

İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler

Genel Bilgiler

- İlaçların etkisini değiştiren faktörler
 - İlaçla ilgili faktörler
 - Canlı yapı ile ilgili faktörler ve
 - Çevre ile ilgili faktörler olarak sınıflandırılabilir.

Genel Bilgiler

- İlacın etkisini değiştiren faktörlerden;
 - Bazıları ilacın **farmakokinetiğini** etkileyerek etki yerindeki yoğunluğunu değiştirirler.
 - Bazıları da etkilenen **organ** veya **dokunun cevap verme yeteneğini** yada **duyarlılığını** değiştirerek etkili olurlar.

Genel Bilgiler

- Hekim reçeteye ilaç yazmadan önce ilacın etkisini değiştirebilecek faktörleri göz önüne alması gerekir.
- İlacın etkisini değiştirebilecek faktörler;
 - İlacın etkisinin çabukluğunu,
 - Etki süresini,
 - Etki şiddetini ve
 - Etki şeklini nicel ve nitel yönden değiştirebilir.

Maruz Kalma ile İlgili Faktörler

- Uygulama Yolu
- İlacın Veriliş Zamanı

Uygulama Yolu

- Uygulama yolu ilacın
 - Etkisinin başlama hızını
 - Şiddetini
 - Süresini
 - Biyoyaralanımını
 - Biyotransformasyonunu ve
 - Dozunu önemli ölçüde değiştirir.

Uygulama Yolu

- Örneğin **sindirim sisteminde**
 - **Kürar**
 - **Doğal** ve aside dayanıksız **penisilinler**
 - **Tiroksin dışındaki** hormonlar ve
 - Hayvanlarda(Gevişenlerde¹) **kalp glikozitleri** parçalandıkları için bu yolla kullanılmazlar.

¹ **Geviş getiren** : Mideleri dört bölmeden oluşan, selülozu sindirebilen, sığır, koyun, keçi, geyik, deve gibi hayvanlar, ruminant, gevişen. **Geviş** : Bazı hayvanların yutmuş olduğu yiyeceği ağzına getirip yeniden çiğnemesi. **Gevişen**; Veteriner alanında kullanılan bir kelimedir.

Kaynak: <https://nedir.ileilgili.org/gevi%C5%9Fen>

Uygulama Yolu

- Aynı şekilde **ağızdan** uygulandıklarında emilip **karaciğerde** ilk **geçiş etkisine** uğrayan
 - **Propranolol** ve
 - **Progesteron** vb ilaçlar da bu yolla kullanılmazlar.

İlacın Veriliş Zamanı

- Vücutta **biyolojik** olaylar ve ilaçların BT'na giren çeşitli **enzim etkinlikleri** **gün içi ritim** gösterir.
- Bu nedenle gün içinde **verilme zamanına** göre ilaçların **BT hızları** ve **yarılanma ömürleri** değişir.

İlacın Veriliş Zamanı

- Örneğin **uyku ilaçları**;
 - **Akşam** verildiklerinde **uykuya** yol açarlarken,
 - **Sabah** verildiklerinde **sakinleşme** yaparlar.
- **Ratlar²** **gece** beslenirler. **Sabah** midelerinde daha fazla **besin** bulunur.
- Özellikle **asidik ilaçlar aç karnına** verildiklerinde daha fazla emilirler.

² Rattus (halk arasında bilinen adıyla Sıçan veya Lağım faresi)

İlaçla İlgili Faktörler

- Doz
- İlacın Farmasötik Şekli ve Taşı
- İlacın Fiziki Durumu
- İzomer Şekli
- İlacın Serbest Baz, Asit yada Tuz Şeklinde Bulunması
- İlacın Saflığı

Doz

- İlaçla oluşturulan etki kullanılan ilaç miktarına göre değişebilmektedir.
- Örneğin **barbitüratlar**
 - **Küçük** dozlarda yatıştırıcı etki oluştururlarken;
 - **Büyük** dozlarda uykuya yol açarlar.
- **Apomorfin** ve **ipeka**
 - **Küçük** dozlarda balgam söktürücü olarak;
 - **Büyük** dozlarda kusturucu olarak görev yaparlar.

İlacın Farmasötik Şekli ve Taşıtı

- **Ağız yolu** ile verildiklerinde;
- **Sıvı** ilaçlar hemen **emilir**.
- **Tablet, draje** vb formülasyonlar önce **dağılma** ve **çözülmeye** maruz kalırlar.
- İlaçlar **uygulama aralıklarını uzatmak, uzun** süreli ve **kontrollü** bir sağaltım sağlamak amacı ile;
- **Bağırsak kaplamalı** tablet,
- **Sürekli salıveren** tablet ve
- **Kontrollü salıveren** tablet şekillerine sokulurlar.

İlacın Farmasötik Şekli ve Taşıtı

- Mineral yağ taşıtları ile hazırlanan merhemlerin etkisi hayvansal yağ ile hazırlanan merhemlere göre daha zayıftır.
- Antiseptiklerin alkoldeki çözeltileri sudaki çözeltilerinden daha etkindir.

İlacın Fiziki Durumu

- İlacın;
 - Partikül büyüklüğü
 - Kristal şekli ve
 - Solvasyon durumu etkisini önemli ölçüde değiştirir.
- İlacın partikül büyüklüğü esasta emiliminin değişmesi ile ilgilidir.
- Örneğin arseniğin partikül büyüklüğü küçüldükçe emilimi ve zehirliliği artar.

İlacın Fiziki Durumu

- İlacın **kristal şekli** de **dayanıklılığı** ve **emilimi** üzerine etkilidir.
- Kristaller **suda çözünme hızlarına** göre azdan çoğa doğru **stabil** < **metastabil** < **amorf** sırasını izler.

İlacın Fiziki Durumu

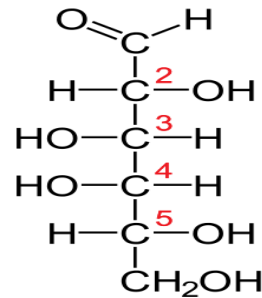
- İlaç moleküllerinin **solvasyon** durumu da **emilimi** üzerine etkilidir.
- İlaç molekülleri **kristalleşirken çözücü moleküllerini içerisine** alırlar. Bu kristallere **solvat** adı verilir.
- **Çözücü su** ise oluşan kristale **hidrat** adı verilir. Hidratlar anhidratlara göre **daha kolay çözünürler**.

İzomer Şekli

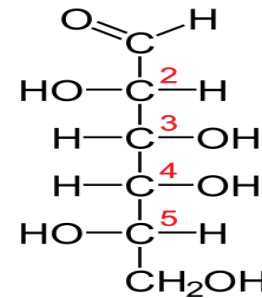
L İzomeri: Sondan fazla olan karbonun -OH grubu sol tarafa yerleştirildiğinde, L izomeri olarak bilinir.

D İzomer : Sondan fazla olan karbonun -OH grubu sağ tarafa yerleştirildiğinde, D izomeri olarak bilinir.

L ve D izomerizmi en çok şeker molekülleri ile birlikte kullanılır. İki boyutlu konfigürasyonları veya moleküllerin Fischer projeksiyonlarını adlandırmak için kullanılan bir adlandırma sistemidir. L ve D izomerleri arasındaki ana fark, sondan fazla karbon atomundaki -OH grubu konumunda. D izomerinde, penultimate karbonun OH grubu sağ tarafa yerleştirilirken L izomerinde, penultimate karbonun OH grubu sol tarafa yerleştirilir.



D-Galactose



L-Galactose

İzomer Şekli

- Optik izomerlerden L-izomerler genellikle D-izomerlere oranla daha etkindirler.
- Örneğin tetramizolün etkinliği nerdeyse tamamen L-izomerinin (levamizol) etkinliğine bağlıdır.
- İzomerler bazen ilacın etki kalıbını da değiştirebilirler.
- Örneğin:
 - D-amfetamin MSS'ni daha güçlü uyarırken;
 - L-izomeri SSS üzerine daha fazla etkir.

İlacın Serbest Baz, Asit yada Tuz Şeklinde Bulunması

- Zayıf organik asitlerin **alkali metallerle** olan tuzları herhangi bir pH'da **serbest asit** şekillerine göre daha fazla **çözünürler**.
- Bunun tersi **zayıf organik bazlar** için geçerlidir.
- **Zayıf asidik** bir maddenin **güçlü** bir alkali olan **sodyum tuzları** özellikle **midenin asit pH'sında** **çökerler**.

İlacın Saflığı

- İlaç ne kadar saf ve temizse etkinliği o ölçüde yüksektir.
- Ancak bazen ilaçlar bekletildiklerinde daha zehirli metabolitlerine dönüşebilir ve zehirlilikleri artabilir.

Canlı ile İlgili Faktörler

- Tür
- Cinsiyet
- Vücut Ağırlığı
- Yaş
- Irk
- Gebelik
- Hastalık Hali

Tür

- İlacın etkisini değiştiren en önemli faktörlerdendir.
- Hayvanlar arasındaki genetik ve fizyolojik farklılıklar ilacın hem farmakokinetiğini hem de farmakodinamiğini etkiler.
- Örneğin bir insanı öldürmeye yetecek kürar bir kurbağayı öldürememektedir.

Tür

- **Kedilerde** UDP-glukuronil transferaz bulunmadığından; **köpeklerde** de asetil transferaz yetersiz olduğundan bu enzimlerin aracılığı ile **BT'a uğrayan maddeler** bu türlerde **zehirli** olur.
- Bu maddelerin başında
 - fenoller,
 - aspirin,
 - fenitoin,
 - OF bileşikler ve
 - griseofulvin gelir.

Tür

- Gevişenlerde tetrasiklinler, makrolidler ve linkozamidler;
- Atlarda enrofloksasin, makrolidler, tetrasiklinler ve linkozamidler sindirim florasını değiştirerek hayvanların ölümüne sebep olabilmektedir.
- Tavşanlar linkomisine duyarlıdır.
- Perde ayaklı kanatlılar, güvercinler ve kobaylar linkozamidler ve aminopenisilinlere duyarlıdırlar.

Cinsiyet

- Erkeklik hormonları genellikle karaciğerde ME etkinliğini artırır.
- Tersine olarak dişilik hormonları ise azaltır.
- BT ile etkinsizleştirilen maddelere erkekler daha dayanıklıdır ancak;
Vücuda girdikten sonra BT ile etkinleşen maddelere dişiler daha toleranslıdır.

Vücut Ağırlığı

- Bu durum ilacın **dağıldığı** sıvı ve **doku kesimleri** açısından önemlidir.
- İlacın dağıldığı kesimlerin **büyüklüğü** ve **etki noktalarındaki yoğunlukları** ilaçların **etkisi** açısından son derece önemlidir.
- **Şişman** insanlar ile **Fazla besili** hayvanlarda vücut ağırlığının önemli kısmını **yağ dokunun** oluşturduğu dikkate alınmalıdır.

Yaş

- Yeni doğanlarda (4-8 haftalığa kadar) ve gençlerde ilaçların BT mekanizmaları yeterince gelişmemiştir.
- Yaşlılarda ise bu mekanizmaların etkinliği azalır.
- İlk 24 saatte sindirim sisteminde emilim etkinliği çok yüksektir ve bu dönemde verilen çeşitli maddelerin zehirliliği yüksek olacaktır.
- Yaşlılarda BT ve atılma organlarının etkinliği zayıfladığı için yetişkin dozunun $\frac{3}{4}$ 'ü uygulanır.

İrk

- İlaçların eliminasyonu, enzimler aracılığı ile oluşan metabolik değişmelere bağlı olduğundan, genetik değişiklikler, bireylerde ilaçların farmakokinetiğinde değişmelere neden olup o ilaçların toksisitesini etkilemektedir.

Ayrıca, genetik bozukluğa bağlı olarak reseptör proteinler de kalitatif ve kantitatif farklılıklar oluşabilir. Böylece, kişiler, kimyasala veya ilaca karşı farklı cevaplar verir.

İrk

Hayvanlarda; Collie ırkı başta olmak üzere bazı köpek ırklarında kan-beyin engeli fazla gelişmediği için ivermektine aşırı duyarlılık gösterirler.

- Şarole ve Brahman buzağılar OF bileşiklere duyarlıdırlar.
- Bazı koyun ırkları haloksonu metabolize edemezler.

Gebelik

- Fötal dolaşım anne dolaşımı ile bağlantılı olduğu için ilaçların dağılım hacimleri genişler.
- Karaciğerde BT enzim etkinliği ve safra ile ilaçların atılımı artar ve ilaçlardan beklenen yarar yeterli ölçüde gerçekleşemez.

Gebelik

- Gebelik ilerledikçe plazma proteinlerinin oranı azalır serbest ilaç yoğunlukları artar.
- Gebelerde kullanılacak ilaçların teratojenik etkisi, doğumu başlatıcı veya geciktirici etkileri ile sütte kalıntı bırakıp bırakmadığına dikkat edilmelidir.

Gebelik

• Gebelerde **önerilmeyen** ilaçların başlıcaları:

- Benzimidazoller
 - Albendazol
 - Mebendazol vb
- Kortikosteroidler
- Prostaglaninler
- Salisilatlar
- Cinsiyet hormonları
- Tetrasiklinler
- Sülfonamidler
- Opioidler
- Barbitüratlar
- Aşılar
- Giseofulvin
- Ketakonazol
- Sitotoksik ilaçlar
- Ksilazin

Hastalık Hali

- Emilme, BT ve atılma organlarının durumu ilaçların etkilerini önemli ölçüde değiştirir.
- Şok ve kalp yetmezliğinde ilaçların emilimi azalır.
- Mide-bağırsak kanalı hastalıklarında da ilaçların emilimi azalır.
- Karaciğer ve böbrek bozukluklarında da ilaçların BT ve atılma olayları aksar.

Hastalık Hali

- Karaciğer rahatsızlığında kullanılmayan ilaçlar

- Halojenli anestezikler
- Çırpınma önleyiciler
- β -reseptör blokörleri
- Butorfanol
- Dikloksasin
- Doksapram
- Doksisiklin
- Eritromisin
- Etilestrenol
- Fenilbutazon
- Flusitozin
- Griseofulvin
- Heparin
- Ketamin
- Kinidin
- Kloksasilin

Canlı ile İlgili Faktörler

- Karaciğer rahatsızlığında kullanılmayan ilaçlar
 - Kloramfenikol
 - Klorpromazin
 - Kortikosteroidler
 - Ketakonazol
 - Linkozamidler
 - Meklofenamik asit
 - Nafsilin
 - Pankuronyum
 - Pentobarbital
 - Rifamisinler
 - Sülfonamidler
 - Suksametonyum
 - Tübokürarin vb

Canlı ile İlgili Faktörler

- Böbrek rahatsızlıklarında kullanılmayan ilaçlar

- Asepromazin
- Alkuronyum
- Allopurinol
- Amfoterisin
- Aminoglikozidler
- Fentanil
- Doksapram
- Flusitosin
- Florourasil
- Gallamin
- Kaptopril
- Kalp glikozidleri
- Ketamin
- Meklofenamik asit
- Meperidin
- Metoksifluran

Canlı ile İlgili Faktörler

- Böbrek rahatsızlıklarında kullanılmayan ilaçlar
 - Nitrofurantoin
 - Piperazin
 - Prokainamid
 - NSAIDs
 - Pankuronyum
 - Sefalosporinler
 - Klorpromazin
 - Sülfonamidler
 - Tertasiklinler
 - Doksisisiklin hariç
 - Tiazid iřeticiler
 - Tubokürarin

Diğer Faktörler

- Sıcaklık
- Işık
- Yükseklik
- Oksijen Azlığı
- Bazı Fizyolojik Durumlar
- Psikolojik Durum

Sıcaklık

- Çevre sıcaklığı ilaçların etkisini az yada çok değiştirir.
- Sempatomimetik ilaçların etkisi sıcaklığın yükselmesi ile artar.
- Kurbağada kolşisinin zehirliliği 30 °C'de 19 °C'dekinin 400 katına çıkar.
- Solunum yolu ile atılan karbon tetraklorür, striknin, atropin ve malatyonun sıcaklık düştükçe (≤ 20 °C) zehirlilikleri artar.

Işık

- Radyasyona maruz kalınması;
- Kan-doku engelini etkiler.
- Enzim sistemlerini değiştirir.
- Normal atılma modellerini bozar.
- Bazı maddelerin vücutta oluşan metabolitleri hayvanı ışığa karşı duyarlı kılabilir.
- Bazı metabolitler ise ışığa maruz kaldıklarında idrar ve sütle atılırken renk değişikliğine uğrayıp bu sıvıları kalıcı olarak boyarlar.

Yükseklik

- Yükseklik artıkça amfetaminin etki süresi uzarken;
- Striknin ve hekzobarbitalin etki süresi kısalır.

Oksijen Azlığı

- Bu durum köpeklerin izoproteranol (İPT) ve digitale duyarlılığını azaltır.
- Karbonmonoksit (CO) maruz kalınması barbitürat anestezisinin süresini uzatır.

Bazı Fizyolojik Durumlar

- Gebeliğin sonuna doğru uterusun oksitosine ve ergot alkaloidlerine duyarlılığı artar.

Psikolojik Durum

- İnsanlar açısından önemli bir durumdur. Etkin madde yerine etkisiz madde içeren ilaca benzeyen maddeler ağrı ve endişede yararlı olabilmektedir.
- Plasebo olarak açıklanan bu duruma endojen opioid peptidlerin aracılık ettiği düşünülmektedir.

Psikolojik Durum

- Plaseboda tabletin rengi de önemlidir:
- Yeşil renktekiler sıkıntıda
- Sarı renkliler depresyonda
- Mavi renkliler sakinleşme istenen durumlarda
- Kırmızı renkliler ağrılı durumlarda etkili olur.