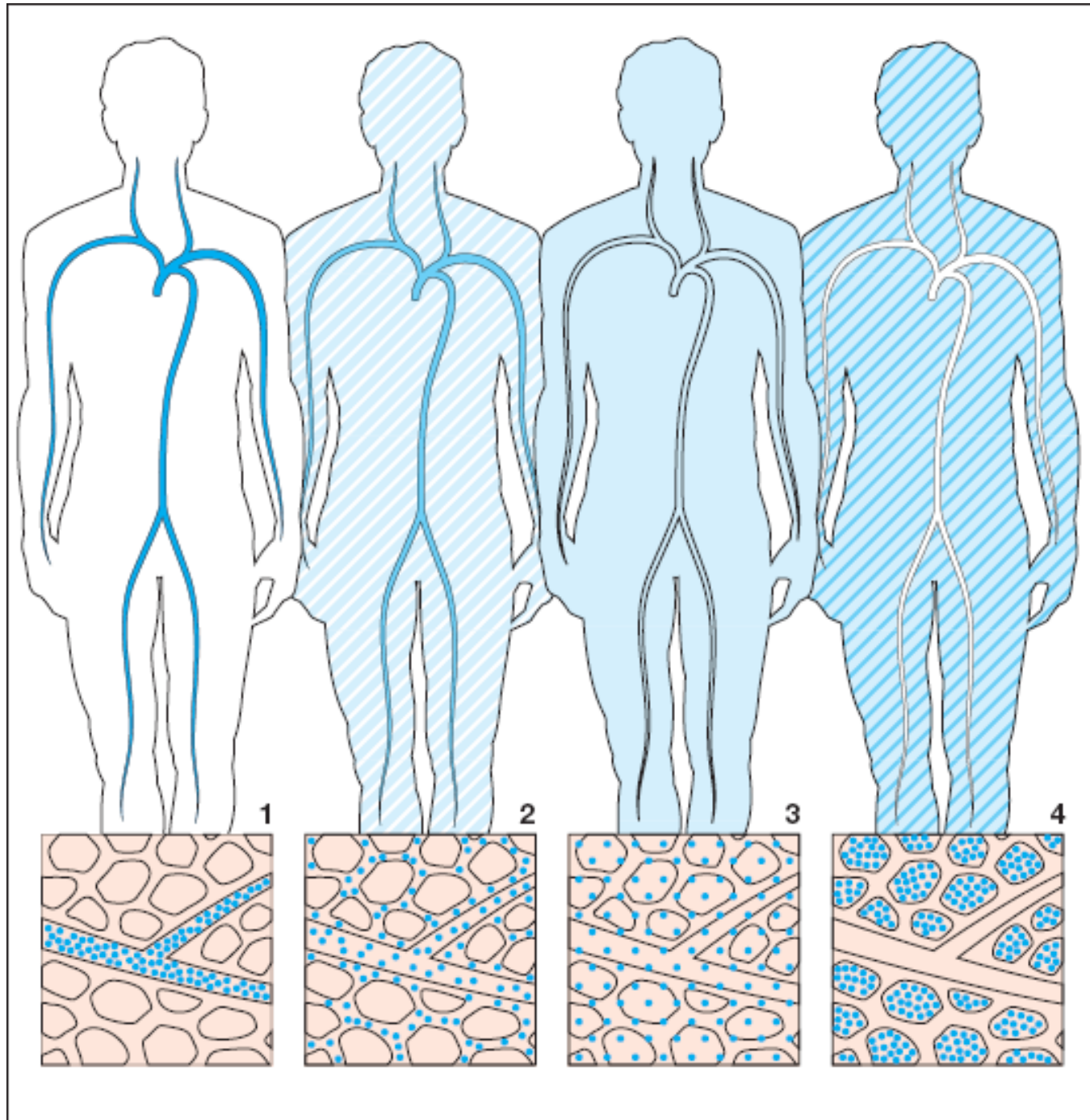
# Genel Bilgiler

- Hedeflenen etkiyi oluşturmak için gerekli ilaç miktarına doz denir.
- İlaçla istenilen etki;
  - Hedef yapıya ulaşabilmesi,
  - Orada belli bir yoğunluğa ulaşması ve
  - Belli bir süre kalması ile sağlanır.
- İlaç yoğunluğu hedef yapıda belli bir yoğunluğun altına indiğinde etki sona erer.

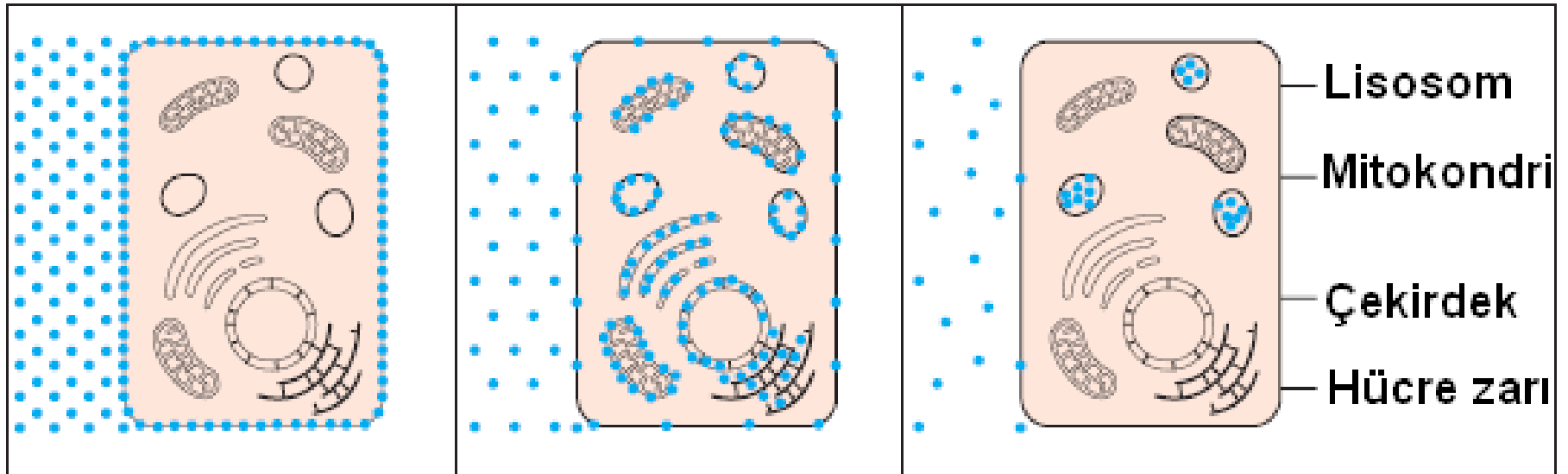
# İlaçların emilimi



# İlaçların dokulara dağılımı



# İlaçların hedef yapılara ulaşması ve etki süresi bittiğinde bu yapılardan uzaklaşması



# İlaç Dozları

- İlaç dozları başlıca;
  - Etkisiz doz (NOEL)
  - Etkili doz (ED)
  - Zehirli doz (LOAEL)
  - Öldürücü doz (LD) olmak üzere 4'e ayrılır.

## Etkisiz doz (No Observed Effect Level, NOEL)

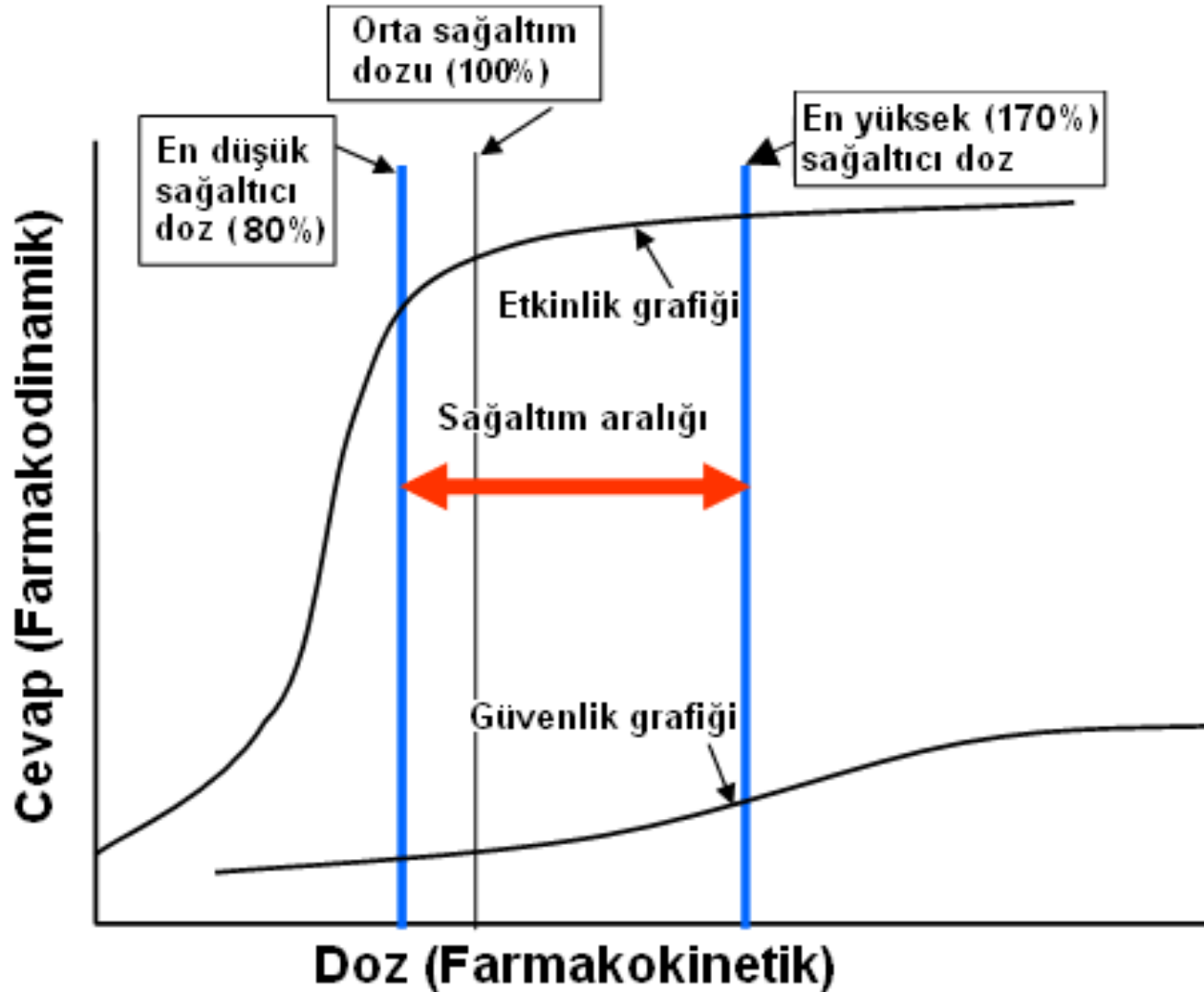
- Uygulandığı zaman herhangi bir **sağaltıcı etki oluşturmayan** ilaç miktarıdır.
- Herhangi bir maddenin **etkisiz miktarının belirlenmesi** gereklidir.
- Deneysel olarak yapılacak çalışmalarla hesaplanması **bir maddenin zararsız miktarını ortaya koymak** açısından önem taşır.

# Etkili doz (Effective Dose, ED)

- Hedef yapıda **istenilen etkiyi oluşturan** ilaç miktarıdır.
- **Terapötik, Offisiyel, Efektif ve Sağlatıcı** doz olarak da bilinir.
- Kullanılan ilaç miktarına göre üçe ayrılır;
  - **En küçük** sağaltım dozu (**Dosis minima**)
  - **Orta** sağaltım dozu (**Dosis media**) ve
  - **En yüksek** sağaltım dozu (**Dosis maxima**)



# Etkili doz (Effective Dose, ED) grafiđi



# Etkili doz (Effective Dose, ED)

- En yüksek sağaltım dozu reçeteye;
  - Bir defaya mahsus en yüksek sağaltım dozu ve
  - Bir günlük en yüksek sağaltım dozu olarak iki şekilde yazılır.
- Bunlar ilacın hekimin reçetesi olmadan bir defa veya bir gün dışında eczacı tarafından hastaya verilemeyeceğini belirtir.

# Zehirli doz (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)

- Verildikten belli bir süre sonra zehirlenmeye sebep olabilecek ilaç miktarıdır.
- Zehirlenme belirtileri
  - Klinik
  - Biyokimyasal veya
  - Patolojik olarak ortaya çıkabilir.

# Öldürücü doz (Lethal Dose, LD, ÖD)

- Uygulandıktan belli bir süre sonra ölüme yol açan ilaç miktarıdır.
- ÖD50: Verildikten sonra deney hayvanı popülasyonunda 24 saat içinde % 50 ölüme sebep olan doz olarak bilinir.



# Öldürücü doz (Lethal Dose, LD, ÖD)

ÖD50'ye göre ilaç zehirlilikleri

- Az zehirli: ÖD50 5-15 g/kg
- Orta zehirli: ÖD50 0.5-5 g/kg
- Zehirli: ÖD50 50-500 mg/kg
- Çok zehirli: ÖD50 5-50 mg/kg
- Çok şiddetli zehirli: ÖD50 <5 mg/kg



# İlaç Dozunun Tayini

- İlaç dozları belirlenirken;
  - Kullanılma yolu
  - Hayvan türü
  - Hayvanın yaşı
  - Vücut yüzey alanı ve
  - Biyotransfotmasyon (BT) 'u dikkate alınır.

# Hayvanın Türü

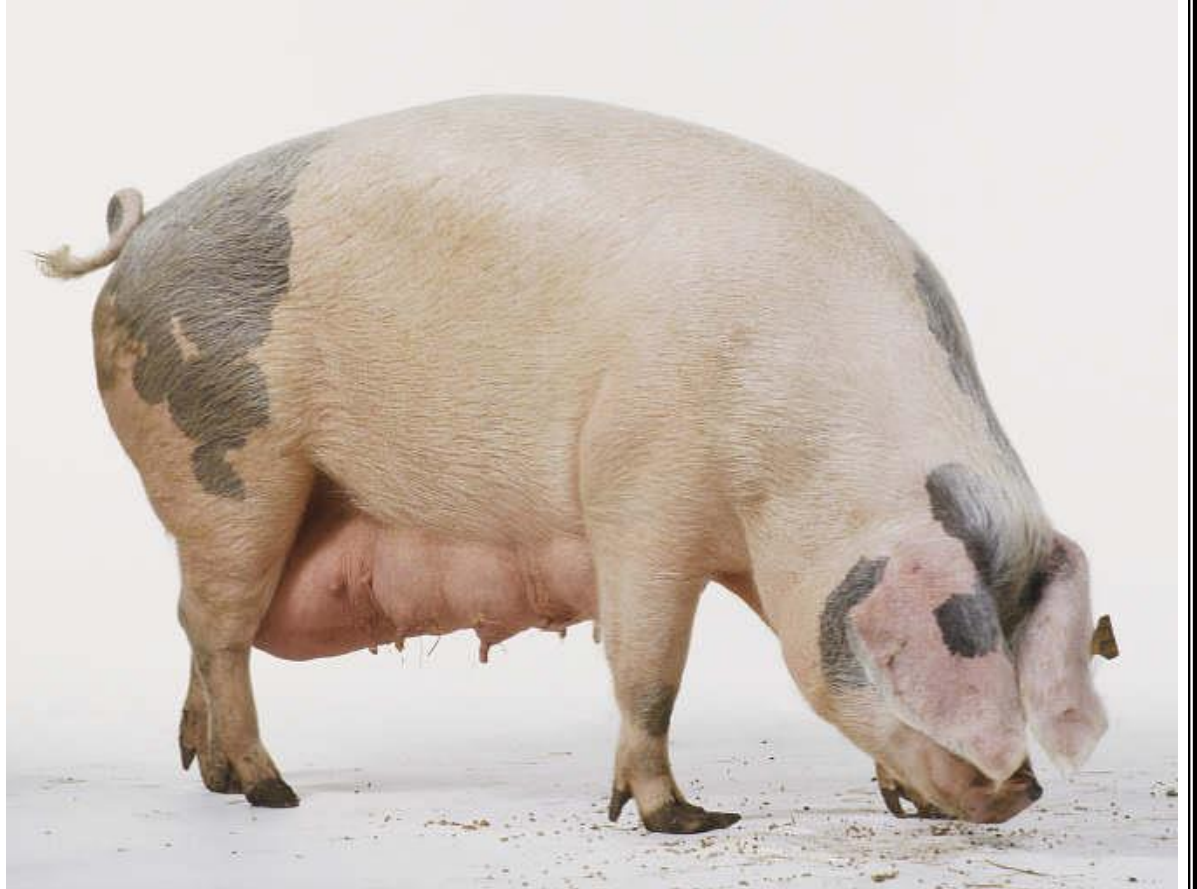
- Birim canlı ağırlık belirtilmeden, hayvan türü belirtildi ise canlı ağırlık;
  - Yetişkin bir at ve sığır: 500 kg





# Hayvanın Türü

Domuz: 150 kg





# Hayvanın Türü



Koyun, keçi, buzağı ve tay: 50 kg



# Hayvanın Türü

Köpek: 10 kg



# Hayvanın Türü

Kedi: 5 kg



# Hayvanın Türü

- Hayvan türleri dikkate alındığında **At'**a uygulanan doz **1 birim** olarak dikkate alınır.
- Buna göre:
  - **Sığır:** **1.5 birim**
  - **Koyun, keçi, buzağı ve tay:** **1/5 birim**
  - **Köpek:** **1/10 birim**
  - **Kedi ve tavşan:** **1/20 birim** ve
  - **Kanatlı:** **1/25** veya **1/50 birim**

# Kullanılma Yolu

- İlaçların vücuda uygulama yerine göre
  - Ağızdan uygulanan dozu **1 birim**
  - Deri altı (DA): **1/10**
  - Damar içi (Dİ): **1/25-1/50** olarak hesaplanabilir.



# Hayvanın Yaşı

- Dozun yaşa göre tespit edilmesinde **erginler 1 birim** olarak dikkate alınır. Buna göre:
  - Orta yaşlılar: **1/2 birim**
  - Gençler: **1/4 birim**
  - Çok gençler: **1/8 birim**
  - Süttekiler: **1/16 birim**

# Hayvanın Yaşı

## •Sığır:

- 2-4 yaş (ergin)
- 1-2 yaş (orta)
- 6 ay-1 yaş (genç)
- 3-6 ay (çok genç)
- 1-3 ay (süt)



# Hayvanın Yaşı

## •At:

- 3-6 yaş (ergin)
- 1.5-3 yaş (orta)
- 9-18 ay (genç)
- 5-9 ay (çok genç)
- 1-5 ay (süt)





# Hayvanın Yaşı

- Koyun-keçi:

- 1.5-3 yaş (ergin)
- 9-18 ay (orta)
- 5-9 ay (genç)
- 3-5 ay (çok genç)
- 1-3 ay (süt)



# Hayvanın Yaşı

- Köpek:

- 6 ay-1 yaş (ergin)
- 3-6 ay (orta)
- 1.5-3 ay (genç)
- 20-40 gün (çok genç)
- 10-20 gün (süt)



# Vücut Yüzey Alanı

- Uygulamada kolay olmasa da vücut yüzey alanına göre de ilaç dozları hesaplanabilir.
- Deneysel çalışmalarda ise vücut yüzey alanına göre yapılacak doz hesaplanmalarının daha gerçekçi sonuç vereceği bildirilmiştir.
- Vücut yüzey alanına göre yapılan doz ayarlamasında  $\text{mg/kg}$  olan doz,  $\text{mg/m}^2$ 'ye çevrilir.

# İlaç Dozunun Tayini

## Vücut yüzey alanı

Tür	Ağırlık g	Yüzey alanı cm <sup>2</sup>	Ağırlığa göre doz mg	Yüzey alanına göre doz mg	Doz oranı
Fare	20	46	0.2	0.2	1.0
Sıçan	200	325	2	1.4	1.4
Kobay	400	565	4	2.4	1.6
Tavşan	1500	1270	15	5.5	2.7
Kedi	2000	1380	20	6.0	3.4
Köpek	12000	4770	120	24.8	4.8
İnsan	70000	18000	700	77.6	9.0

# Vücut Yüzey Alanı



1

9



# Vücut Yüzey Alanı

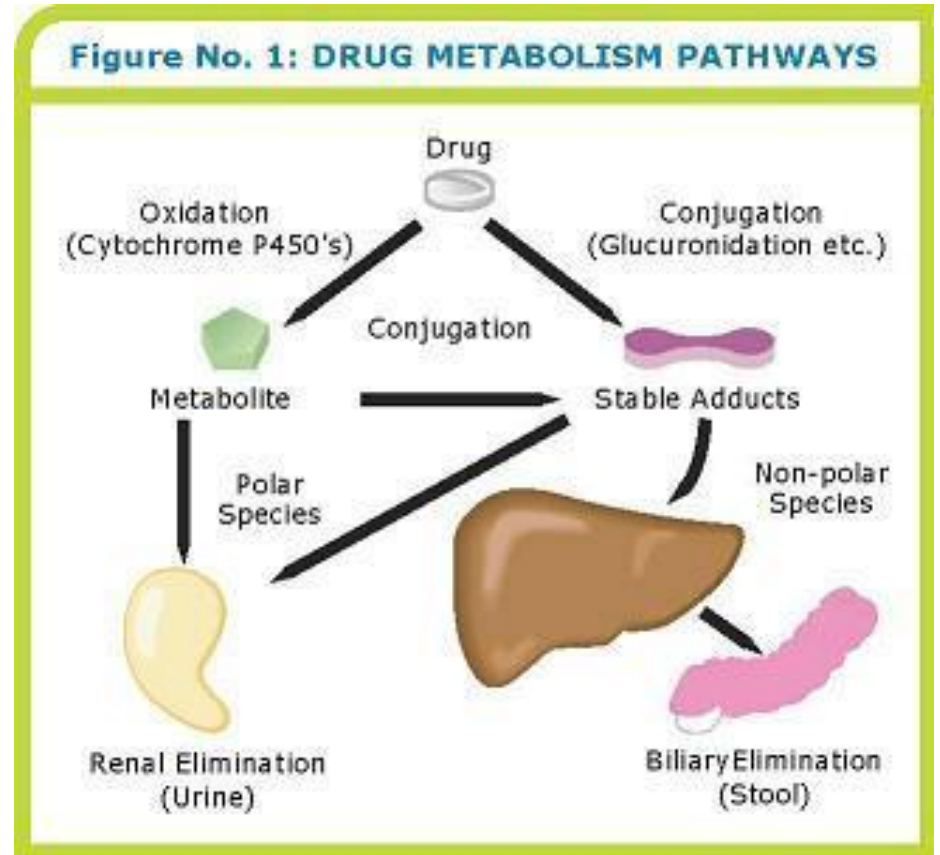
- Tabloda da görüldüğü gibi canlı ağırlığa göre insan ve fare arasında 3500 kat fark varken
- Vücut yüzey alanına göre bu fark 391'e inmektedir.
- Ancak toksikolojik ve farmakolojik incelemelerde genellikle doz ağırlık esas alınarak hesaplanır.
- Kanser sağaltımında ise genellikle ilaçlar vücut yüzey alanı dikkate alınarak yapılır.

# Vücut Yüzey Alanı

- Doz hesaplaması için kullanılacak vücut yüzey alanı aşağıdaki eşitlik kullanılarak yapılır:
- Vücut yüzey alanı=  $K \times W^{2/3} / 100$
- K: Türe özel faktör
  - Rat ve fare: 9
  - Kedi: 10
  - Köpek 10.1
  - İnsan: 10.6
- W: Vücut ağırlığı (kg)

# Atılma organlarının yetmezliğinde ilaç dozu tayini

- İlaçlar vücudu başlıca;
  - Böbrek ve
  - Safra (karaciğer) ile terk ederler.





# Atılma organlarının yetmezliğinde ilaç dozu tayini

- Özellikle böbrek yetmezliğinde ilaç dozunun yeniden düzenlenmesi gereklidir.
- Böbrek görev testi olarak günümüzde en çok glomerüler süzülme hızı ölçülür.
- Bunun için de kreatinin klirensinden yararlanılır.

# Serum Kreatinin

- **Kreatinin** kaslarda kreatin fosfatın enzimatik olmayan yıkımlanma ürünüdür.
- Günde belli bir miktarda meydana gelir.
- **Glomerüler** süzülme ve **tubuler** salgılanma yolu ile vücuttan atılır.
- Kreatinin klirensi  $\pm\%10$  glomerüler süzülme hızına paralel gider.
- Serumda kreatinin seviyesinin yükselmesinin en önemli sebebi **böbrek hasarıdır**.

# Serum kreatinin

- İnsanlarda kreatinin serumda normal değeri 0.6-1.2 mg/kg'dır.
- Glomerüler süzülme hızında % 50 azalma, serum kreatinin seviyesinin 2 kat artması ile sonuçlanır.
- İlaç dozu da glomerüler süzülmenin azaldığı oranda **düşürülmelidir**.
- Yada doz aralıkları glomerüler süzülmedeki azalmaya oranla **artırılmalıdır**.

# Kreatinin klirensi (Cl)

- Glomerüler süzülme yolu ile serumdan kreatinin uzaklaştırılmasının bir ölçüsüdür.
- 1 dk'da kreatininden temizlenen plazma hacmini gösterir ve
- Birimi : ml/dk'dır.
- İnsanlarda normal kreatinin klirensi 75-125 ml/dk'dır.

# Kreatinin klirensi (Cl):

- Kreatinin klirensi aşağıdaki eşitlikle hesaplanır:
  - $Cl = Y_i \times V / Y_s$
  - $Y_i$ : İdrardaki kreatinin yoğunluğu
  - $Y_s$ : Serumdaki kreatinin yoğunluğu
  - $V$ : İdrar hacmi

# Kreatinin klirensi (Cl)

- Örnek:

- $Y_i$ : 100 mg/100 ml

- $Y_s$ : 1 mg/ 100 ml

- $V$ : 1 ml/dk

- $Cl = Y_i \times V / Y_s$

- $Cl = (100 \text{ mg/100 ml}) \times (1 \text{ ml/dk}) / (1 \text{ mg/100 ml})$

- $Cl = 100 \text{ ml/dk}$

# Kreatinin klirensi (Cl)

- Hesaplanan klirens değeri **insanlar için**
  - **75 ml/dk**'nın altında ise **hafif** derecede
  - **50 ml/dk**'nın altında ise **orta** derecede ve
  - **30 ml/dk**'nın altında ise **ileri** derecede **böbrek bozukluğunu** gösterir.

# Sağaltım İndeksi

- Bir ilacın zehirli veya öldürücü miktarı ile sağaltıcı miktarı arasındaki oranı veya genişliği ifade eder.
- Sağaltım indeksi ilacın hasta için güvenliğini gösteren en önemli faktördür.
- Sağaltım indeksi ne kadar büyükse ilaç hasta için ölçüde güvenli anlamına gelir.



# Sağaltım İndeksi

- Sağaltım indeksinin belirlenmesinde;
  - Öldürücü doz 50 ile Etkili doz 50 arasındaki oran dikkate alınır.
  - $SI = \frac{ÖD_{50}}{ED_{50}}$

# Sağaltım İndeksi

- Ancak birden fazla etkisi olan bir ilaç için tek bir sağaltım indeksinden bahsedilemez.
- İstenilen etkiye ulaşmak için ilacın dozları arasında fark bulunur.

# Sağaltım İndeksi

- Örnek vermek gerekirse Morfinin:
  - Öksürük kesici etkisi düşük dozlarda ortaya çıkarken
  - Ağrı kesici etkinliği için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır.
- Morfin:
  - Öksürük kesici olarak kullanıldığında Sİ büyük
  - Ağrı kesici amaçla kullanıldığında Sİ küçüktür.

# Mutlak güven faktörü (MGF)

- İlacın sağaltım amacı ile kullanırken güvenliğinin bir diğer ölçüsü de **Mutlak güven faktörüdür**.
- Bu değer **Öldürücü doz 1** ile **Etkili doz 99** arasındaki **oranla elde edilir**.
- **MGF =  $\text{ÖD}_1 / \text{ED}_{99}$**

# Mutlak güven faktörü (MGF)

- Mutlak Güven Faktörü 1'den büyükse:
  - Hayvan topluluğunun % 99'unda etkin olan dozun ancak bunların % 1'inde öldürücü olabileceğini gösterir.
- Mutlak Güven Faktörü 1'den küçükse;
  - En büyük etkili dozun (ED) > en küçük öldürücü dozu (ÖD) aştığını gösterir.

# Standart Güvenlik Aralığı (SGA)

- Bu da ilacın güvenliği açısından bir ölçüdür.
- Öldürücü doz 1'e ulaşmak için Etkili doz 99'un yüzde kaç oranda artırılması gerektiğini gösterir.
- $SGA = (\text{ÖD1} - \text{ED99}) \times 100 / \text{ED99}$

# İlaç & Fizyolojik Madde & Zehir

- İlaç, fizyolojik madde ve zehir arasında kesin bir sınır çizmek mümkün değildir. Örneğin;
- İlaçlar yüksek dozlarda zehir etkisini gösterirken;
- Zehir olan bazı maddeler (Striknin, Arsenik) ilaç olarak kullanılabilir.
- Hatta vücuda alınan bazı fizyolojik maddeler (A ve D vitaminleri, su, tuz) yüksek dozlarda zehir etkisi gösterebilirler.

# İlaç & Fizyolojik Madde & Zehir

- Buna göre bir maddenin ilaç, zehir yada fizyolojik madde olarak nitelendirilebilmesi için:
  - Kullanım miktarı (dozu) ve
  - Kullanım amacı önemlidir.
- Bu durumda fizyolojik bir madde ilaç veya zehir olarak kullanılabileceği gibi;
- Bir ilaç zehir olarak ve
- Bir zehir de ilaç olarak kullanılabilir.



# Seçicilik

- Bir ilaç en belirgin etkisi ile tanınır.
- Ancak bunun yanında diğerk pek çok etkileri de bulunabilir. Örneğink: Morfin esas olarak
  - Narkotik ağrı kesicidir. Ancak morfinin;
  - Yatıştırıcı (sedatif)
  - Peklik (kabızlık) yapıcı (antidiaretik)
  - ADH salıverilmesine yol açıcı (antidiüretik) ve
  - Öksürük kesici (antitüssif) etkisi de vardır.

# Seçicilik

- Seçicilik kavramı ilaç tarafından öncelikle oluşturulan etkiyi ifade eder.
- Bu etki genelde diğer etkileri oluşturmak için gerekli daha az ilaç miktarı ile meydana getirilir.
- Seçici etkinlik Sağaltım İndeksinin hesaplanması ile ölçülebilir.

# Seçicilik

- Ancak gerçek bir seçici etkinlikten söz edildiğinde ilacın vücutta yalnızca bir etki meydana getirmesinden bahsedilir.
- Heparinin vücutta sadece pıhtılaşmayı önlemesi seçici etkinliğe örnek olarak verilebilir.

# Seçicilik

- Seçici etkinlik **farmakokinetik mekanizmalar** ile de meydana gelebilir.
- Örneğın **propantelin** ağızdan verildikten sonra sindirim kanalından **zor emilir** ve sadece **sindirim kanalı düz kaslarında parasempatolitik** etki meydana getirir.
- Ancak **atropin** **sistemik etki** oluştıracak düzeyde sindirim kanalından **emilebilir**.

# Özgünlük

- Özgünlük kavramı ise ilacın oluşturduğu etkiye tek bir etki mekanizmasının aracılık etmesidir.
- Burada ilacın etkisini belirleyen etki ettiği reseptörlerin dağılımı, tipi ve oranlarının farklı olmasıdır.
- Genel olarak etki yönünden ilacın özgün olması;
  - Seçiciliğini artırır.
  - İstenmeyen etkilerini azaltır ve
  - Sağaltım güvenliğini yükseltir.

# İlaç Bilgi Formu

DSÖ Teknik Raporlar Serisi: 867'deki örneğe göre

- Etkin maddenin **ismi**
- Farmakolojik **özellikleri** ve **etki şekli**
- **Kullanım** yerleri ve **tanı**
- **Dozaj** uygulamaları
  - **Genç** ve **yetişkinler** için ortalama ve sınır değerler
  - Doz **aralığı**
  - Ortalama **sağaltım süresi**
  - Dozun **artırılması** veya **azaltılmasını** gerektiren durumlar (karaciğer, böbrek, kalp hastalıkları)
  - İlaç **etkileşmeleri**

# İlaç Bilgi Formu

- Kullanılmaması gereken durumlar
- Tedbirler ve uyarılar (gebelik, sağım vs)
- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri (klinik olarak önemli ise)
- Doz aşımı
  - Klinik olarak görülebilecek belirtiler
  - İlaç sağaltımının kesilmesi ve destekleyici uygulama
  - Özel antidot

# İlaç Bilgi Formu

- Farmasötik bildirimler
  - Dozaj şekli
  - Etkin madde miktarı
  - Taşıt maddeler
  - Depolama şartları ve raf ömrü
  - Ambalaj şekli ve büyüklüğü
  - Ürün ve ambalaj şeklinin tanıtımı
  - Hukuki durumu (reçete gerekliliği, kontrollü olup olmadığı)
  - Üretici yada ithal eden firmanın adı, adresi, tlf no