

Farmasötik Toksikoloji 2014 – 2015

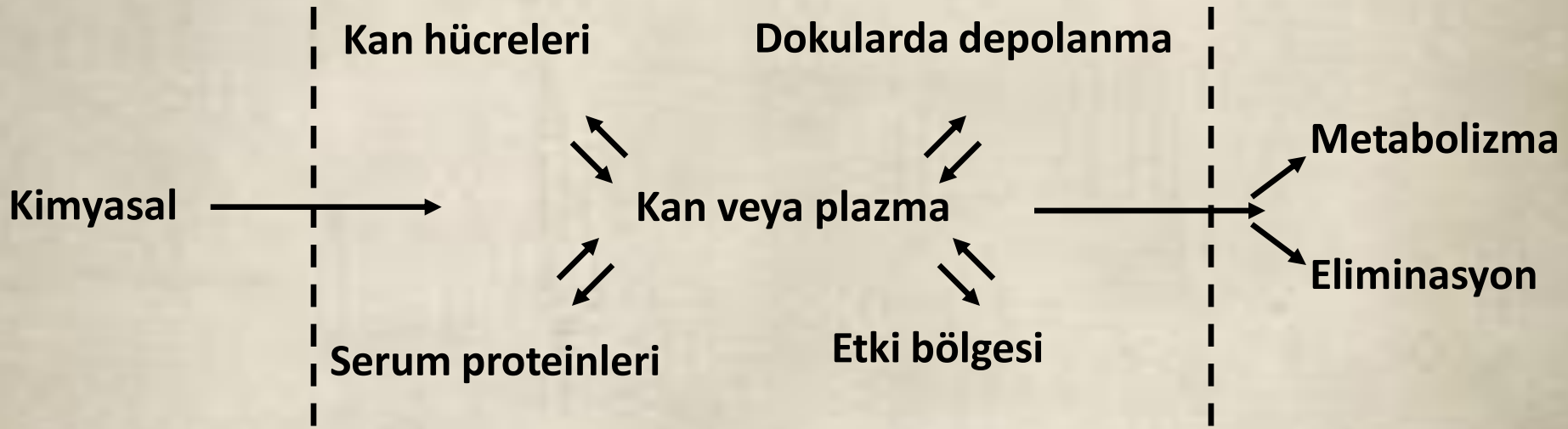
2.Not

Doç.Dr. Gül ÖZHAN

Absorbsiyon

Dağılım

Eliminasyon

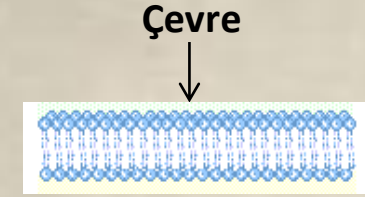


Absorpsiyon (Emilim)

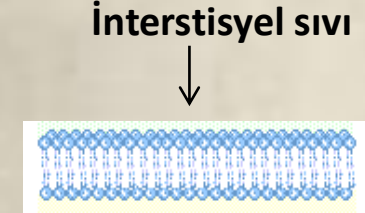
Absorpsiyon oranını belirleyen faktörler;

- **Maruziyet yolu**
- **Maruziyet bölgesindeki konsantrasyon**
- **Maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri**

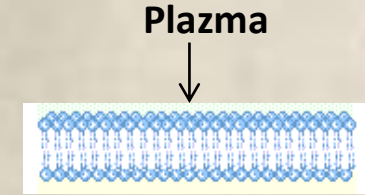
Hücre membranları önemli engel!



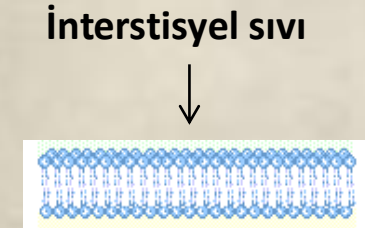
Mukoza – deri



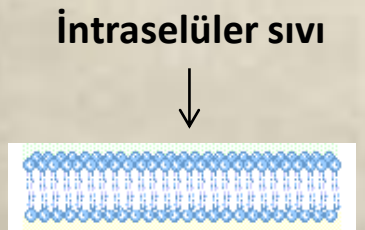
Kapiler membranı



Kapiler membranı

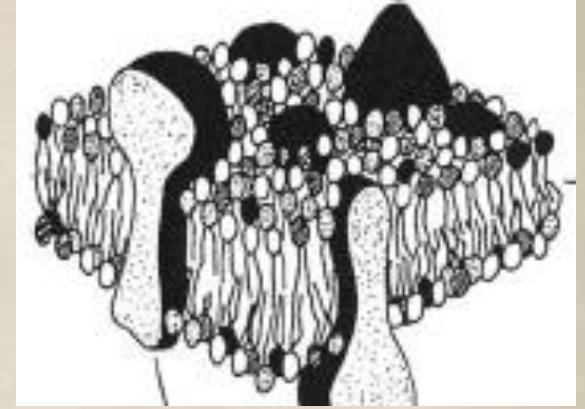


Hücre membranı



Organel membranı

İntraorganel sıvı



Membranlardan geçiş

-Pasif difüzyon

-Kolaylaştırılmış difüzyon

-Aktif transport

--Biyomekanik geçiş

Emilim ile ilgili kurallar:

- Molekül büyüklüğü
- Lipitte çözünürlüğü (Lipit/su dağılım katsayısı)
- İyonizasyon derecesi (Henderson-Hasselbach bağıntısı)

Henderson-Hasselbach Denklemi

Asidik ilaçlar için

$$\text{Log} \frac{\text{(ni) noniyonize ilaç}}{\text{(i) iyonize ilaç}} = \text{pKa} - \text{pH}$$

Bazik ilaçlar için

$$\text{Log} \frac{\text{(ni) noniyonize ilaç}}{\text{(i) iyonize ilaç}} = \text{pH} - \text{pKa}$$

Örnek : Benzoik asid , pK : 4

Mide pH : 2

$$4-2 = \log (\text{ni}/\text{i})$$

$$\text{ni}/\text{i} = 10^2 = 100$$

Barsak pH : 6

$$4-6 = \log (\text{ni}/\text{i})$$

$$\text{ni}/\text{i} = 10^{-2} = 1/100$$

bağırsaktan zor emilir.

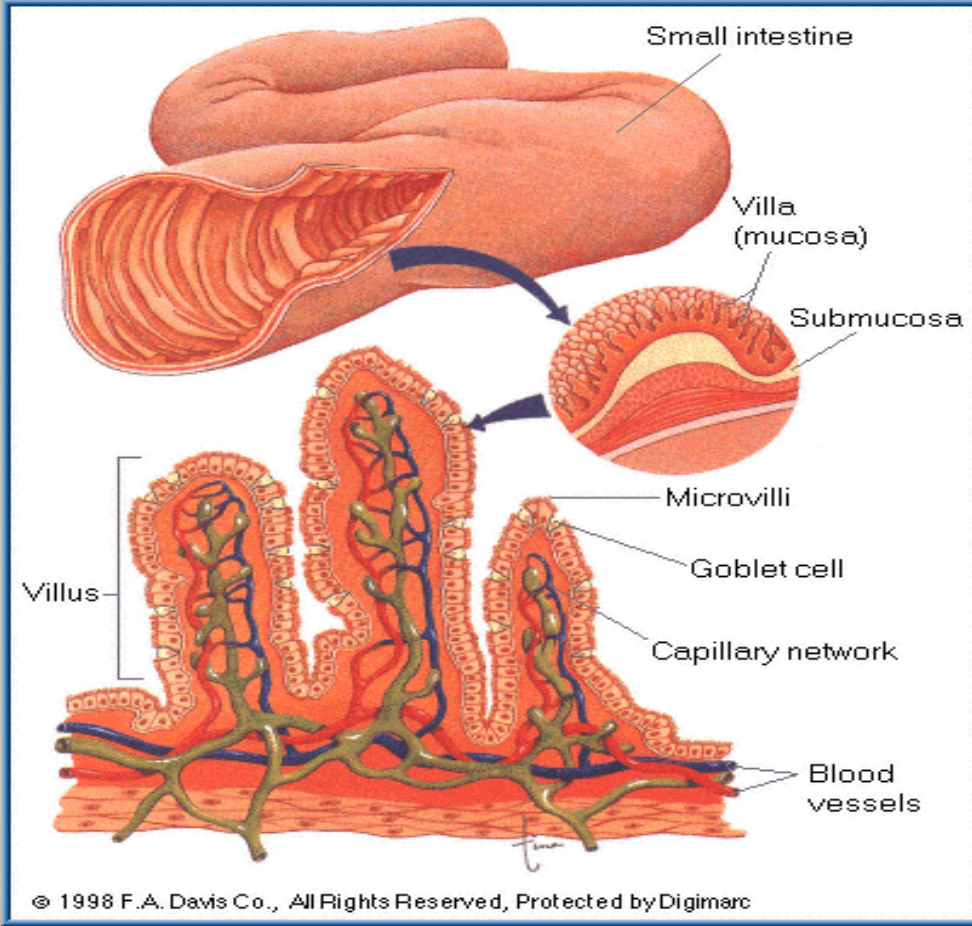
GI sistemden emilimde;

- **Çevre kirleticileri – besinler**
 - **İntihar olayları – aşırı dozda ilaç**
 - **Çocuk zehirlenmeleri**
 - **Alveollere ulaşamayan büyük partiküllü maddeler**
- ✓ **İritasyona/Korozyona neden olmayan maddeler genelde lokal etkilidirler, emilmedikleri sürece sistemik etki göstermezler.**

En etkin emilim: ince bağırsak

Nedeni;

- Geniş absorpsiyon yüzeyi
- Uzun kalış süresi
- Farklı PH'lar



GI emilimi etkileyen başlıca faktörler:

- **Maddenin fizikokimyasal özelliği**
- **pH**
- **Süre**
- **GI sistem boyunca hücrelerin özellikleri**
- **İlk-geçiş etkisi**
- **İntestinal flora ile madde arasındaki etkileşimler**

- **Pasif difüzyon - organik zayıf asid ve bazlar**
- **Aktif transport - kurşun, talyum, parakuat**
- **Fagositoz - büyük moleküller, polistiren, botulinum toksini**

- **Nikotin ağız mukozasından, nitrogliserin dil altından kolaylıkla emilir.**

**İnce barsaktan
absorpsiyon oranı**

**Lipit/Su
dağılım katsayısı**

Thiopental

67

100

Anilin

54

26.4

Asetilsalisilik asit

21

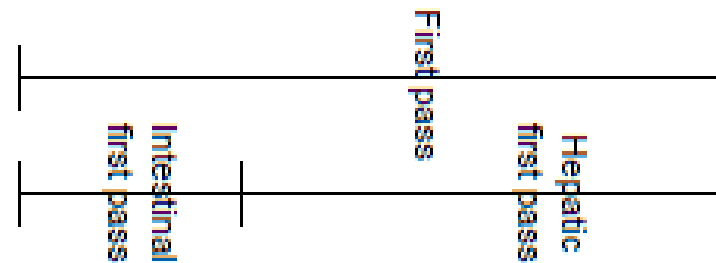
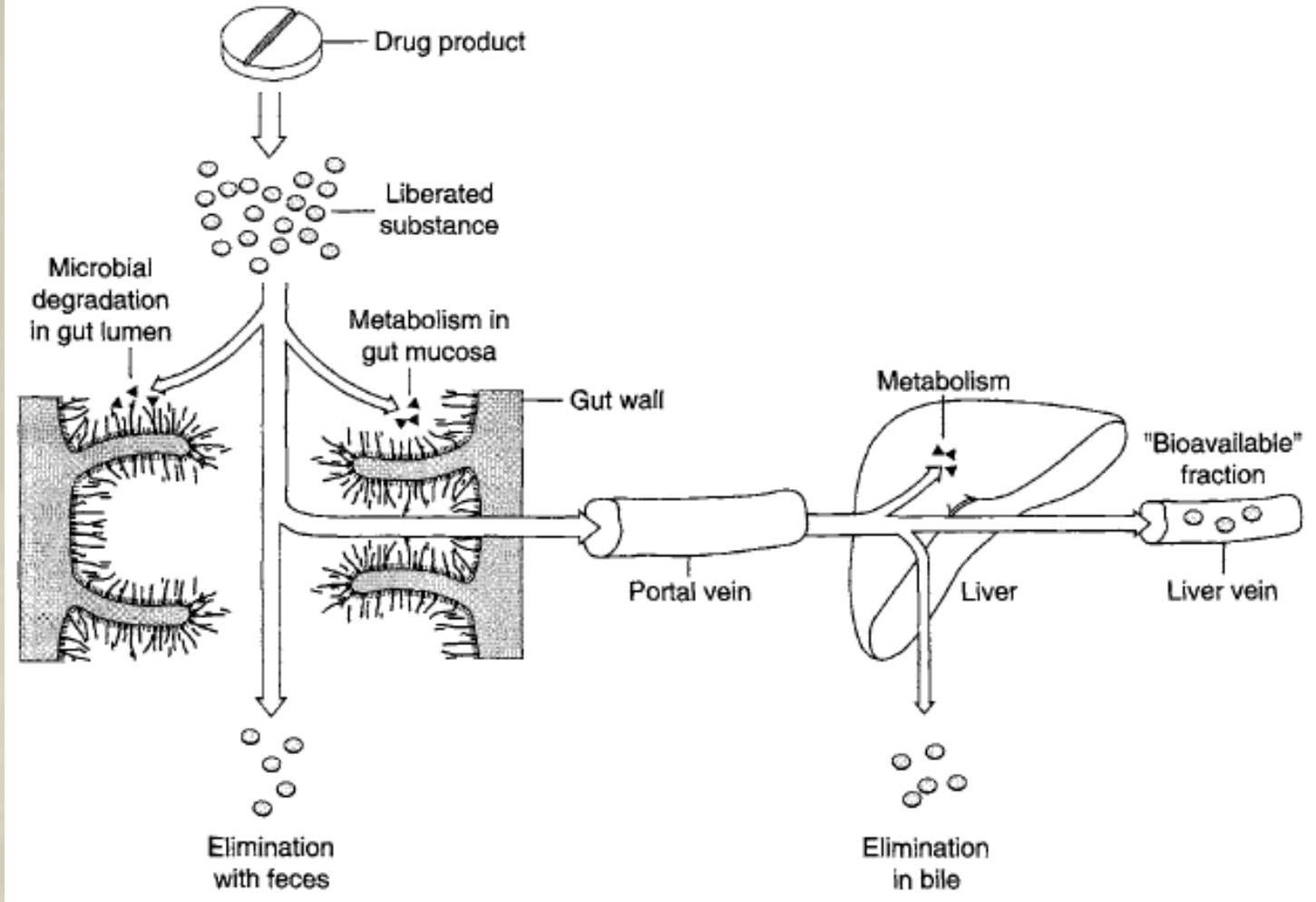
2.0

Barbitürik asit

5

0.008

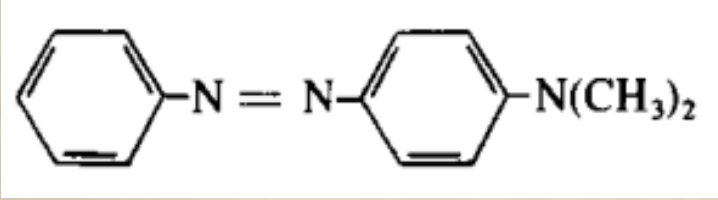
İlk-geçiş etkisi (İlk geçişte eliminasyon)



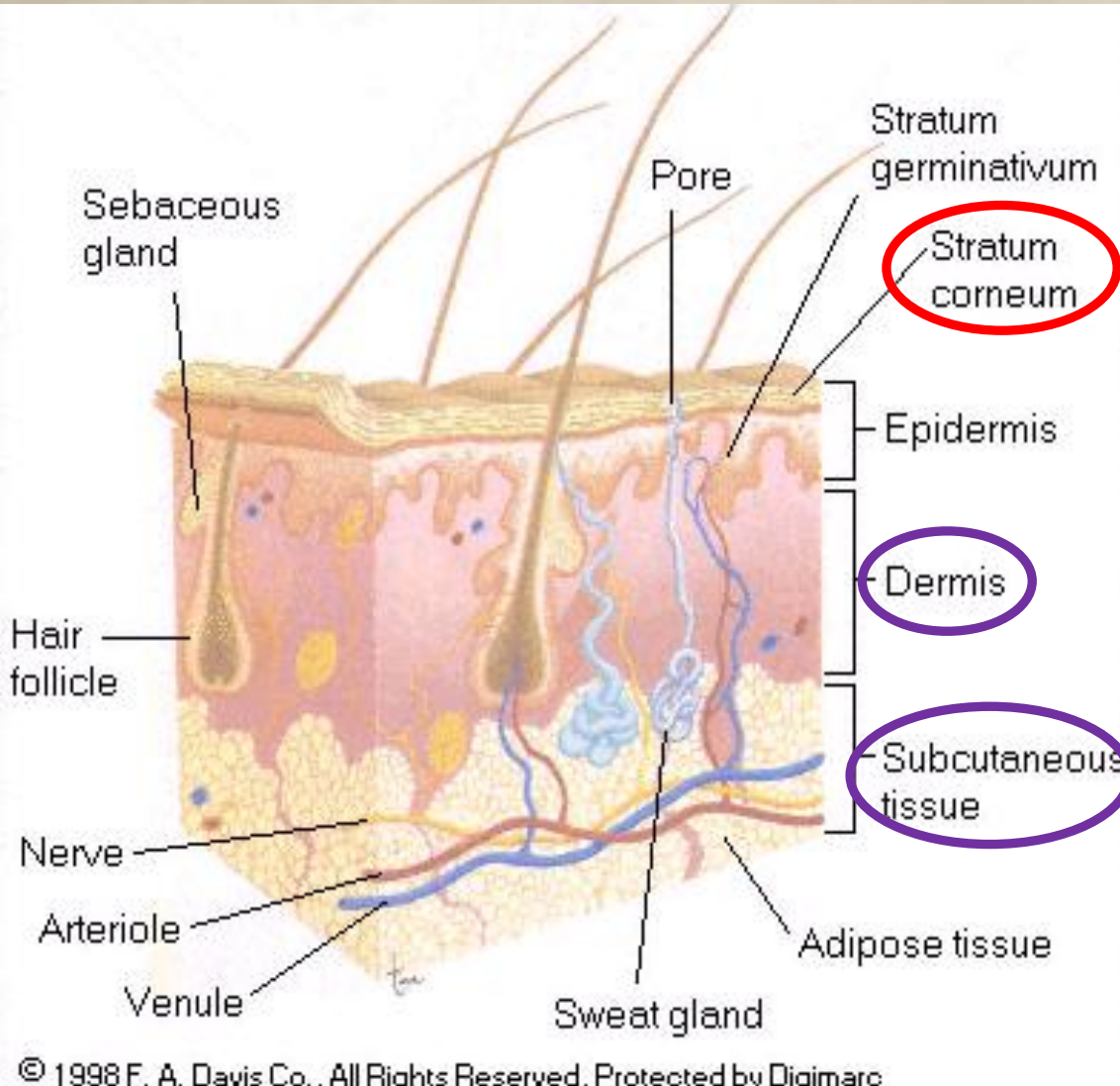
Azo sınıfı boyar maddeler bağırsak mikroflorasındaki bakterilerin etkisi ile aromatik aminlere redüklenerek kolayca emilir.

Aromatik aminlerin büyük bölümü toksik ve hatta karsinojen etkilidir!

Örn: 4-Dimetilaminoazobenzen (tereyağ sarısı)



Deri yoluyla emilimde;



**Emilimde önemli bir engel.
Birçok kimyasal ile temas.
Meslek zehirlenmelerinde
önemli giriş yolu.
Geniş bir alan.**

Derinin geçirgenliđi;

**Stratum corneumun kalınlığına,
kıl ve kıl folikülüne açılan yağ bezi sıklığına göre değişir.**

S.corneumun kalınlığı;

kulak arkası > koltuk altı > n kol > bacak

**S. corneum tabakasının hasar görmesi epidermis geçirgenliğini
arttırır.**

Hasar;

yaralanma

aşındırıcı madde

sabun

deterjan

organik çözücü (metanol, aseton, eter, heksan ve karışımları)

- **Bazı maddeler ölüme sebebiyet verecek ölçüde emilir.**

Organik fosforik asit esterleri

- **Organik çözücüler derinin lipit tabakasını uzaklaştırır.**

Metanol, aseton, eter - yüksek hasar

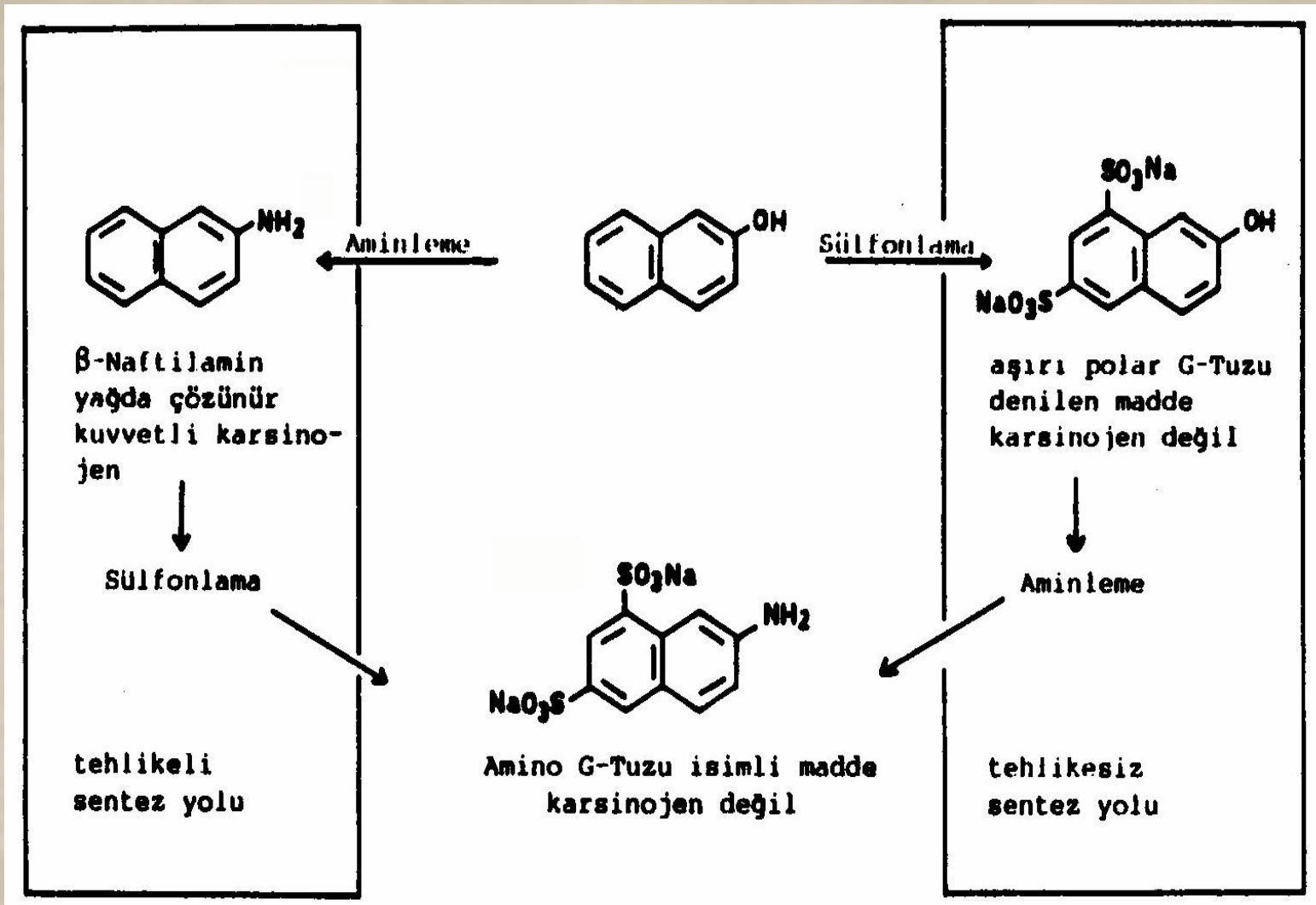
Yüksek alkoller, esterler - daha az hasar

Karbon tetraklorür - sistemik etki oluşturacak kadar hasar

- **Sulu çözeltiler ve çoğu iyonik ksenobiyotikler için geçirgen değil.**
- **Gazlar emilebilir.**

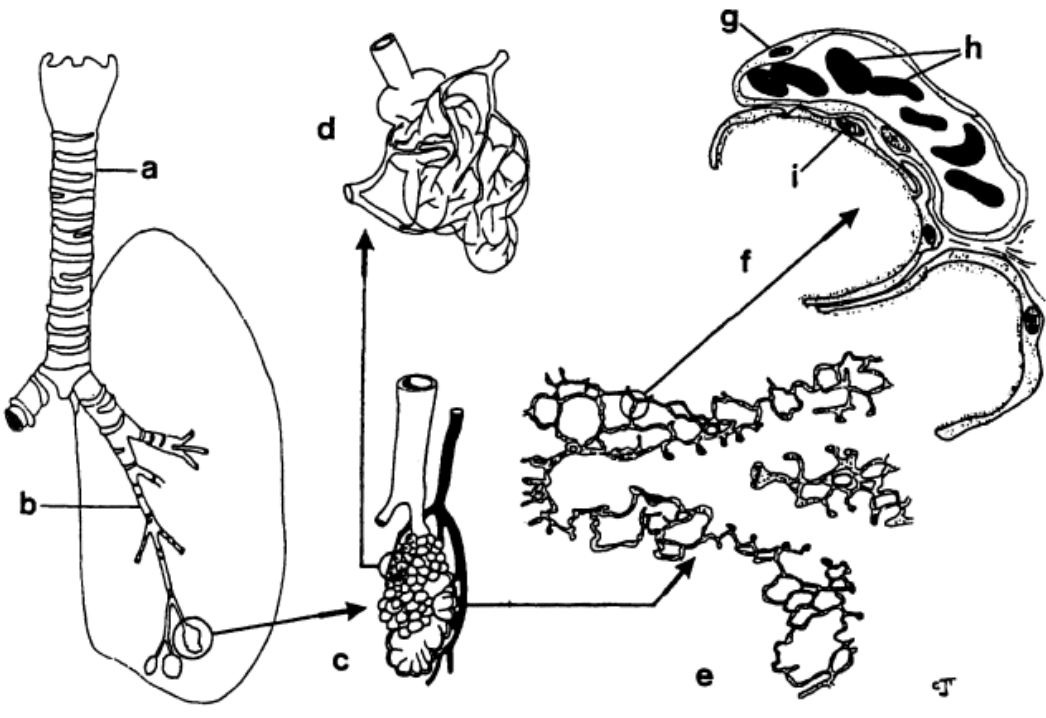
HCN emilir, CO emilmez

- **Küçük, polar maddelerden hidrazin hem lokal hem de sistemik etki oluşturur.**
- **Metaller (Civa, org. kurşun bileşikleri)**



Sentez yolunu değiştirmek suretiyle karsinojen etkili β -naftilaminin meydana gelmesini önleme

Solunum sisteminden emilimde;



Emilim çok hızlı ve etkili.

Nedeni;

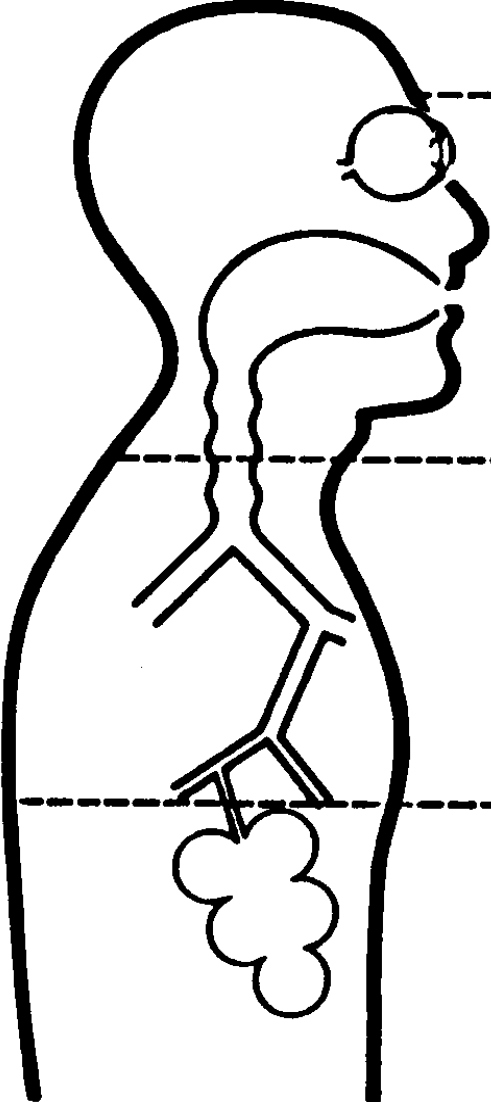
yüzey alanı geniş (50 – 100 m²)

kan akımı fazla

alveollerdeki hava ile kan
dolaşımı arasındaki engel çok
ince (1.5 µm)

büyük konsantrasyon farkı

Lokal etkili maddelerin suda çözünürlüklerine bağlı olarak solunum yolunda etkili oldukları yerler



suda çözünürlük	etkili olduğu yer	maddenin adı
fazla	gözler ve üst solunum yolu (larenks, trakea)	Amonyak Hidroklorik asid Hidrofluorik asid Formaldehid Dikükürt diklorür Akrolein Fluor CS, CN
orta	orta solunum yolu (bronşlar, bronşçuklar)	Kükürt dioksid Klor Brom Asid klorürleri Diisosiyanatlar
az	alt solunum yolu (bronşçuklar, alveoller, kapillerler)	Ozon Nitroz gazları Fosgen Kadmiyum oksid Nikel tetrakarbonil Dimetilsülfat

Partikül büyüklüğüne göre solunum yolundaki dağılımlar

>5 μm	burun-boğaz boşluğu
2-5 μm	nefes borusu - bronşçuklar
~1 μm	alveoller
<1 μm	ekspirasyon havası ile dışarı

Tozlu akciğer hastalığı (pnömokonyozis)

Asbestozis

Silikozis

Antrakozis