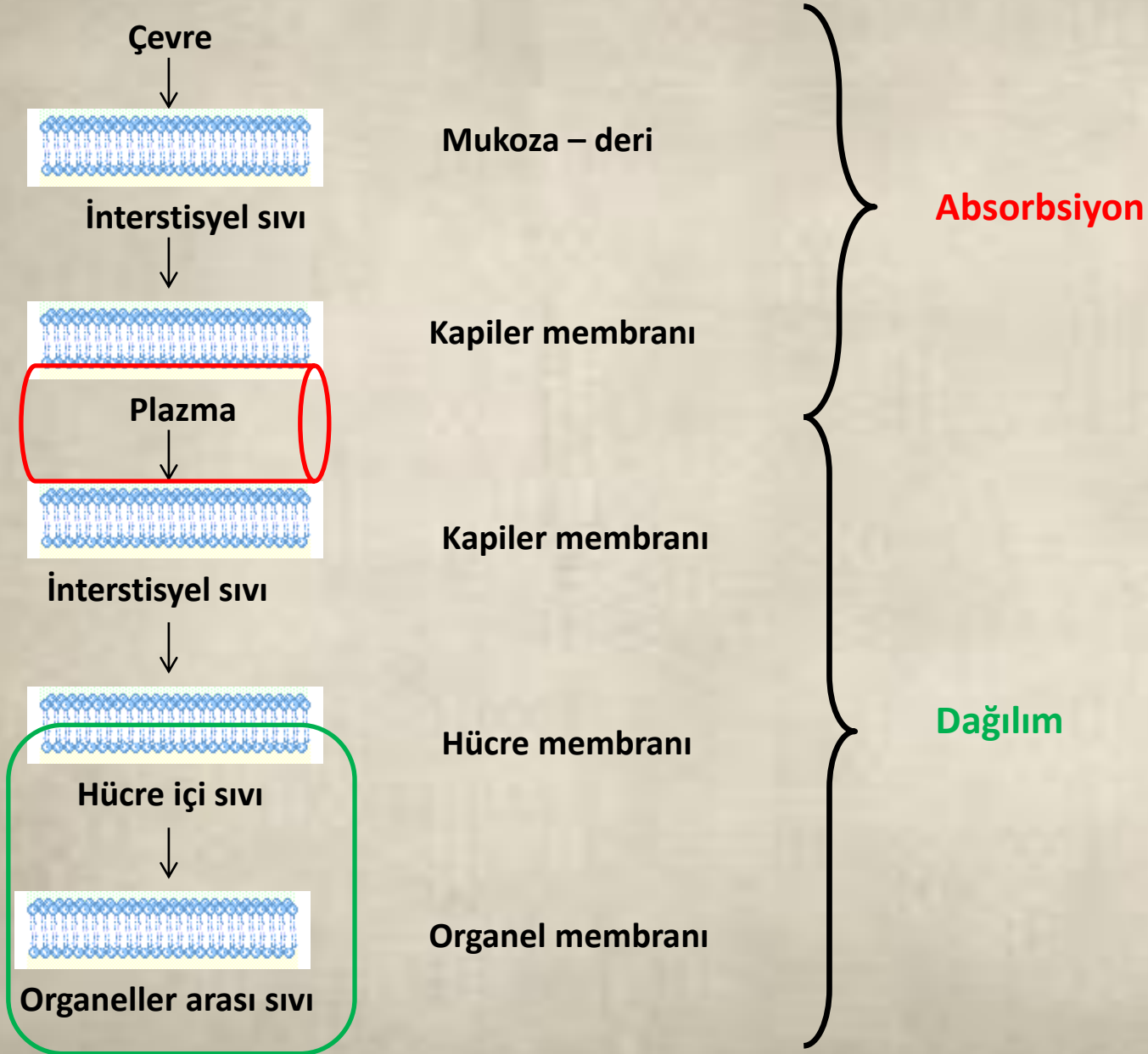


Farmasötik Toksikoloji 2014 – 2015

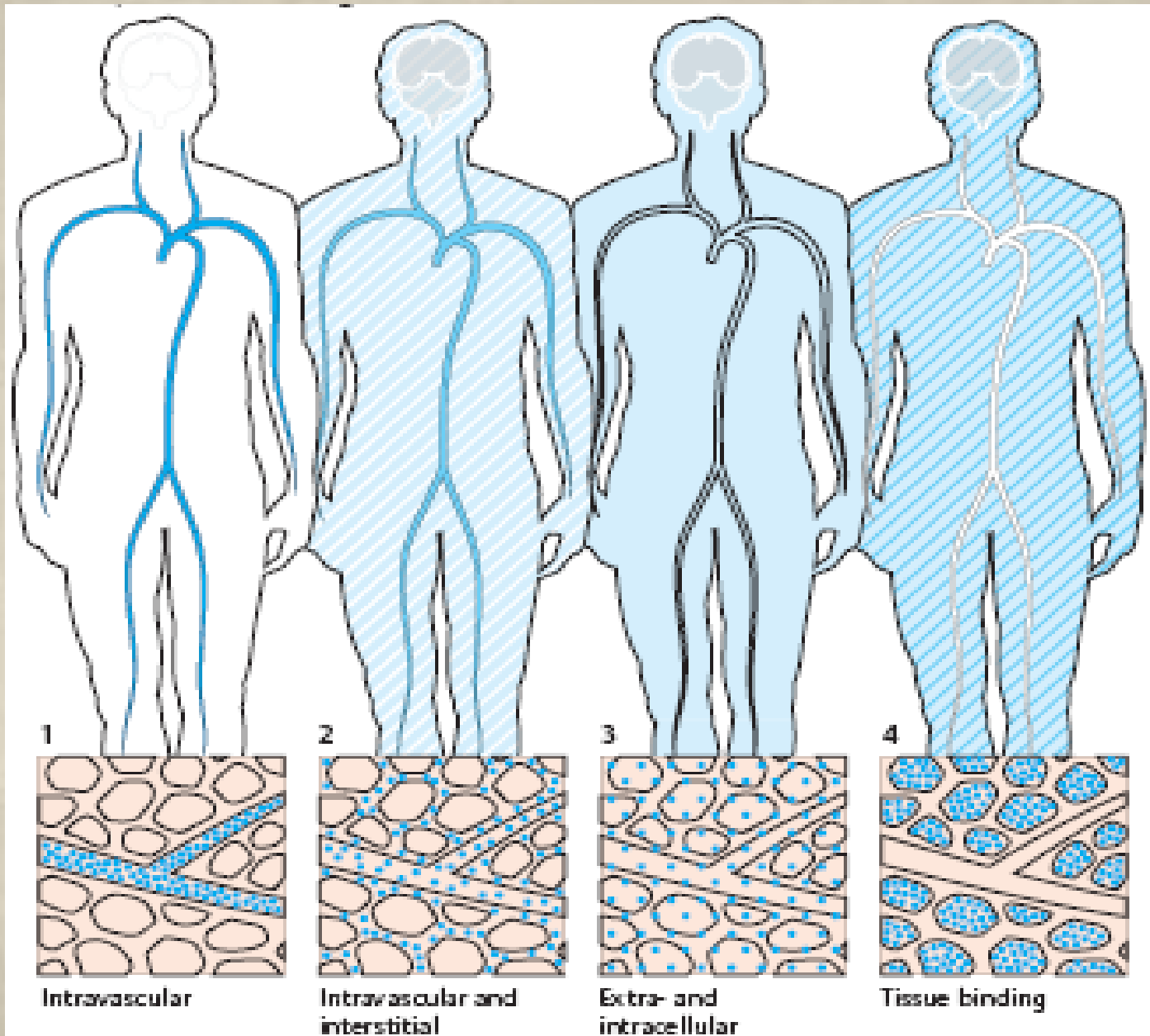
3.Not

Doç.Dr. Gül ÖZHAN

Hücre membranları önemli engel!



Kimyasalların dağılımında kompartmanlar



Dağılım hacmi **$V_d = \text{Doz} / \text{Plazma kons.}$**

Dağılım hacmi ile;

- **Doz tahmin edilebilir**
- **Antidot miktarı belirlenebilir**
- **Eliminasyonun arttırılmasında uygun yöntem belirlenebilir**

Dağılımda rol oynayan faktörler;

- Molekül ağırlığı
- Çeşitli organların ve dokuların kan dolaşımı durumu
- Membranların geçirgenliği
- Dağılım katsayısı
- Plazma ve doku arasındaki pH farklılığı
- Plazma ve doku proteinlerine bağlanma oranı
- Maddenin dokulara ilgisi

- Kanlanmanın fazla olduğu organlara (kalp, beyin vb) dağılım hızlı.
- Deri ve yağ dokularına dağılım daha yavaş.
- Bazı dokulara dağılımın özel önemi var;
embriyo-fetus - beyin

İki önemli bariyer

plasenta

kan-beyin bariyeri

Metil civa nörotoksik, anorganik civa bileşikleri nefrotoksik !

Kan-beyin engeli

Hücreler arası sıkı bağlantılar

Sıkı endotel tabaka ve bazal membran

Astrofit tabaka

Pinositoz ve fagositoz azlığı

İnterstisyel sıvıda protein azlığı

Taşıyıcı proteinler



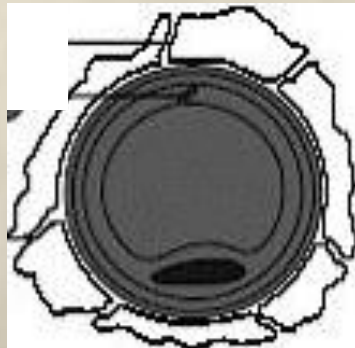
Karaciğer ve kırmızı kan hücreleri



Mide, böbrek, bezler

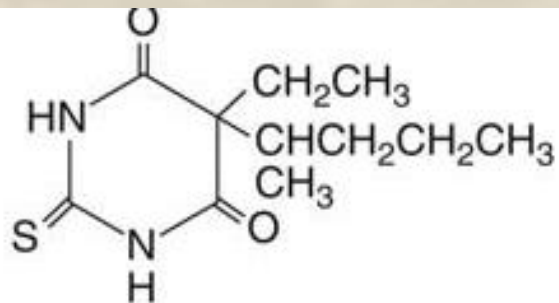


Kalp ve iskelet kasları

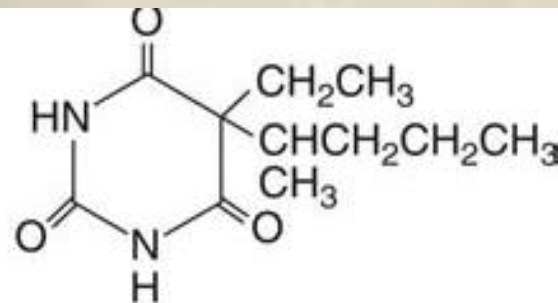


Beyin ve omurilik

Dağılım katsayısı



Thiopental



Pentobarbital

pK_a

7.6

8.1

Fraction
nonionised
at pH 7.4

0.81

0.83

Partition
coefficient
(heptane/water)

3.3

0.05

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

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

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

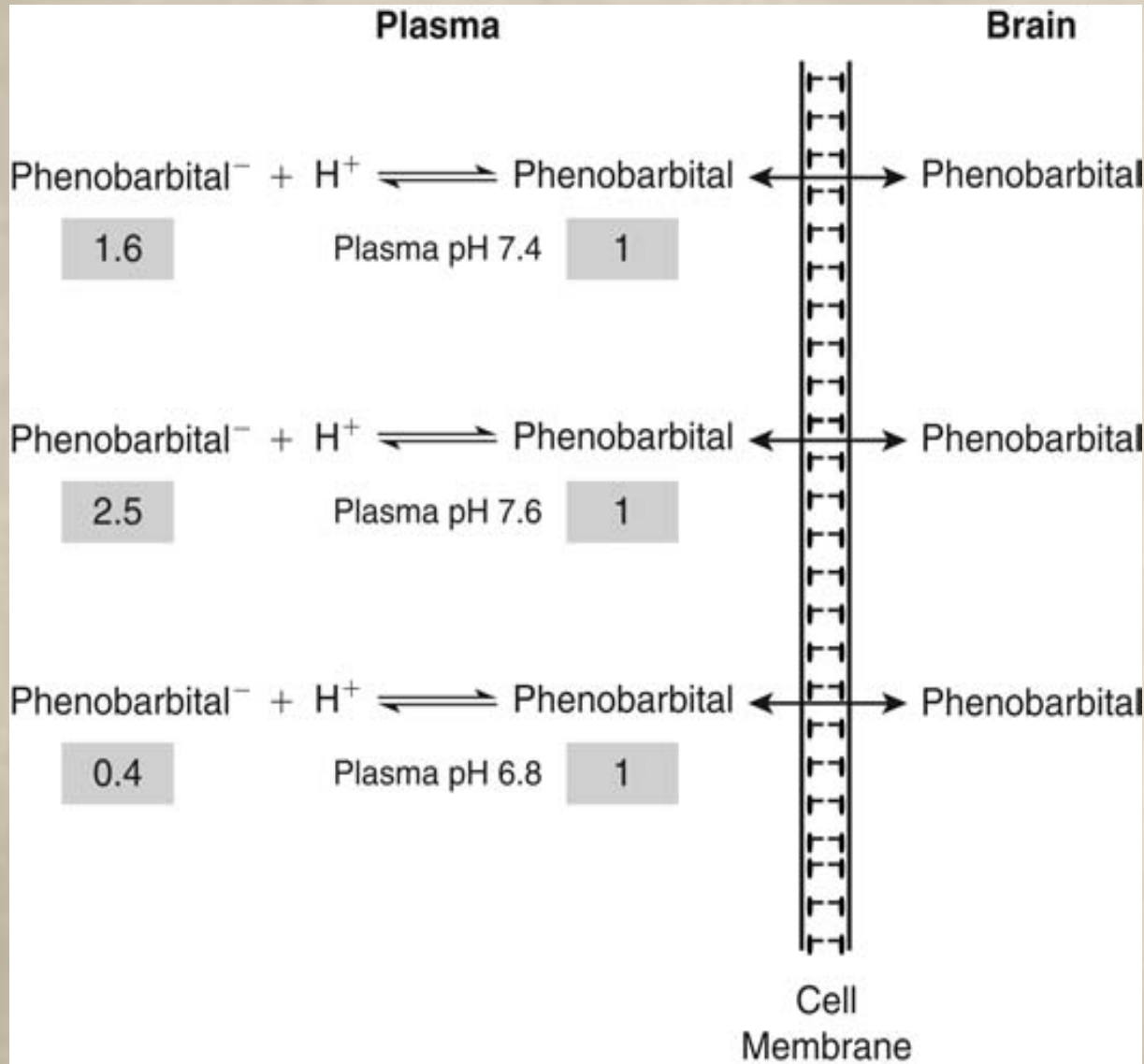
Barsak pH : 6

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

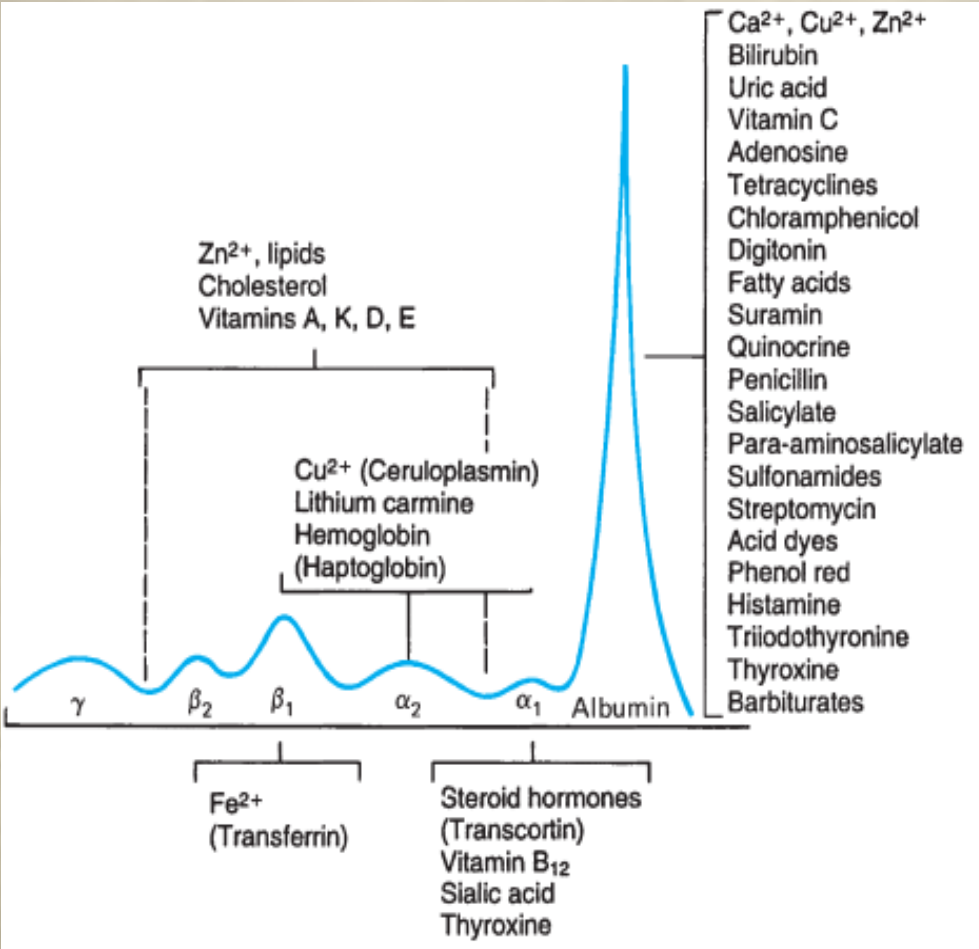
$$\text{ni}/\text{i} = 10^{-2} = 1/100$$

bağırsaktan zor emilir.

Plazma pH'si



Plazma proteinlerine bağlanma



Bağlanma sonucu;

- Plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu azalır.
 - Dokulara dağılım engellenir.
 - Filtrasyon ve pasif difüzyon yoluyla atılım engellenir, yarı ömür uzar.
- (Aktif transport ile atılıyorsa bağlı olmak engel oluşturmaz.)
- Doygunluk oluşabilir. Doz-cevap ilişkisi değişebilir.
 - Yer değiştirme görülebilir.
 - İlaç etkileşimi.

Plazma proteinlerine bağlanmanın toksikolojik açıdan önemi:

I- Yüksek dozda doygunluk olabilir, serbest kısmın seviyesi toksik değere ulaşabilir.

% 99 oranında bağlanma durumunda;

100 mg/L → serbest ilaç kons. 1 mg/L

2 x 100 mg/L → serbest ilaç kons. 101 mg/L

II- Yarışma olabilir.

İlaç etkileşimi açısından önemli !

Örn:

- Sulfonamid-tolbutamit etkileşimi
- Prematürelere sulfonamid veya salisilat kullanımı-serbest bilirubin↑

Yüksek oranda bağlananlarda risk yüksek:

%30 oranında bağlanan toksik maddenin %10'u başka bir kimyasal tarafından itilirse serbest haldeki toksik madde konsantrasyonundaki değişim %70 → %73

%98 oranında bağlanan toksik maddenin %10'u başka bir kimyasal tarafından itilirse serbest haldeki toksik madde konsantrasyonundaki değişim %2 → %12 olacaktır.

Bu tip ilaçlar için serbest ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi önemli!

İten madde

İtilen madde

Etki

Klofibrat

Varfarin

Kanamalar

Sulfonamid

Tolbutamit

Hipoglisemi

Sulfisoksazol

Bilirubin

Kernikterus

Dokulara özel ilgi

Böbrekler

Kadmiyum, çinko

Karaciğer

Organik asitler, kortikosteroidler, karsinojenik azo boyaları, demir

Yağ dokusu

DDT, PCB'ler, PBB'ler, ftalatlar

Kemik

Kurşun, stronsiyum, florürler

Saç, tırnak, kıl

Arsenik, uyuşturucular

Tiroid bezi

İyot, iyodürler, radyoaktif iyot

Hemoglobin

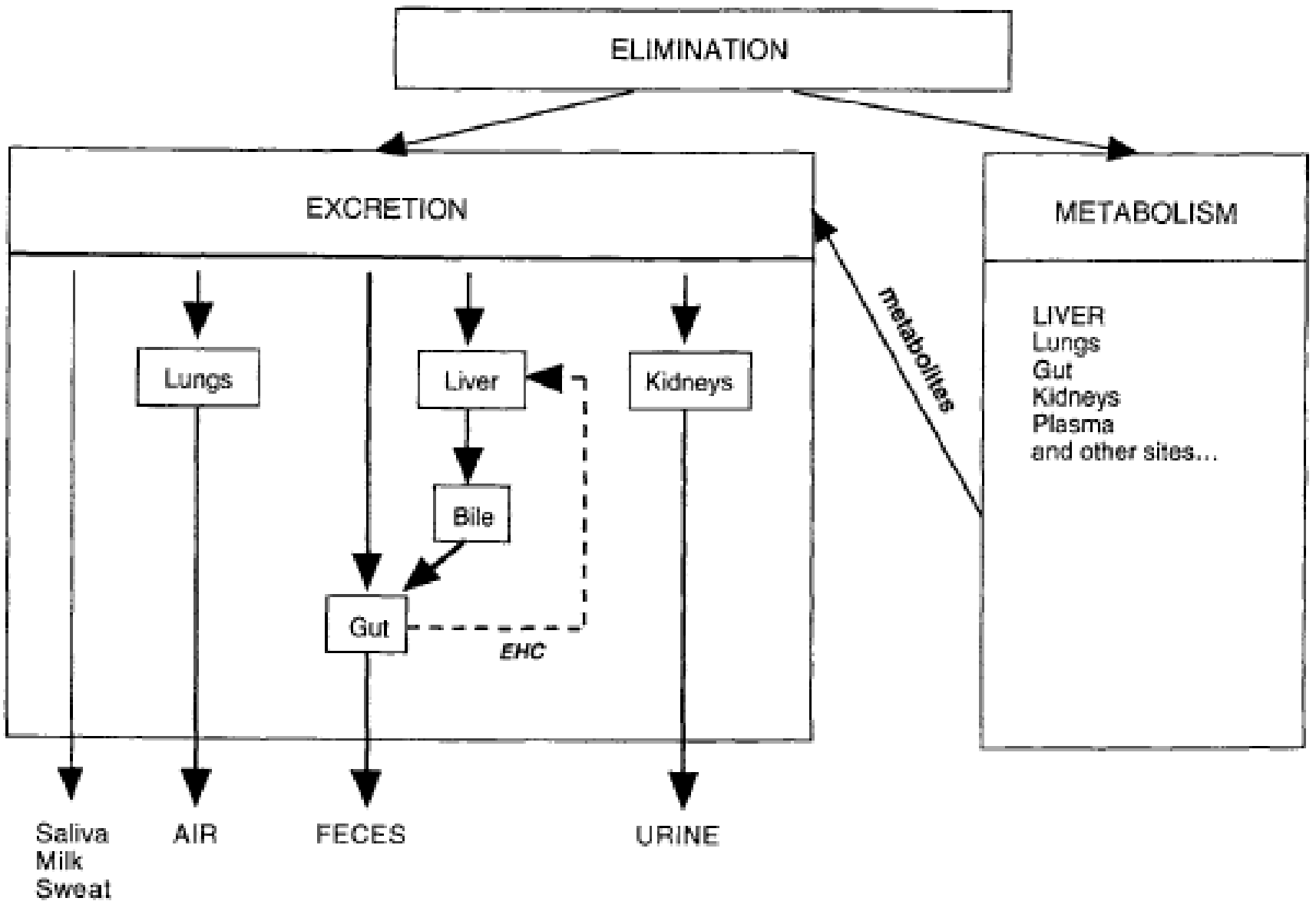
Karbon monoksit

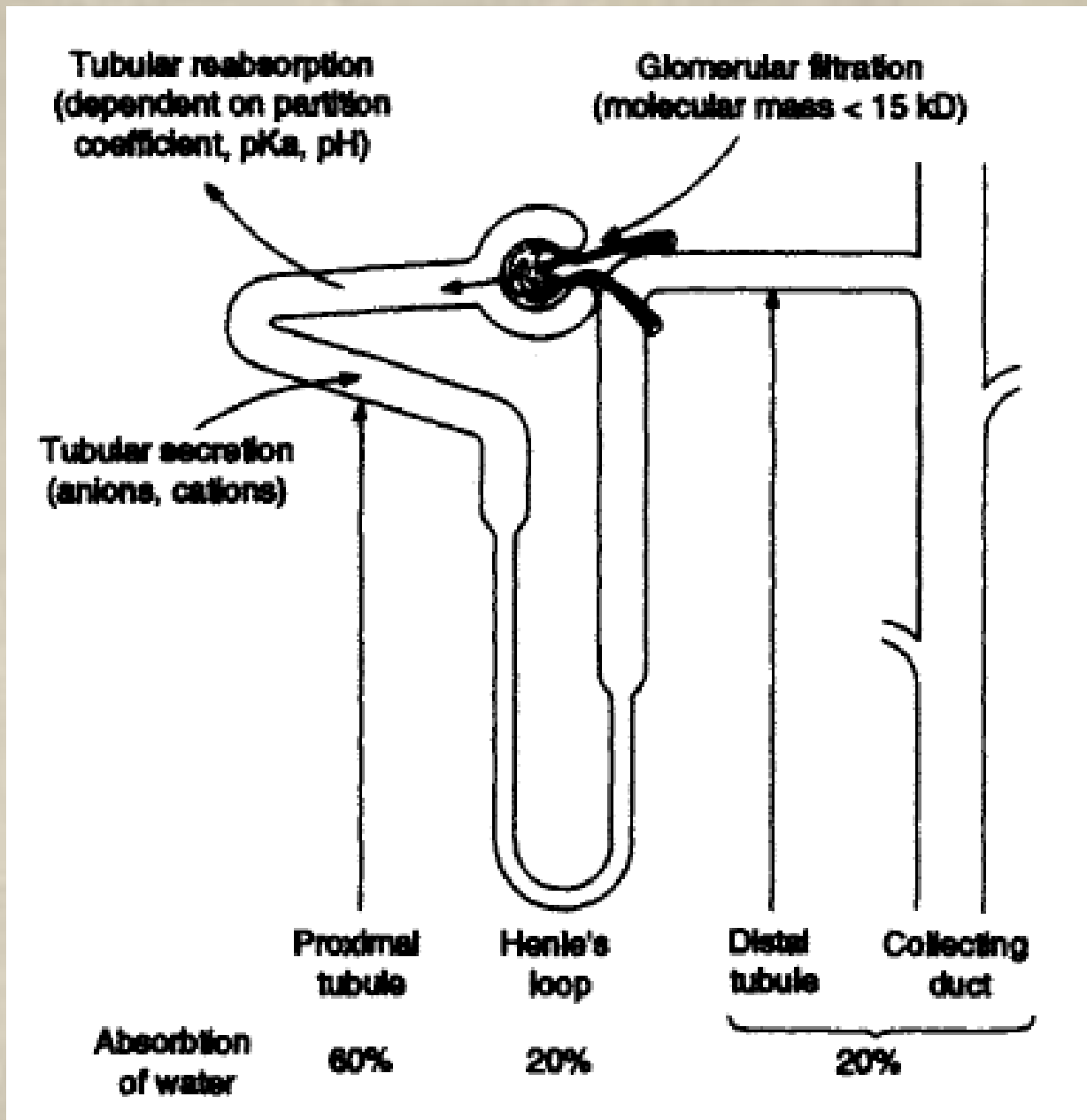
Sitokromoksidazlar

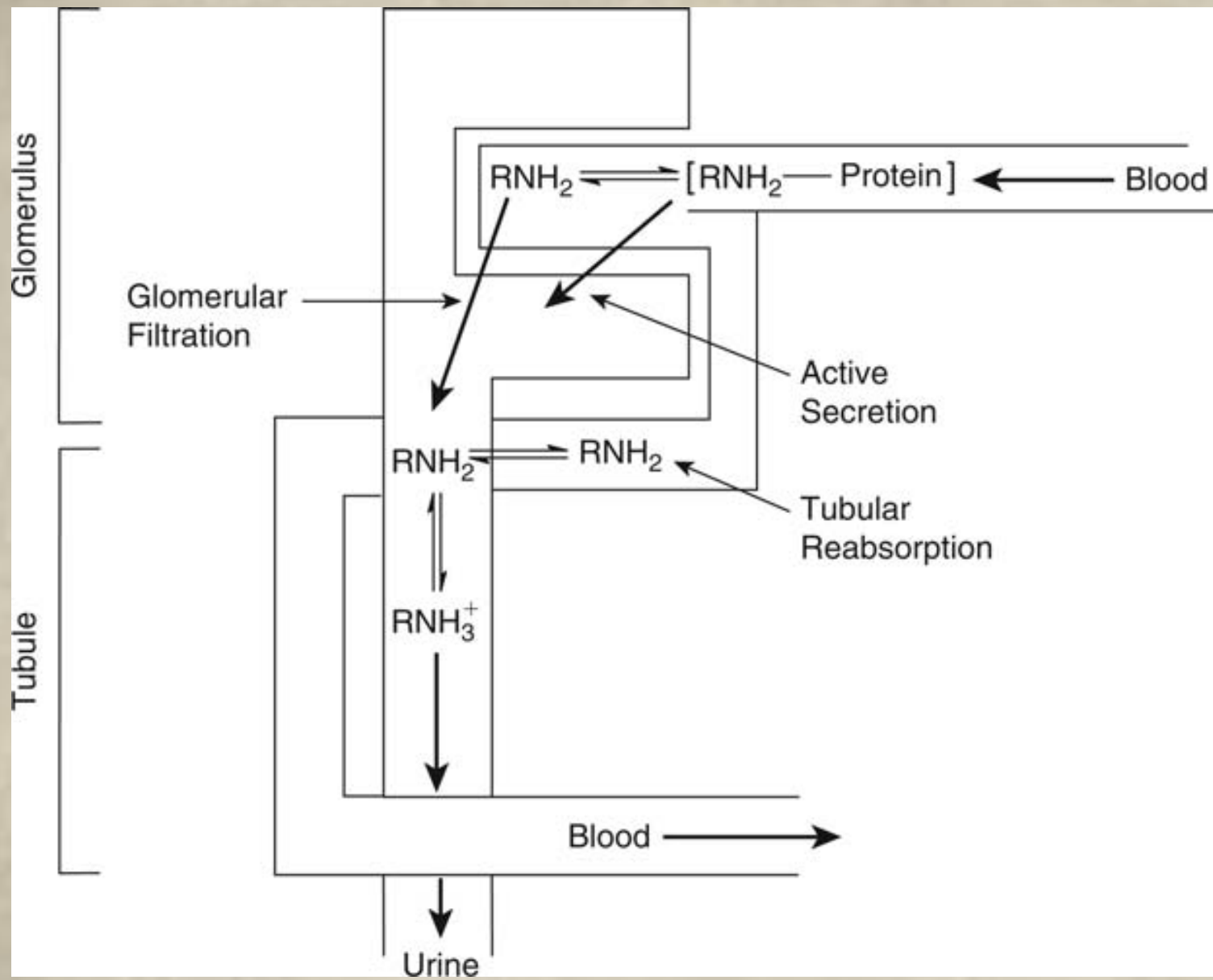
Siyanürler

Atılım

- **Böbreklerden atılım**
 - a. **Glomerüler filtrasyon**
 - b. **Tübüler sekresyon (salgılanma)**
 - c. **Tübüler reabsorpsiyon (geri emilim)**
- **Karaciğerden safra içine atılım**
Enterohepatik siklus!
- **Akciğerlerden atılım**
- **Süte atılım**

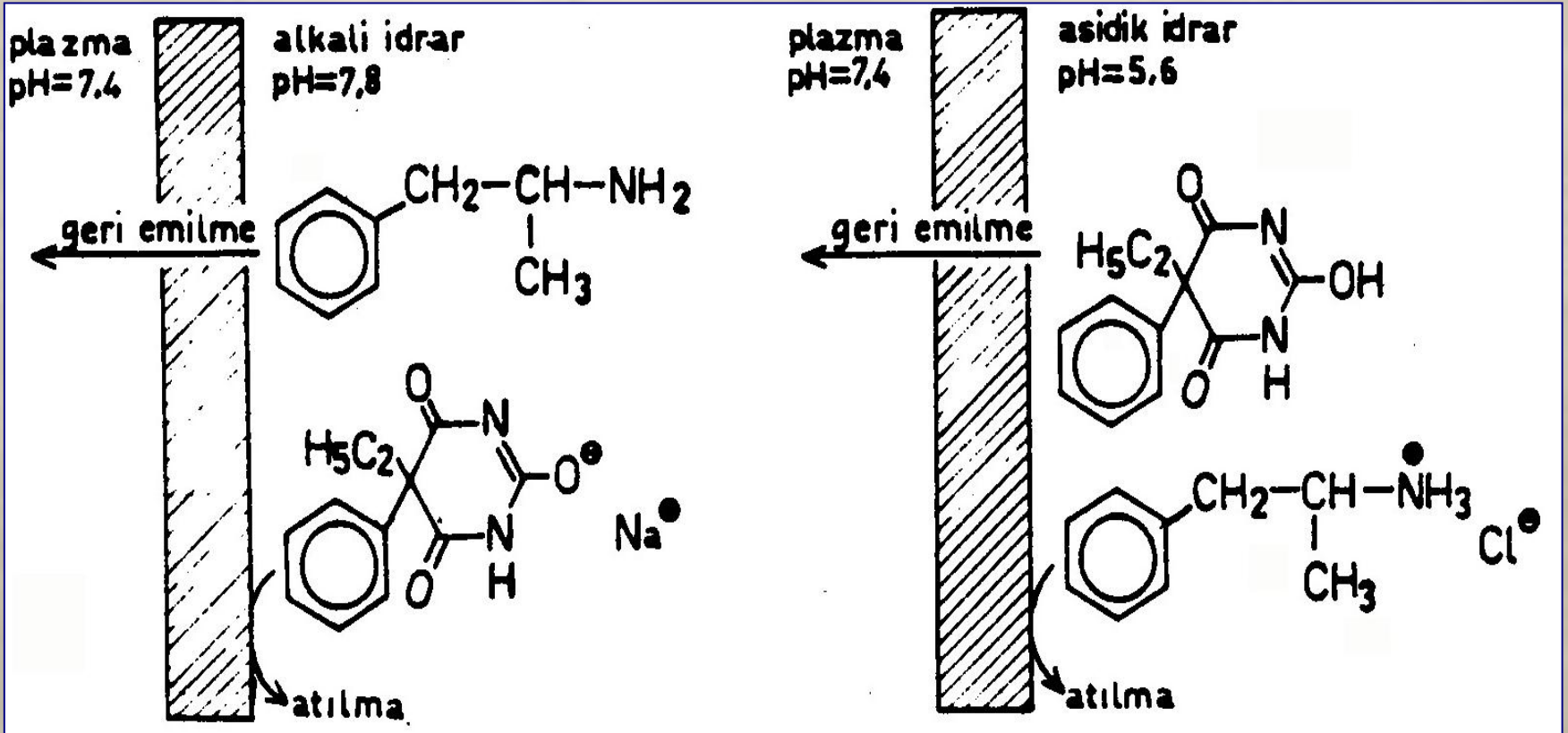






- Tübüler sekresyon
Taşıyıcı için yarışma! (probenesid-penisilin)

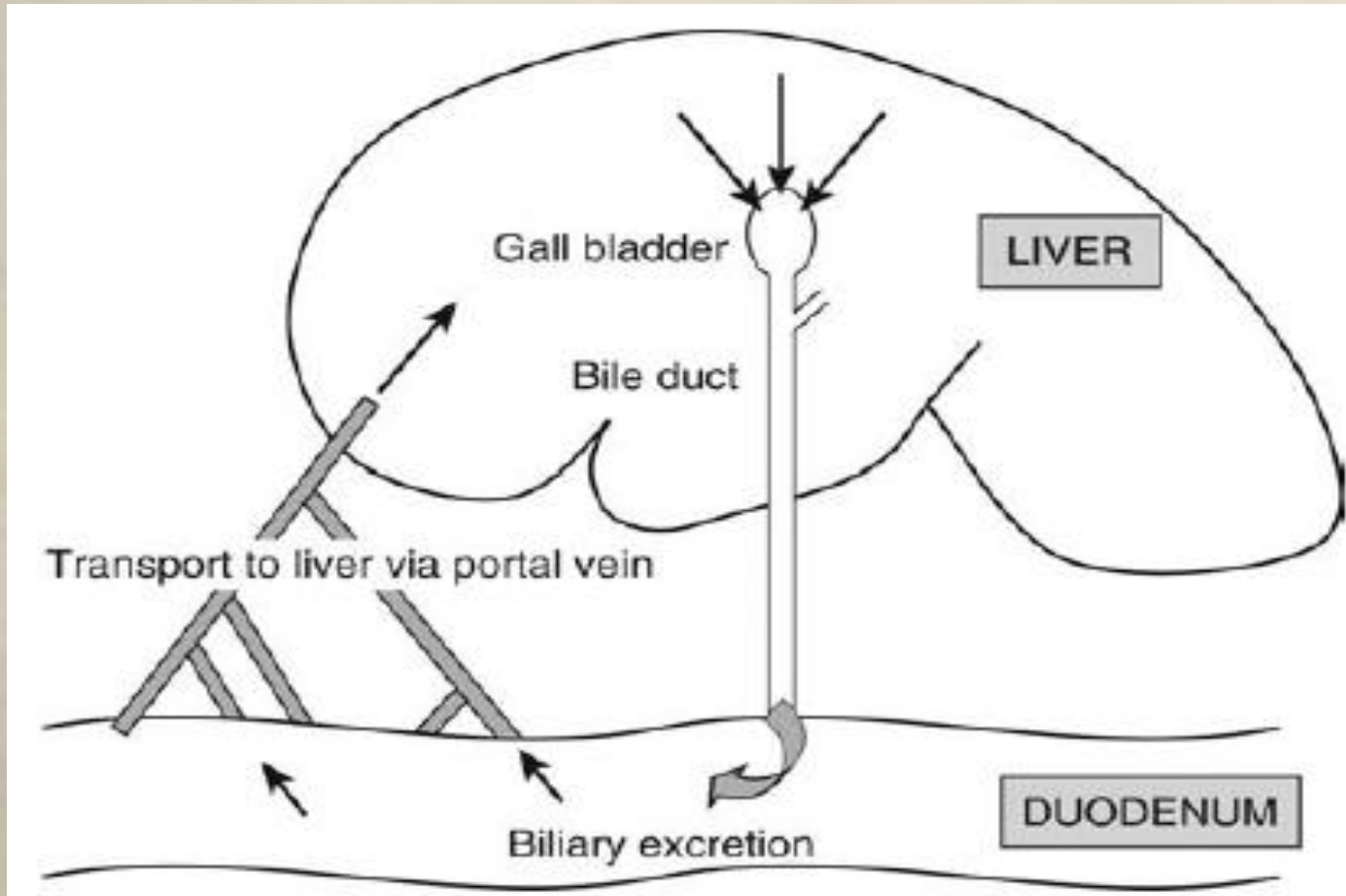
- Tübüler reabsorpsiyon
İyon tuzağı !



Karaciğerden safra içine atılım

Enterohepatik siklus

(Gastro-intestinal dializ !)



Süt içinde atılım

- İyon tuzağı (Süt pH 6.6 ; Plazma pH 7.4)
- Lipid kısmı oldukça fazla
(DDT, poliklorlu ve bromlu bifenil tipi maddeler sütte birikebilirler)
- Kalsiyuma benzeyen maddeler (kurşun, stronsiyum gibi metaller) ve kalsiyuma bağlanan kelat teşkil edici maddelerde süte atılabilir.