



Doz-Yoğunluk ve Etki İlişkisi

Genel Bilgiler

- İlaçların etki oluşturabilmesi için **etki yerlerinde belli yoğunluğun üzerinde** bulunmaları gerekir.
- İlacın **kandaki düzeyi** ile diğer **vücut kesimlerindeki** yoğunlukları arasında bir ilişki vardır.
- İlacın etki noktasında **en küçük etkili yoğunluğuna** (EKEY) karşılık gelen **kan** veya **plazma en küçük etkin yoğunluğu** vardır.

Genel Bilgiler

- Bir ilacın dozu milyarlarca molekülden oluşur.
- Örn. molekül ağırlığı 300 olan bir ilacın 1 mg'ında 2×10^{18} molekül vardır. $(10^{-3}\text{g}/300) \times 6.023 \times 10^{23}$
- Herhangi bir biyolojik etkiye yol açmak için ortamda hücre başına 4×10^4 ilaç molekülü bulunması gereklidir.
- Bu değer hormonlar ve vücuttaki endojen maddeler için 5×10^3 düzeyindedir.

Genel Bilgiler

- Çoğu ilaç etki oluşturmak için hücre başına 1×10^4 'ten fazla moleküle ihtiyaç duyar.
- İlacın etki yerindeki molekül sayısı belli bir sınır değeri aştığında doruk etki meydana gelir.
- Bundan sonra dozun artırılması etki şiddetinde bir değişikliğe yol açmaz.

İlaç Uygulaması

- İlaçlar ya tek seferde yada belli aralıklarla tekrarlanarak kullanılırlar.
- İlaçların doz aralığı birim zamanda verilmesi gereken ilaç miktarını ifade eder.

İlaç Uygulaması

- Sağaltım dozu pratik olmayacak şekilde **sık verilmesi gereken** veya verildiğinde **zehirli etkilere yol açabilecek** ilaçlar ya **Dİ sürekli infüzyon** şeklinde yada **yavaş salıveren** farmasötik şekillerde uygulanırlar.
- İlaç **dozunun belirlenmesinde** en sık kullanılan yöntem hastanın **klirik** olarak verdiği **cevabın** ölçülmesidir.
- Hastanın **klirik** olarak verdiği **cevabı ölçmek için** en iyi uygulama yolu **Dİ sürekli infüzyondur**.

Dozun Düzenlenmesi

- İlaçlar **tek** yada **tekrarlanan** dozlarda uygulanırlar.
- **Tekrarlanan dozda amaç etkili kan yoğunluğunun devam ettirilmesidir.**
- Tekrarlanan dozda **genel olarak başlangıç dozu, devam** (idame) **dozun iki katı** olarak uygulanır.
- **Penisilin** ve **glukokortikoidlerde** etkili kan yoğunluğunu devam ettirmek içinse hem **yavaş salıveren** hem de **hızlı emilen** farmasötik **karişimleri** uygulanır.

Dozun Düzenlenmesi

- Sağaltıcı ilaç yoğunluğu ilacın dozunun belirlenmesinde kullanılan en önemli parametredir. Bu, ilacın dağılım hacmine (V_d) bağlıdır.
- Doz aralığı ise ilacın biyolojik yarı ömrüne ($t_{1/2}$) göre belirlenir.
- Hayvan türlerine göre V_d ve $t_{1/2}$ değerleri değişiklik gösterdiği için her hayvan türüne ayrı doz düzenlenmesi gerekir.

İlacın Formülasyon Şekli

- Sağaltımda **ilacın yararlılığı** formülasyon şekline **göre** değişiklik gösterir.
- Formülasyon ilacın vücutta **farmakokinetik** ve **farmakodinamik** kalıbına etki eder.

İlacın Formülasyon Şekli

- Formülasyon açısından;
 - İlacın kristal şekli,
 - İzomer durumu,
 - Serbest yada tuz halinde bulunması,
 - pKa değeri ve
 - Molekülün iyonize yada iyonize olmaması ilacın vücuttaki etkinliğini önemli ölçüde değiştirebilir.

Doz ve Yoğunluk İlişkisi

- Plazma ilaç yoğunluğu
 - Uygulanan doz
 - Verilme yolu
 - İlacın formülasyonu
 - Emilme hızı
 - Plazma ve doku proteinlerine bağlanma
 - Dağılım
 - Biyotransformasyon (BT)
 - Atılma hızı gibi faktörlere bağlıdır.

Doz ve Yoğunluk İlişkisi

- İlacın;
 - Plazmadaki etkili yoğunluğunun boyutu **intrinsik etkinliğini**;
 - Sağaltıcı miktarının genişliği ise **nispi güvenliğinin** bir ölçüsüdür.
- Uzun süreli kullanımda ilacın etkisine **tolerans** gelişmesi ve **istenmeyen etkilerinin** ortaya çıkması **yukarıdaki değerleri değiştirir**.

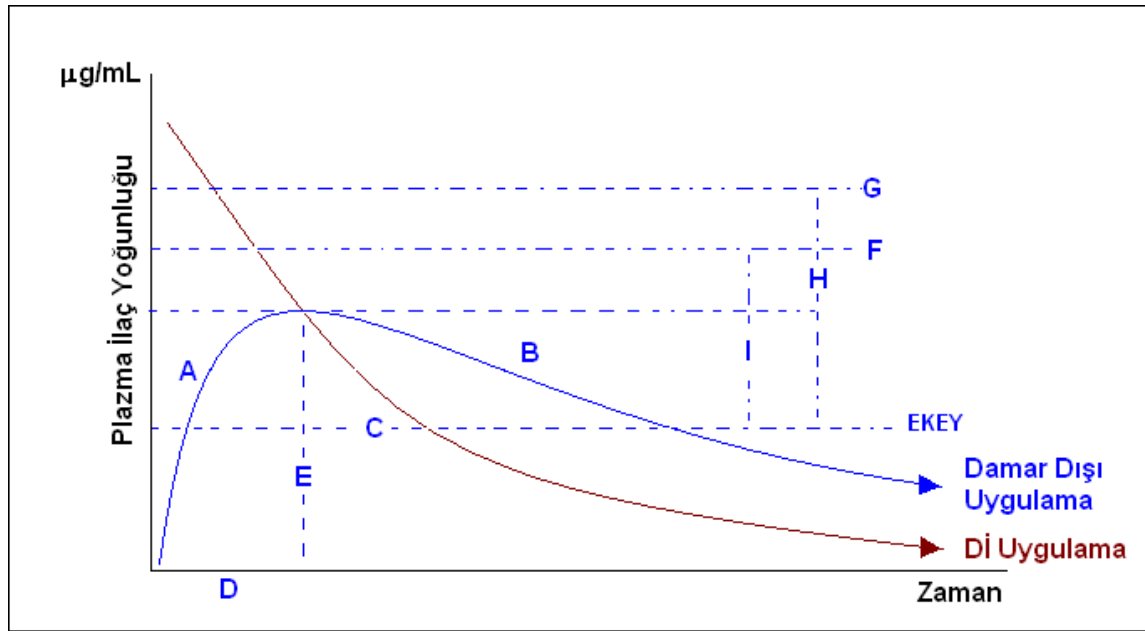
İlaç Kan Yoğunluğu Eğrisi

- İlaç kan yoğunluğu eğrisi;
 - Tek doz veya
 - Tekrarlayan dozolarak kullanmaya göre farklı şekillerde çizilir.

Tek Doz Kullanma

- İlaç verildikten sonra belli aralıklarla kan örnekleri alınarak ilaç yoğunluğunun zamana bağlı değişimini gösteren eğriye kan yoğunluğu-zaman eğrisi denir.
- Bu eğri ilacın uygulama yerine göre değişir.
- **Dİ yolla** ilaç doğrudan sistemik dolaşıma girer. Eğri sadece dağılma ve atılma kısmından oluşur.
- **Damar dışı** yollarda ise eğri emilme, doruk yoğunluk ve atılma kısımlarından oluşur.

Tek Doz Kullanma



A: Emilme ve dağılma dönemleri, **B:** Atılma dönemi, **C:** Etki süresi, **D:** Pik yoğunluğa ulaşma Süresi (t_{max}) **E:** Pik yoğunluk (C_{max}), **F:** En yüksek zehirsiz yoğunluk **G:** En yüksek dayanılabilir yoğunluk
I: Sağaltıcı yoğunluk, **H:** Sağaltım penceresi

Tekrarlanan Uygulama

- Kan yoğunluğu-doz eğrisinde herhangi bir ilacın kan yoğunluğunun EKEY üzerine çıkması ve belli bir süre kalması görülecektir.
- Burada kanda belli bir kararlı durum yoğunluğunu (sağaltım yoğunluğu) sağlamakiçin ilaç belli dozda ve belli sıklıkta uygulanmalıdır.

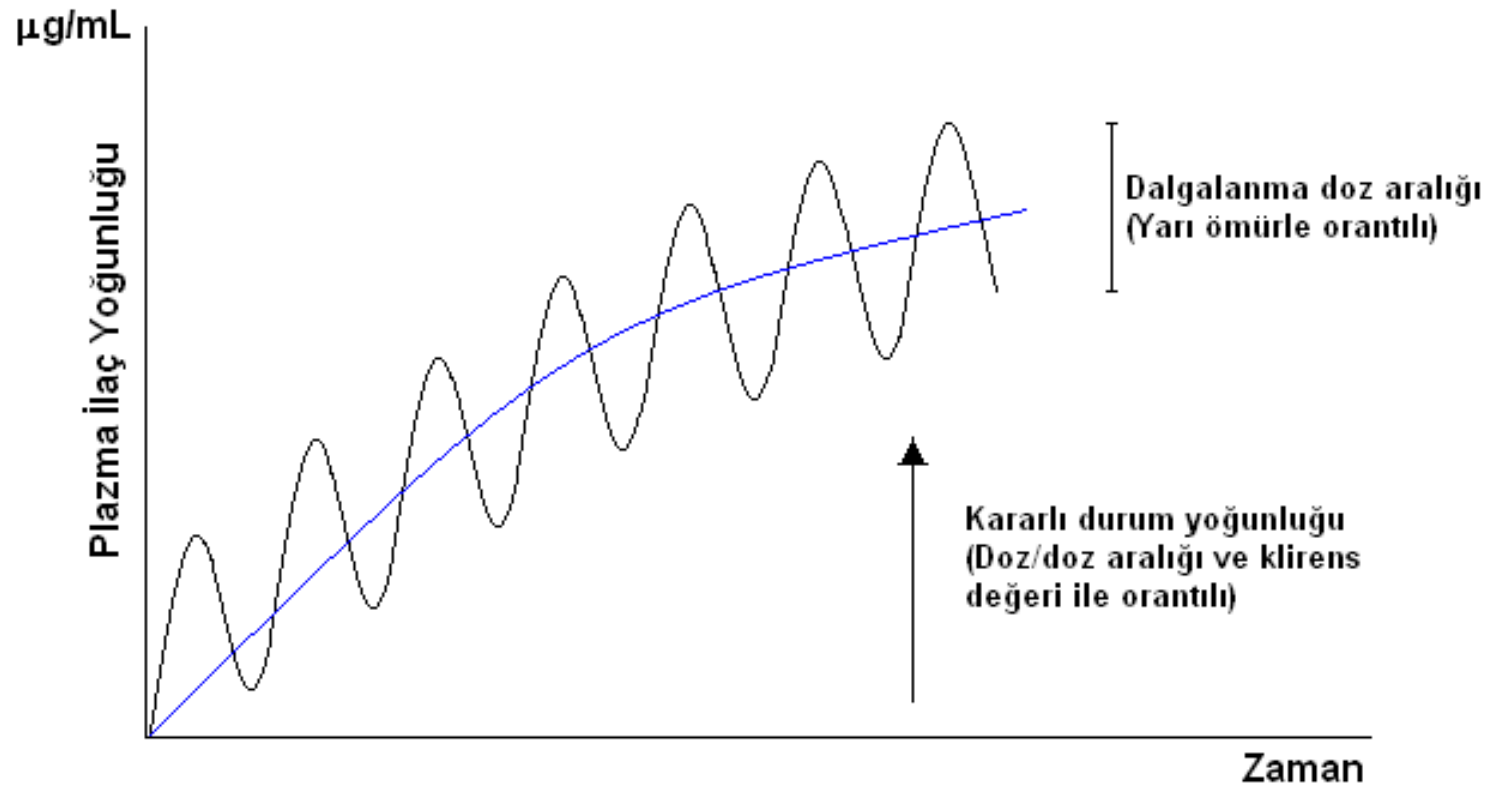
Tekrarlanan Uygulama

- İlaçlar çoğu zaman belli bir miktar ve belli aralıkta kullanılırlar.
- Bazen de sürekli Dİ infüzyonla kullanılırlar.
- İlacın tek doz verilmesinden sonra vücuttan atılma süresi yarılanma ömrünün yaklaşık 5-6 katı arasında değişir.
- Tekrarlanarak kullanma durumunda her seferinde emilerek dolaşıma karışan ilaç önceki uygulamaların vücutta kalan miktarına eklenir ve plazma ilaç yoğunluğu giderek yükselir.

Tekrarlanan Uygulama

- Sonuçta iki doz arasında vücuda giren ve çıkan ilaç miktarı birbirine eşitlenir.
- Bu durumda ulaşılan plazma ilaç yoğunluğuna kararlı durum yoğunluğu adı verilir.
- Karalı ilaç yoğunluğu belli iniş ve çıkışlar gösterir. Bu nedenle;
 - Karalı ilaç yoğunluğunun en küçük ve
 - En büyük değerleri ile
 - Ortalama karalı ilaç yoğunluğundan söz edilir.

Tekrarlanan Uygulama



Tekrarlanan Uygulama

- Kararlı durum ilaç yoğunluğuna ulaşıldıktan sonra **dalgalanmanın genişliği**;
- İlacın **yarı ömrüne**,
- **Uygulama aralığına** ve
- **Dozuna** bağımlılık gösterir.
- **Uygulama aralığı** yarı ömre göre **uzun tutulursa** ve **doz azaltılırsa dalgalanma genişliği artacaktır.**

Tekrarlanan Uygulama

Yükleme dozu

- Tekrarlanan uygulamada kullanılan yöntemlerden biri ilacın önce yükleme dozunda verilmesi ve etki sağlandıktan sonra idame dozu ile sağaltımın sürdürülmesidir.
- Örneğin
 - Bakteriyostatik antibiyotikler önce yükleme (hücum) dozunda verilirler.
 - Digoksinin sağaltım genişliği dar olduğu için yükleme dozu bölünerek verilir.

Tekrarlanan Uygulama

İdame dozu

- Kararlı durum yoğunluğuna **yükleme dozu ile başlanmaksızın belli aralıklarda belli dozda ilacın kullanılmasıdır.**

Tekrarlanan Uygulama

Dİ infüzyon

- Kararlı durum yoğunluğuna ulaşmak için ilaçlar **sürekli damar içi infüzyon** ile de verilebilir.
- Bu durumda kararlı durum yoğunluğu
 - **İnfüzyon hızına** ve
 - Kararlı durumdaki **dağılım hacmine** bağlıdır.

Tekrarlanan Uygulama

Kararlı durum yoğunluğuna ulaşma hızı

- Tekrarlanarak yapılan ilaç uygulamasında etkinin ortaya çıkması için gerekli süredir.
- Bu değer ilacın
 - Yarı ömrüne ve
 - Atılma hız sabitesine bağlıdır.
- İlaç yarı ömre eşit aralıklarla verildiğinde 4-6 doz uygulama sonrası kararlı durum yoğunluğuna erişilir.

Doz-Cevap İlişkisi

- Herhangi bir ilacın dozunun artırılması
 - Etki şiddeti veya
 - Etki süresinin artmasına sebep olur.
- Ancak bu artış dozdaki artışla doğru orantılı değildir.
- Etki şiddetini 2 kat artırmak için bazen dozu 10-100 kat artırmak gerekebilir.

Doz-Cevap İlişkisi

- Aynı durum etki süresi (t_d) için de geçerlidir.
- Etki süresi dozun logaritması ile değil dozun en küçük etkili yoğunluğa oranının logaritması ile orantılıdır.

$$t_d = (2.3/\beta) \cdot \log D/D_{\min}$$

β : atılma hız sabitesi

Doz-Cevap İlişkisi

- Etki süresinin dozu artırarak uzatılması durumunda ilacın zehirliliği artacaktır.
- Etki süresinin uzatmak için dozu artırmak yerine ilaç bölünmüş dozlarda aralıklarla verilir.

Doz-Cevap İlişkisi

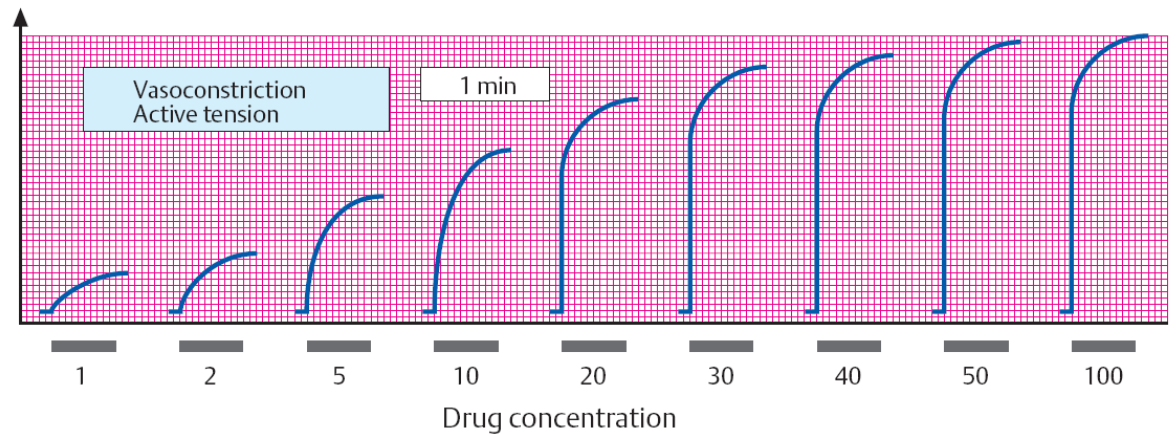
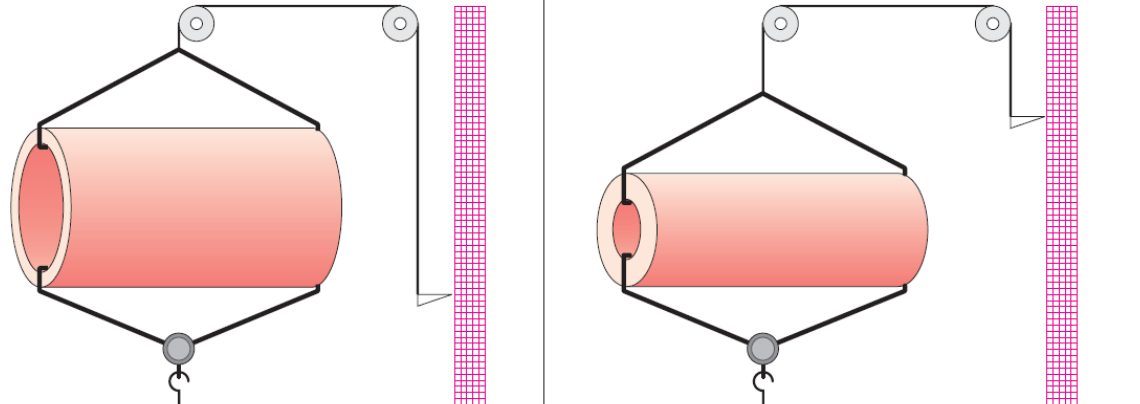
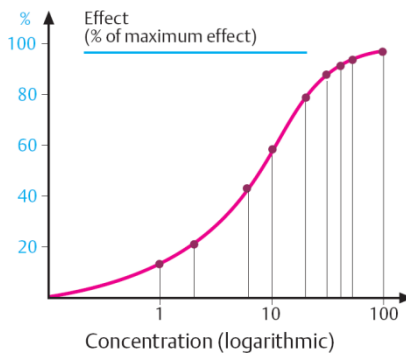
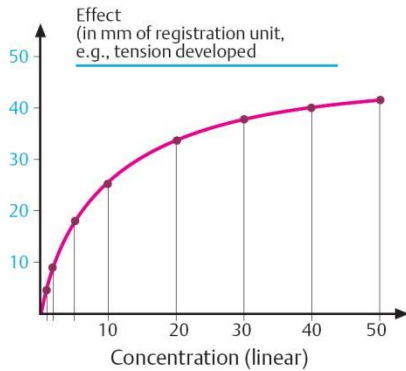
- Doz cevap ilişkisi iki şekilde değerlendirilir:
 - Doz arttıkça etkinin şiddeti de artar veya
 - Belli nitelikte etkiye yol açılan hayvan sayısı artar.
- Doz-cevap arasındaki bu ilişki yukarıdaki sınıflandırmada sırası ile;
 - Kademeli doz etkisi ve
 - Kuvantal doz etki ilişkisi olarak bilinir.

Kademeli Doz-Cevap İlişkisi

- Bu ilişkiye göre cevabın şiddeti hedef yapıda etkilenen veya işgal edilen reseptörlerin sayısı ile orantılıdır.
- Doruk değerde etkiye ulaşmak için reseptörlerin tamamen ilaç molekülleri ile kapatılması yada uyarılması gerekir.

Kademeli Doz-Cevap İlişkisi

B. Concentration-effect relationship



Kuvantal Doz-Cevap İlişkisi

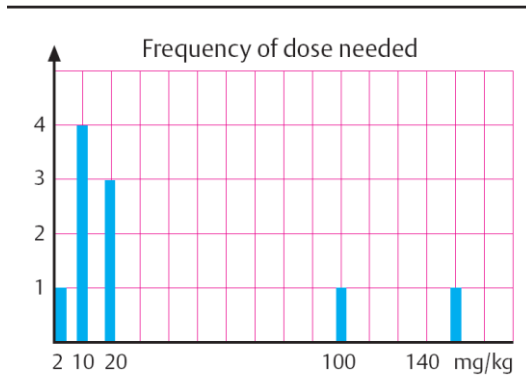
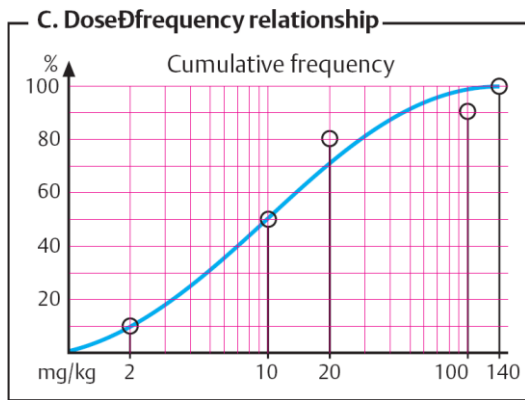
- Bu **hep** veya **hiç prensibi** olarak bilinir. **Belli dozda ilaç bir etkiyi ya oluşturur yada oluşturmaz.**
- Diğer bir ifade ile belli bir doza karşı **birey cevap vermek yada vermemekle belirginleşir.**
- Kuvantal doz-cevap ilişkisinde **doruk etkinin olduğu tek doz değeri** vardır.
- Bu ilişki **birden çok birey üzerinde** incelenir.
- Kuvantal doz-cevap ilişkisi, **herhangi bir etkiyi oluşturmak yönünden bireysel veya gruplar arasındaki farklılıkları** gösterir.

Kuvantal Doz-Cevap İlişkisi

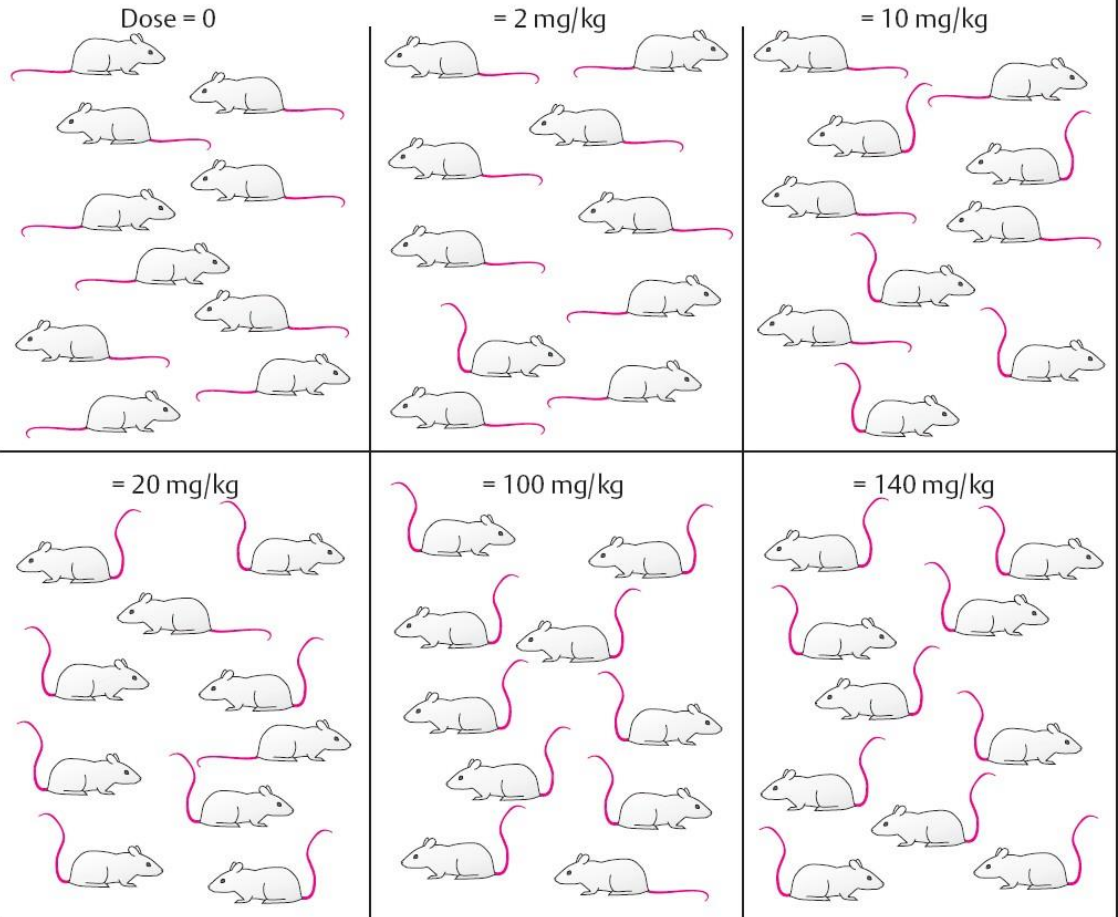
A. Abnormal posture in mouse given morphine



Kuvantal Doz-Cevap İlişkisi



B. Incidence of effect as a function of dose



Kuvantal Doz-Cevap İlişkisi

- Bu doz-cevap ilişkisinden hayvanların % 50'sinde **önceden belirlenmiş bir cevabı oluşturacak ilaç miktarı hesaplanabilir**. Örneğin
 - Etkili Doz 50 (ED_{50}) veya
 - Öldürücü Doz 50 ($ÖD_{50}$) gibi
- Hesaplanan bu değerlerden
 - Sağaltım indeksi ($ÖD_{50}/ED_{50}$) değeri veya
 - Mutlak güven faktörü ($ÖD_1/ED_{99}$) ($ZD_1/ÖD_{99}$) bulunabilir.

Etki Gücü

- Aynı etki çeşidini veya şeklini oluşturan ilaçları karşılaştırmak için yararlanılan bir terimdir.
- Belli bir etkiyi meydana getiren bir ilacın miktarı aynı etkiyi oluşturan diğer bir ilacın miktarından ne kadar küçükse ilaç o oranda etkilidir.

Etki Gücü

- Örneğin;
 - 10 mg morfinin oluşturduğu ağrı kesici etkinlik 80-100 mg meperidin veya 1.5 mg hidromorfon tarafından oluşturulabilmektedir.
 - Buna göre ağrı kesici etkinlik bakımından morfin meperidine oranla 8-10 kat güçlü, hidromorfondan 6.5 kat zayıf etkilidir.