



İlaçların Arasında Etkileşme ve İlaçların Etkisini Değiştiren Faktörler

İlaçlar Arasında Etkileşme

Genel Bilgiler

- Vücut içerisinde veya dışında bir **ilacın etkisinin nicel** veya **nitel** olarak **diğer bir ilaç** tarafından **değiştirilmesine** **ilaçlar arasında etkileşme** adı verilir.
- Etkileşme olayında iki ilacın da **etkileşme yerinde bulunmasına gerek yoktur.**

Genel Bilgiler

Örneğin

- *AkE* enzimini baskılayan ilaçlarda olduğu gibi iki ilaçtan birisi vücutta herhangi bir enzimin etkinliğini dönüşümsüz olarak engellediğinde oluşan etkileşme böyle bir ilacın bulunmaması halinde de söz konusudur.

Genel Bilgiler

- İlaçlar arasında oluşan etkileşimler hasta için **yararlı** veya **zararlı** tipte olabilir.
- Hasta için **yaralı etkileşimlere**;
 - İlacın **sağaltıcı etkisinin** diğeri tarafından **artırılması**
 - İstenmeyen **yan etkilerinin azaltılması** örnek verilebilir.

Genel Bilgiler

- İlaçlar arasında oluşan etkileşmeler oluş şekillerine göre;
 - Farmakodinamik (farmakolojik-fizyolojik) ve
 - Farmakokinetik etkileşmeler olarak ikiye ayrılır.
- Bunların dışında vücut dışında şekillenen Farmasötik etkileşmeler de vardır.

Farmasötik Etkileşmeler

- **Vücuda girmeden önce** ilaçlar arasında meydana gelen etkileşmelerdir.
- **İlaçlar arasında geçimsizlik** olarak da bilinir.

Farmasötik Etkileşmeler

- İki ilaç yan yana geldiklerinde fiziksel ve kimyasal olarak;
 - Erime
 - Ergime
 - Çökme
 - Yükseltgenme
 - İndirgenme ve
 - Yeni bileşikler şekillendirme gibi tepkimeler oluşur.

Farmasötik Etkileşmeler

- Farmasötik etkileşmeler özellikle **Dİ sıvı** **sağaltımı** veya **parenteral** ilaç uygulamalarında görülür.
- Farmasötik etkileşmeler oluş şekillerine göre;
 - **Fiziksel** geçimsizlik ve
 - **Kimyasal** geçimsizlik olarak ikiye ayrılır.

Fiziksel Geçimsizlik

- Sodyum iyodür,
- Kalsiyum klorür,
- Kalsiyum gliserofosfat,
- Piperazin ve
- Kinin havadan nem kaparak yumuşayıp sulanır ve sıvı hale geçebilir.
- Bu nedenle paket veya kaşe halinde hazırlanmamalıdır.

Fiziksel Geçimsizlik

- Timol,
- Antipirin,
- Antifebrin,
- Kinin tuzları,
- Mentol ve
- Fenol ayrı bulunduklarında katıdırlar,
- Ancak **bir araya geldiklerinde sulanıp sıvılaşabildiklerinden** aynı reçeteye yazılmamalıdırlar.

Fiziksel Geçimsizlik

- Tentürlerin üzerine su katıldığında çökerler.
- Alkaloid tuzları sulu çözücülerle;
- Bazı alkaloidler ise alkol ve diğer organik çözücülerde iyi çözündüğü için çözeltilerde çözücü seçimine dikkat edilmelidir.

Kimyasal Geçimsizlik

- Bir araya geldiklerinde ilaçlar arasında oluşan **tepkimler** sonucu ortaya çıkan geçimsizlik durumudur.
- Başlıcaları:
 - Yükseltgenme,
 - İndirgenme,
 - Terkip değişikliğine uğrama,
 - Yeni bileşikler şekillendirmedir.

Yükseltgenme

- Kolay oksijen alabilen ve verebilen maddeler yan yana getirildiklerinde **şiddetli tepkimeler**, **patlama** ve **parlama** meydana gelebilir.
- Potasyum klorat, kükürt, amonyum sülfür, kömür tozu, kına kına, tanen, demir gibi maddeler **okzalat** ile **patlama** yapabilirler.
- İyot bileşikleri **amonyak** ile patlayıcı özellikte olan **azot iyodür** şekillendirir.

İndirgenme

- Organik maddeler civalı bileşikleri indirgerler.
- Lanolinle yapılan civa oksit merhemi indirgenme sonucu kararır.
- Gümüş nitrat için de aynı durum geçerlidir.

Terkip değişikliğine uğrama

- Alkaloidler **tanenlerle** çökerler.
- Alkaloid tuzları **bazik maddelerle** bir araya geldiklerinde alkaloidler **serbest baz** halinde ortaya çıkarlar.
- Bir **asit** ve **tuzun** tepkimesi sonucu genellikle **asitler** meydana gelir (Sodyum **benzattan benzoik asidin** oluşması)

Yeni bileşiklerin şekillenmesi

- Potasyum iyodür ve civa birlikte tertiplendiklerinde son derece zehirli olan civa iyodür meydana gelir.

Farmakodinamik Etkileşmeler

- İki ilaçtan birisinin diğerinin etkisini;
 - Reseptörü veya çevresini etkileyerek,
 - Zıt veya aynı yönde etki oluşturarak ve
 - Kimyasal olarak birleşme sonucu değiştirmesidir.
- Farmakodinamik etkileşmeler
 - Aynı yönde (sinerjistik) ve
 - Zıt yönde (antagonistik) olmak üzere ikiye ayrılır.

Aynı yönde (sinerjistik) etkileşimler

- Bir ilacın etkisinin diğeri tarafından artırılmasıdır.
- Sinerjizmada oluşan etkinin şiddetine göre
 - İlave etki (aditif etki) ve
 - Etki güçlenmesi (potensiyalizasyon) söz konusudur.

İlave etki (aditif etki)

- Aynı etkiyi meydana getiren **iki ilacın** belli dozlarda bir araya getirildiklerinde oluşturacakları **toplam etkinin** bu maddelerin **tek başlarına** oluşturacakları etkinin **toplamına eşit** etki meydana getirmeleridir.
- Ancak ilacın dozu ile etkisi arasında ilişki **hiperbolik eğri** olduğu için dozun **iki katına çıkması** durumunda elde edilecek etki **1.6 katı** olmaktadır.

İlave etki (aditif etki)

- Buna göre birlikte kullanıldıklarında oluşan etki
 - 1.6 katı aşıyorsa **aynı yönde**
 - 1.6 katın altında kalıyorsa **aksi yönde** etkileşme söz konusudur.
- İlave etki **acı kesici-ateş düşürücü** ilaçlarla **öksürük kesici** ilaçlar için **istenilen bir etkidir**.
- Ancak **alkol**, **barbitüratlar** ve **uyku ilaçları** arasında **MSS baskısını** artıran ilave etki **istenmez**.

Etki güçlenmesi (potensiyalizasyon)

- İki ilacın birlikte kullanılması ile ortaya çıkan etki şiddetinin, bireysel etkilerinin toplamından fazla olması durumudur.
- Bu etkileşimde her iki ilacın etkin olması gerekmez.
- Tek başına etkinliği az yada etkisiz olan bir ilaç etkin bir ilaçla birlikte kullanıldığında onun etkisini güçlendirebilir.

Farmakodinamik Etkileşmeler

- Bu durum farmakodinamik veya farmakokinetik olarak da ortaya çıkabilir.
- Örneğin skopolamin morfinin MSS üzerine baskıcı etkisini artırır.
- Sülfonamid-trimetoprim,
- Ampisilin-sulbaktam,
- Amoksisilin-klavulonik asit arasındaki etkileşme etki güçlenmesine örnek olarak verilebilir.

Aksi yönde (antagonistik) etkileşmeler

- Herhangi bir ilacın diğerinin etkisini önlemesi yada azaltması durumudur.
- Oluşan etkileşme agoist-antagonist etkileşmesidir.
- Agonist madde bir ilaç olabileceği gibi vücuttaki endojen bir madde de olabilir.

Aksi yönde (antagonistik) etkileşmeler

- Aksi yöndeki etkileşmeler;
 - Fizyolojik etki zıtlığı
 - Farmakolojik etki zıtlığı ve
 - Kimyasal etki zıtlığı olarak üçe ayrılır.

Fizyolojik etki zıtlığı

- Farklı farmakolojik etkileri olan ilaçlar arasında görülür.
- Bir ilacın etkisinin **ayrı reseptör** veya **mekanizmalarla** etkiyen ve aksi yönde etki oluşturan diğer ilaç tarafından **ortadan kaldırılmasıdır**.
- **Ayrı ayrı** kullanıldığında **her iki ilaç da agonistik** etkilidir.
- **MSS uyarıcıları** ve **baskılayıcıları** birbirlerinin **etkilerini önlerler**.

Fizyolojik etki zıtlığı

- Vücutta biyolojik sistemler arasındaki denge birbirine zıt yönde etkiyen sistemlerin ahenkli bir şekilde görev yapmaları ile sağlandığı için bu etkileşmeye fizyolojik etki zıtlığı adı verilir.

Farmakolojik etki zıtlığı

- Vücutta aynı reseptör veya mekanizmalarla etkiyen ilaçlar arasındaki zıt yönde şekillenen etkileşmedir.
- Antagonist reseptöre bağlandığında herhangi bir etki oluşturmaz ancak agonistin bağlanmasını engellediği için agonistle oluşturulacak etkinin önüne geçer.

Farmakolojik etki zıtlığı

- Antagonistin reseptöre bağlanması **dönüşümlü** yada **dönüşümsüz** olmasına göre göre farmakolojik etki zıtlığı
 - **Yarışmalı** etki zıtlığı (**antagonizma**) veya
 - **Yarışmasız** etki zıtlığı (**antagonizma**) olarak ortaya çıkar.

Yarışmalı etki zıtlığı (antagonizma)

- Agonist ve antagonistin **aynı reseptör** için aralarında **yarışmaları** ile aksi yönde etki meydana getirmeleridir.
- Her iki maddenin de reseptöre **bağlanması dönüşümlüdür**.
- Aksi yöndeki **etkinin şiddeti agonist ve antagonist** maddenin **yoğunluğuna** bağlı olarak değişir.

Yarışmalı etki zıtlığı (antagonizma)

- Bu tür etkileşimde antagonist madde tek başına verildiğinde etki göstermesi söz konusu değildir.
- Örneğin;
 - Solunum yollarında histamin ile meydana getirilen bir daralma yoksa antihistaminiklerin herhangi bir etkisi olmaz.

Yarışmalı etki zıtlığı (antagonizma)

- Bu tür etkileşimde **parsiyel agonist** maddeler için **özel bir durum** söz konusudur.
- **Parsiyel agonistler** ortamda bulunan **agonist maddenin miktarı** ve **etkinliğine** göre;
 - **Bazen** tam **antagonist** davranırlarken,
 - **Bazen** de agonistle **sinerjistik** olarak etkileşebilirler.

Yarışmasız etki zıtlığı (antagonizma)

- Reseptör antagonist madde bağlantısı;
- Ya **başından** beri **dönüşümsüz**;
- Yada **önce dönüşümlü sonra dönüşümsüz** hale gelmiştir.
- Ortamdaki **belli bir sayıda** reseptör **antagonist madde** ile tamamen **kapatıldığı** için **agonist** maddenin **doruk etkisi tam** olarak ortaya **çıkamaz**.

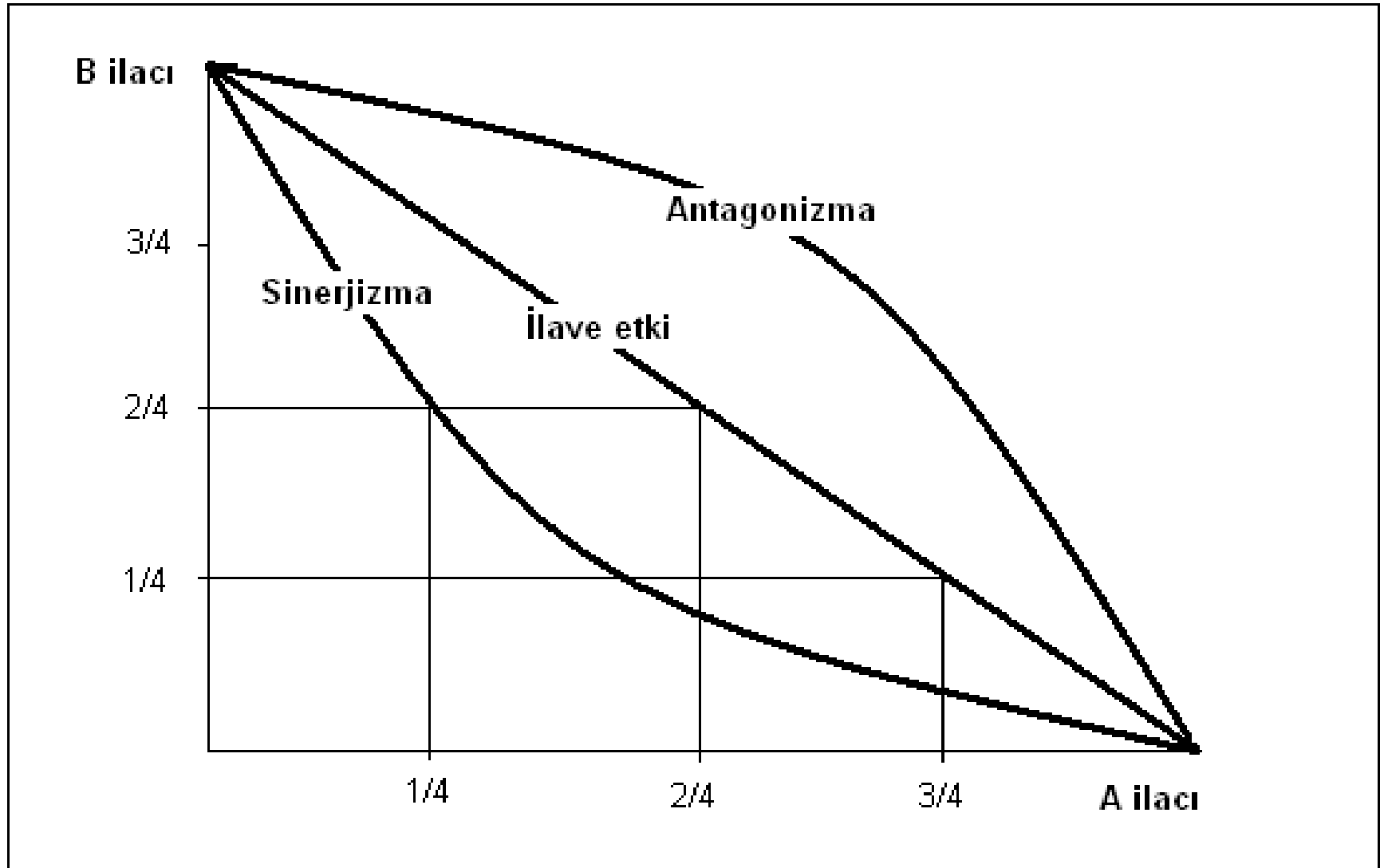
Yarışmasız etki zıtlığı (antagonizma)

- Ancak bazen ortamda **agonist** maddenin etkisine aracılık eden **yedek reseptörler** bulunur.
- Bunlar **antagonistlerle kapatılmadığı** için agonist maddenin **doruk etkisi** ortaya **çıkabilir**.
- Yarışmasız etki zıtlığında **agonist** tarafından **doruk etkinin** meydana getirilmesi ancak **yeni reseptörlerin sentezlenmesi** ile sağlanır.

Kimyasal etki zıtlığı

- Agonist ve antagonistin kimyasal bir tepkime ile birleşmesidir.
- Bu etkileşimde antagonist maddeye antidot adı verilir.
- Zehirlenmelerin sağaltımında kullanılan maddeler ve vücutta ilaçların uğramış oldukları birleşme tepkimeleri buna örnek olarak verilebilir.

Farmakodinamik Etkileşmeler



Farmakokinetik Etkileşmeler

- Farmakokinetik etkileşme bir ilacın diğerinin;
 - Emilmesini
 - Biyotransformasyonunu
 - Dağılmasını ve
 - Atılmasını değiştirmesidir.
- Bu tür etkileşmeler genellikle ilacın etki yerinden uzakta meydana gelir.
- Anılan tipte etkileşme ilacın plazmadaki etkin ilaç miktarı ve yarılanma ömrü ile ilişkilidir.

Emilme Düzeyinde Etkileşmeler

- Bir ilacın, diğerinin uygulandığı yerden **emilme hızı** ve **oranını** değiştirmesi sonucu **etki yerindeki yoğunluğunu** değiştirerek etkisini **azaltması** veya **çoğaltması** durumudur.
- Bu etkileşme genelde ilaçların **ağız yolu** ile uygulanmasında görülür.
- **Diğer yollardan** uygulamalarda genelde **istenilen** etkileşimlere başvurulur.
- Örneğin **yerel anestezi** çözeltilerine **adrenalin** katılması

Mide-bağırsak hareketleri

- Bu hareketleri azaltıp içeriğin geçiş süresini uzatan ilaçlar (parasempatolitikler) genelde diğer ilaçların emilimlerini artırır.
- Ancak ağızdan verildiğinde dağılması gereken ilaçların; mide bağırsak hareketlerinin azalması sonucu genellikle emilimleri azalır.
- Sıvı halde uygulanan ilaçlarda ise emilim, mide bağırsak hareketlerinin azalması sonucu, artar.

İçeriğin pH'sı

- Asidik ilaçlar mideden,
- Bazik ilaçlar ise bağırsaklardan daha iyi emilirler.

Taşınma

- Sindirim kanalından emilimde **aynı taşıma sistemini** kullanan maddeler **birbirlerinin emilimlerini azaltırlar**.
- Fenitoin $\Rightarrow$ folik asitin
- Neomisin $\Rightarrow$ glikozun emilimini azaltabilir.

Bakteri topluluğunun etkilenmesi

- Geniş etki spektrumlu antibiyotikler sindirim kanalındaki mikrobiyel florayı değiştirir.
- Bunun sonucu B ve K vitaminlerini sentezleyen bakteriler kaybolur.
- Vitamin K sentezinin azalması sonucu kumarin vb ilaçların etkinliği artar.

Fizikokimyasal tepkime

- Magnezyum trisiklat
 - Demir, digoksin, bazı benzodiazepinleri ve fenotiyazinleri kuvvetle bağlar.
- Magnezyumlu antiasitler
 - Tetrasiklinleri bağlar.
- Süt, yoğurt vb besinler kalsiyumca zengindirler ve
 - Tetrasiklinleri bağlayıp emilimlerini engeller.

Sindirim kanalında besin bulunması

- Kanalda besin bulunması ilaçların **emilimlerini genelde azaltır.**
- İlacın verilmesi ile ilgili prospektüsüne herhangi bir not düşülmemişse **yemlemeden;**
 - **1-1.5 saat önce** veya
 - **2-3 saat sonra** verilir.

Dağılım Düzeyinde Etkileşimler

- Emilerek dolaşıma giren maddeler **kanda proteinlere bağlanarak** taşınırlar. **Çok az oranda serbest** halde bulunurlar.
- Kan proteinlerinde **aynı yere ilgi** duyan ilaçlar arasında bir **yarışma** vardır. Bu noktalara **ilgisi daha yüksek** olan madde **diğerini** uzaklaştırarak onun **serbest kan düzeyini** ve **zehirliliğini artırır**.
- **Aspirin dikumarolün** kan proteinlerine bağlanmasını azaltıp serbest hale getirmesi örnek verilebilir.

BT Düzeyinde Etkileşmeler

- İlaç, zehir ve diğer maddelere **tek sefer** veya **tekrarlanarak** maruz kalınması vücutta bulunan **BT enzimlerin etkinliğini değiştirir**.
- Bu maddeler sonuçta, **kendilerinin** veya **diğer** maddelerin **zehirliliğini artırır** veya **azaltırlar**.

BT Düzeyinde Etkileşmeler

- Enzim etkinliğini artıran maddeler
 - Barbitüratlar, PCB ve PBB'ler, dioksinler, sigara ve alkol tiryakiliği
- enzim etkinliğini azaltan maddeler
 - Disülfiram, akut alkol kullanımı, kumarin, asetaminofen

Enzim etkinliğinin artışı

- İlaç, zehir vb maddelerin BT'ü hızlandırır.
- Madde birden çok yolla BT'a uğruyorsa bu yollardan birisini hızlandırırken diğerlerini değiştirmeyebilir.
- Metabolizmaya giren enzim yada enzim alt tipi değişmemişse BT kalıbı değişmeyebilir.

Enzim etkinliğinin azalması

- Bunun için bazen ilacın **tek dozu** yeterli olabilmektedir.
- **Pargilin** ve **deprenil** **MAO** ve **sitokrom P450** sentezini önler.
- **Siklosporin** **bağırsaklardaki BT** engelleyerek ilaçların biyoyararlanımlarını artırır.

Atılma Düzeyinde Etkileşmeler

- Böbreklerden ilaçların atılmasında
 - Tubullerden salgılanma
 - Tubullerden geri emilme
 - Glomerüllerden süzülme
 - Böbreklerden kan akımının artması
 - Böbrek kan akımının azalması şeklinde etkileşmeler meydana gelir.

Atılma Düzeyinde Etkileşmeler

- İdrarın alkalileştirilmesi **asidik** ilaçların yüksek oranda **iyonlaşmasına** ve **idrarla atılmasının** kolaylaşmasına sebep olurken
- İdrarın asitleştirilmesi **alkali** ilaçların **atılmasını** kolaylaştırır.

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**
 - **Tiroidin dışındaki** hormonlar ve
 - Gevişenlerde **kalp glikozitleri** parçalandıkları için bu yolla kullanılmazlar.

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.
- **Ratlar** **gece** beslenirler. **Sabah** midelerinde daha fazla **besin** bulunur.
- Özellikle **asidik ilaçlar** **aç karnına** verildiklerinde daha fazla emilirler.

İlaçla İlgili Faktörler

- Doz
- İlacın Farmasötik Şekli ve Taşıtı
- 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 oluşturlarken;
 - 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

- 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 etkisizleştirilen maddelere erkekler daha dayanıklıdır ancak;

Cinsiyet

- Vücuda girdikten sonra BT ile etkinleşen maddelere dişiler daha toleranslıdır.
- Dişilerde ilaç kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlardan birisi de üreme organlarının durumu ve hayvanın gebe olup, olmadığıdır.

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.
- **Fazla besili** hayvanlar ile **şişman** insanlarda 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

- 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
- Doksisisiklin
- 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 yaralı 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.