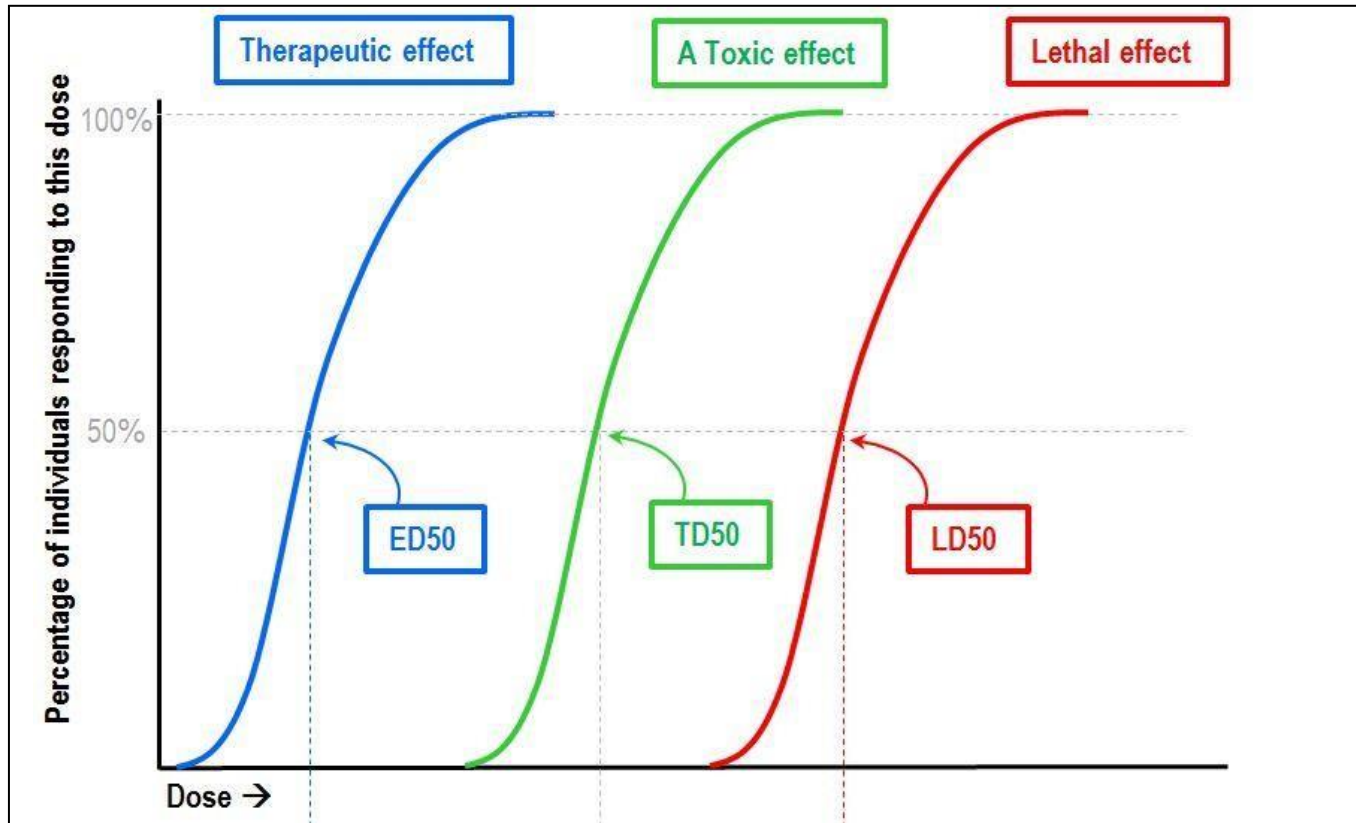


İlaçların Dozları

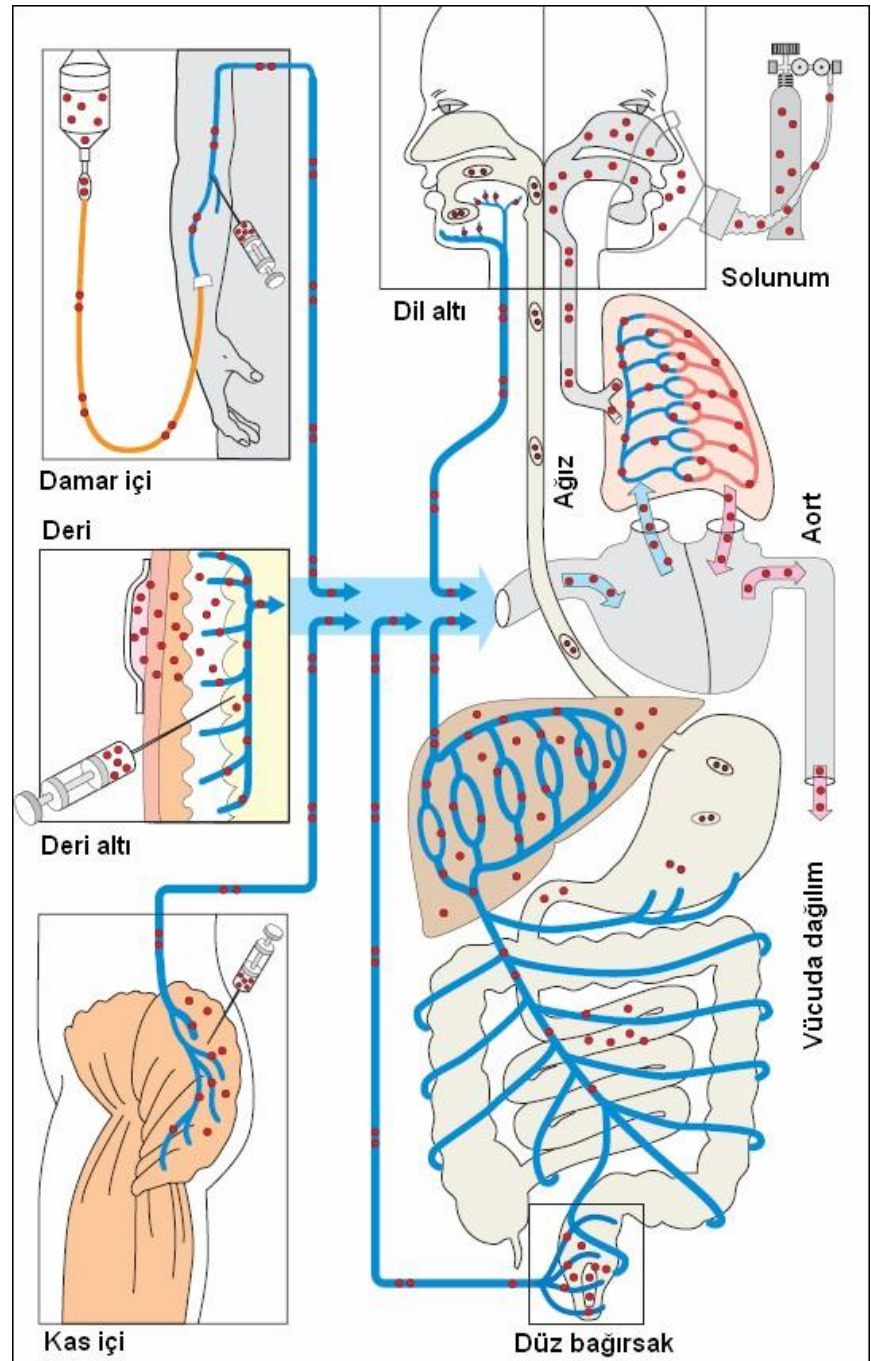
İLAÇLARIN DOZLARI



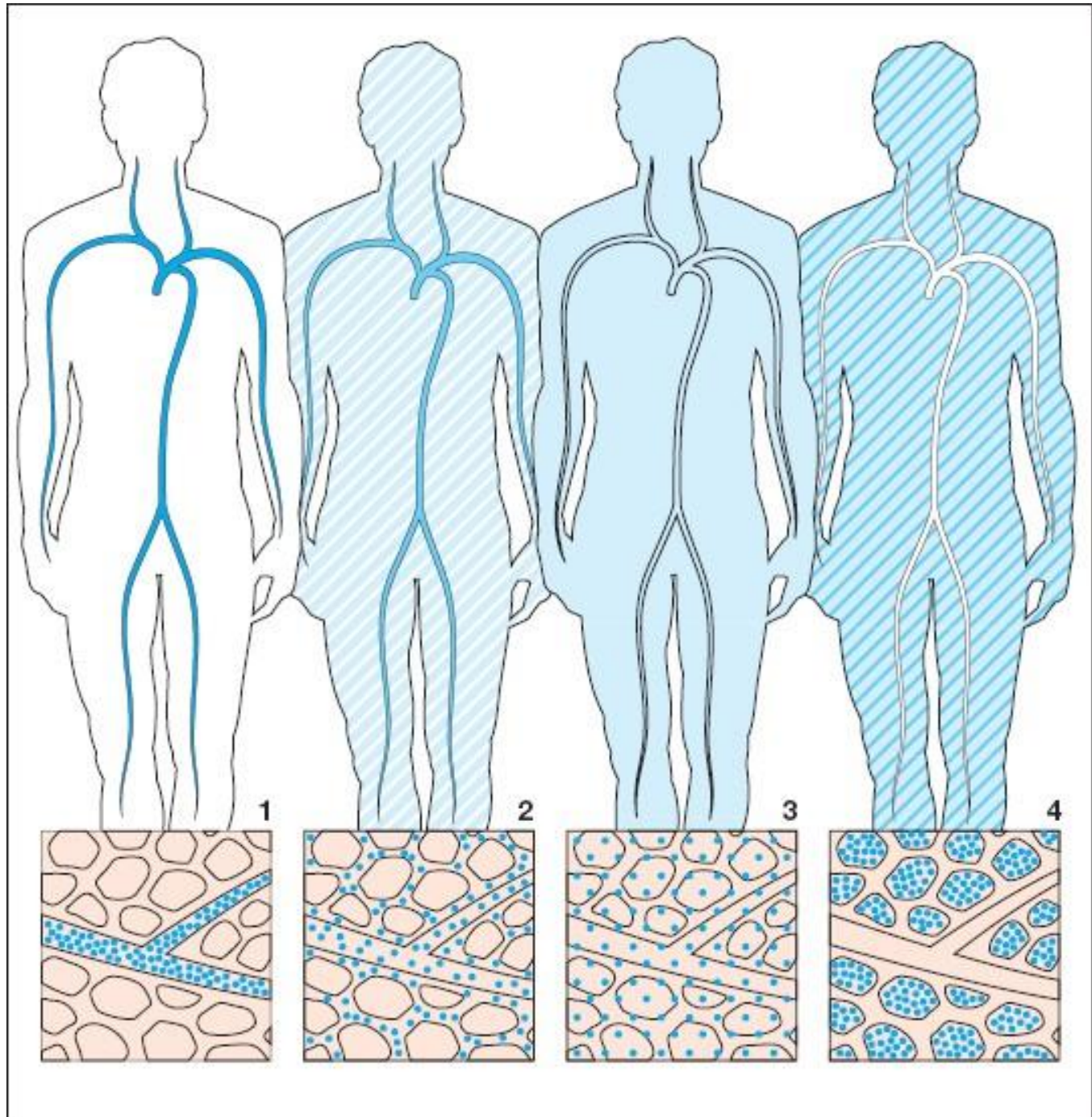
Genel Bilgiler

- 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.

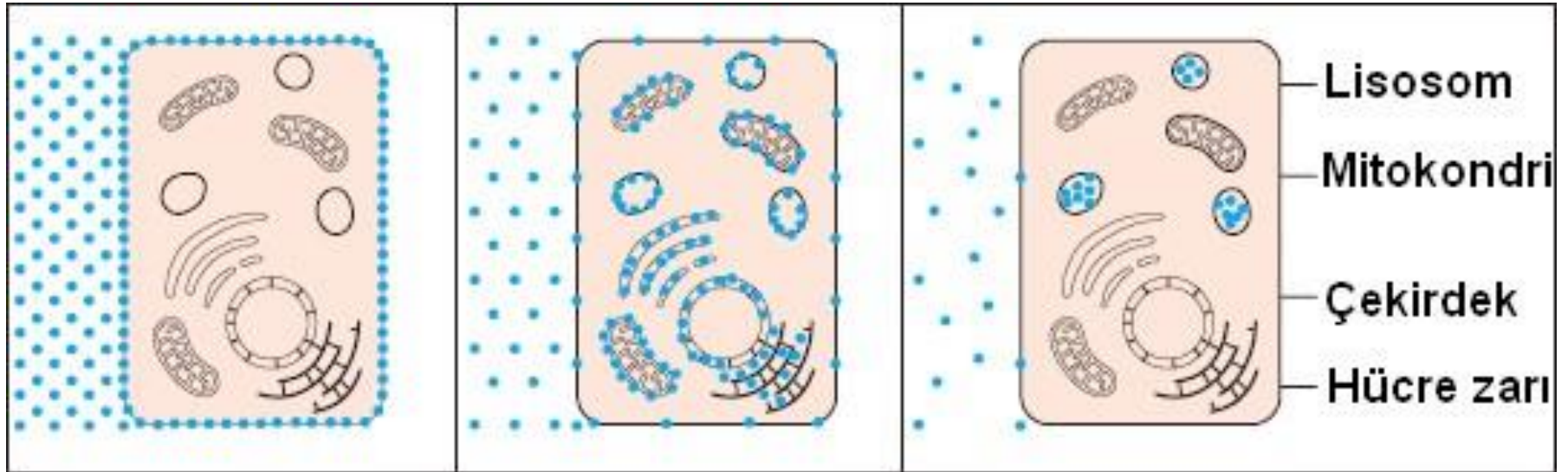
İlaçların emilimi



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.

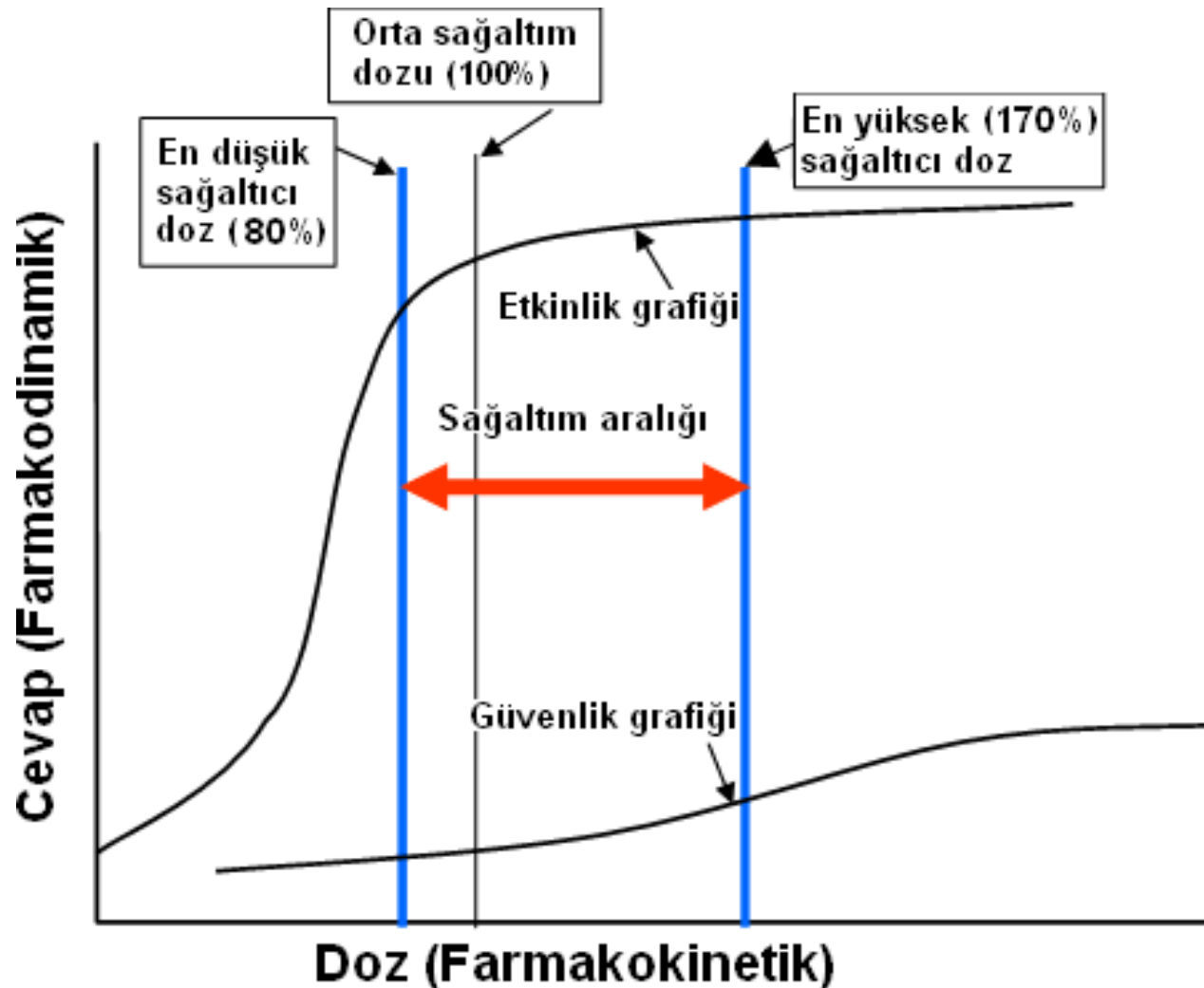
Etkisiz doz (No Observed Effect Level, NOEL)

- 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.

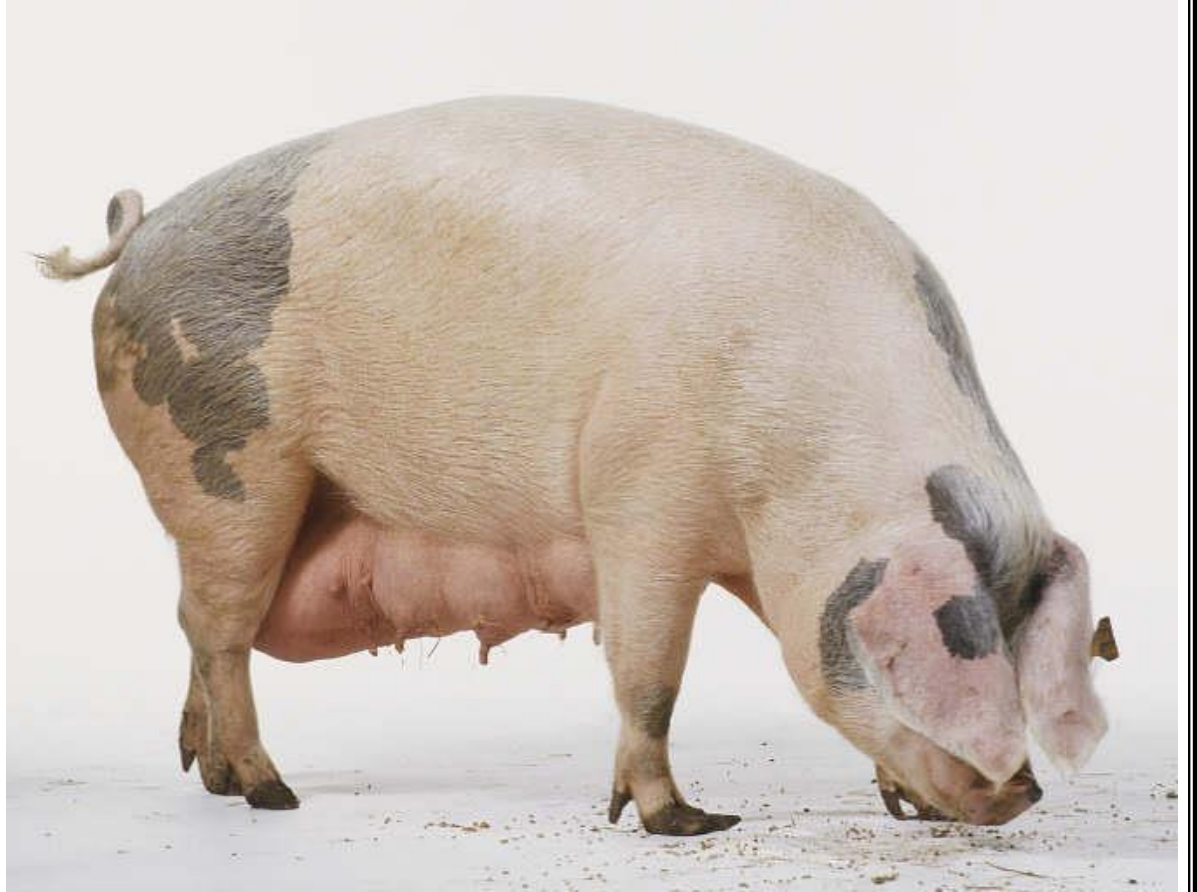
Hayvanın Türü

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



Hayvanın Türü

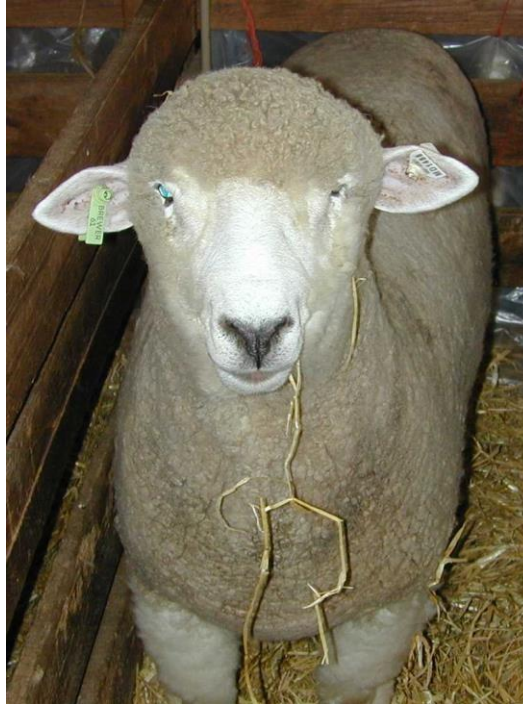
Domuz: 150 kg



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 yaşı 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

- 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

- 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 mg/kg olan doz, mg/m^2 'ye çevrilir.

İlaç Dozunun Tayini

Vücut yüzey alanı

Tür	Ağırlık g	Yüzey alanı cm ²	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

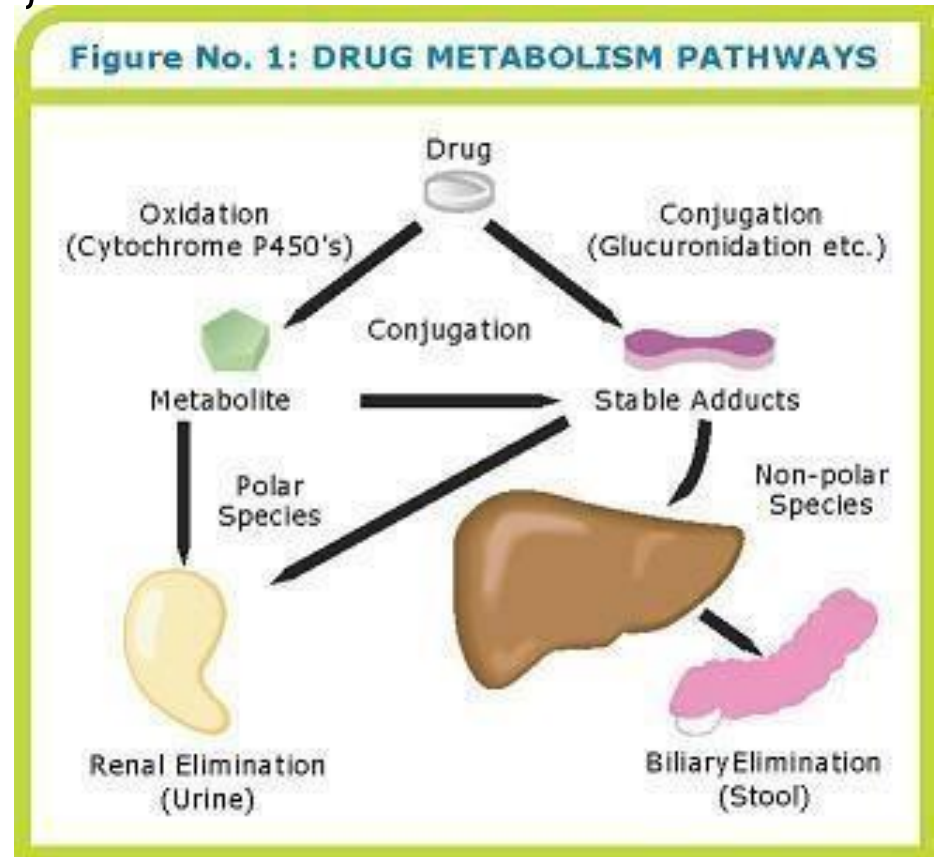
- Tabloda da görüldüğü gibi canlı ağırlığa göre insan ve fare arasında 3500 kat fark varken
- Vücut yüzey alanına göre bu fark 391'e inmektedir.
- Ancak toksikolojik ve farmakolojik incelemelerde genellikle doz ağırlık esas alınarak hesaplanır.
- Kanser sağaltımında ise genellikle ilaçlar vücut yüzey 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 **o 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 SI büyük
 - Ağrı kesici amaçla kullanıldığında SI 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.
- $MGF = \frac{ÖD_1}{ED_{99}}$

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.
- $SGA = (\text{ÖD1} - ED99) \times 100 / ED99$

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 **diğer pek çok etkileri** de bulunabilir. Örneğın: **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 verilikten 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 etkileşimleri

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

- 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