



Toksikoloji & Farmakokinetik

Prof. Dr. Sibel Göksel
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Paracelsus (1493-1541)

- ✱ Her madde zehirdir.
- ✱ Zehir olmayan madde yoktur.
- ✱ Zehir ile ilacı ayıran dozdur.



```
graph TD; A[ETKİLER] --> B[İstenen]; A --> C[İstenmeyen]; C --> D[Zararsız]; C --> E[Zararlı]; E --> F[Farmakolojik]; E --> G[Patolojik]; E --> H[Genotoksik];
```

ETKİLER

İstenen

İstenmeyen

Zararsız

Zararlı

Farmakolojik

Patolojik

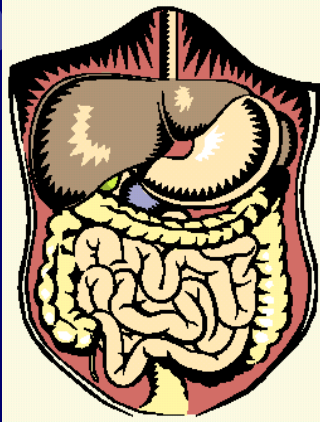
Genotoksik

Bu nedenle toksikoloji....

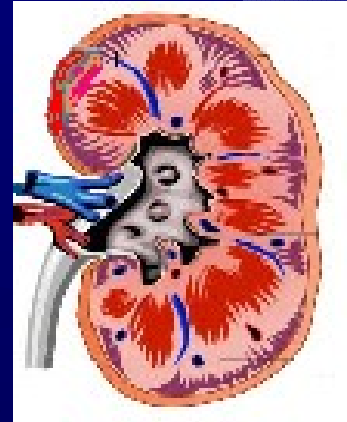
**“farmakolojinin;
canlı bir organizmada (tek bir
hücre → karmaşık ekosistemler)
kimyasal maddelerin oluşturduğu
istenmeyen etkilerle uğraşan
bir alt dalıdır.”**

Farmakokinetik ise...

“farmakolojinin;
ilacın vücuttaki yazgısıyla uğraşan
bir alt dalıdır.”



Absorbsiyon
Dağılım
Metabolizma
Ekskresyon



Toksikokinetik – toksik bir maddenin emilim, dağılım, metabolizma ve atılımındaki zamana bağlı değişimini inceleyen bilim dalı

Bireylerarası değişkenlik nasıl öngürülebilir?

Hayvan modellerinden elde edilen veriler insana nasıl uyarlanabilir?



Toksinler veya toksik dozdaki ilaçlar

Toksikokinetik

- ★ Emilim
- ★ Dağılım ve depolanma
- ★ Biyotransformasyon
- ★ Metabolizma
- ★ Klirens

Toksikodinamik

- ★ Toksik etkiler
- ★ Toksik etki mekanizması
- ★ Doz-etki ilişkisi
- ★ Etkileşmeler

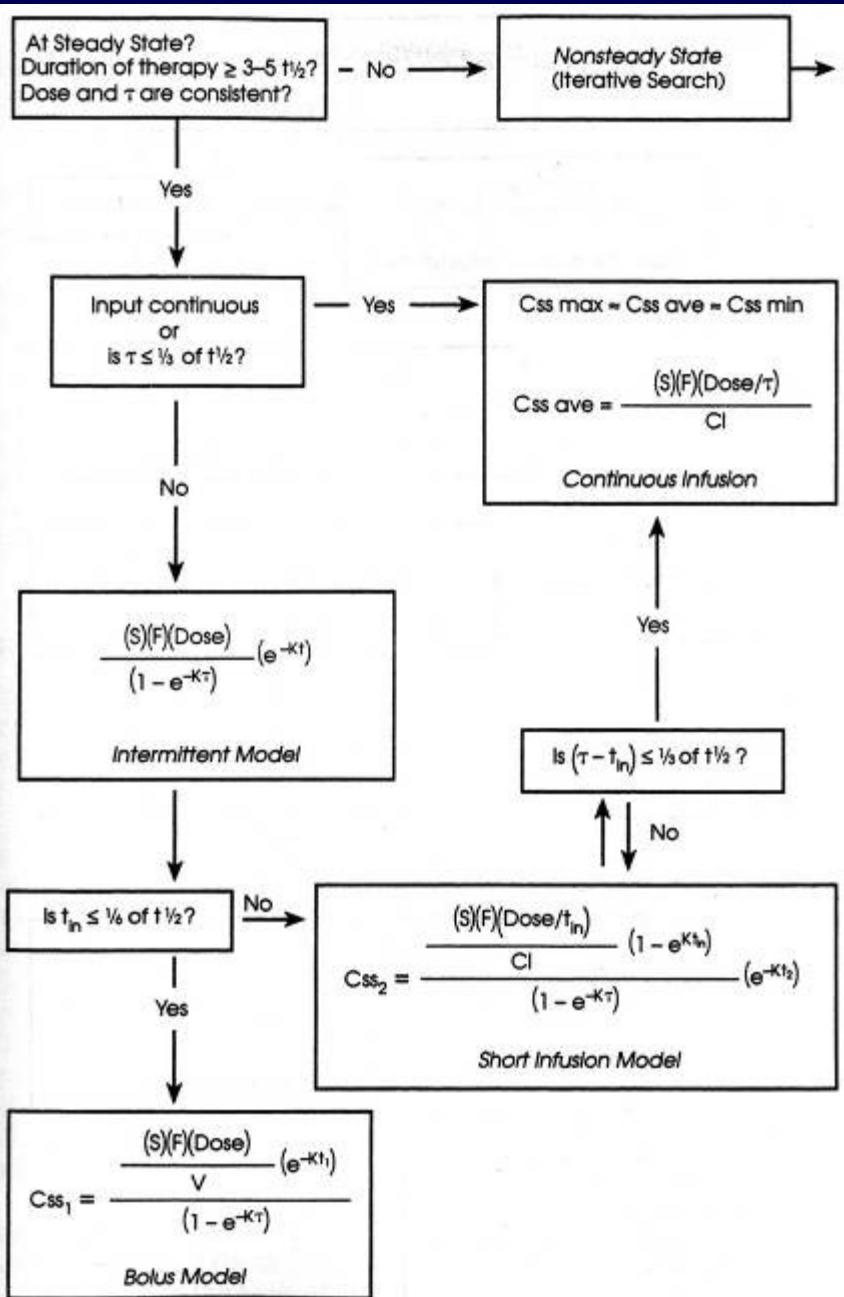


FIGURE 28. Algorithm for choosing the appropriate pharmacokinetic model.



Toksikokinetik bilmek neden önemli?

➤ **Toksik bir maddenin organ hasarı olasılığını en aza indirmeye konusunda yardımcı olabilir.**

- Emilimin inhibisyonu
- Toksik ara metabolit oluşumunun (biyotransformasyon) inhibisyonu
- Metabolizmanın hızlandırılması
- Dağılım hacminin (V_d) değerlendirilmesi
- Eliminasyonun hızlandırılması (maksimum klirens yolunun değerlendirilmesi)

Farmako(toksiko)kinetik olaylar

**Xenobiyotik
İlaç**

EMİLİM

**MEMBRANAL
BARİYERLER**

Cilt
Gİ yol
Akciğer

DAĞILIM

KAN-PLAZMA



DOKULAR
havuz
depo

METABOLİZMA

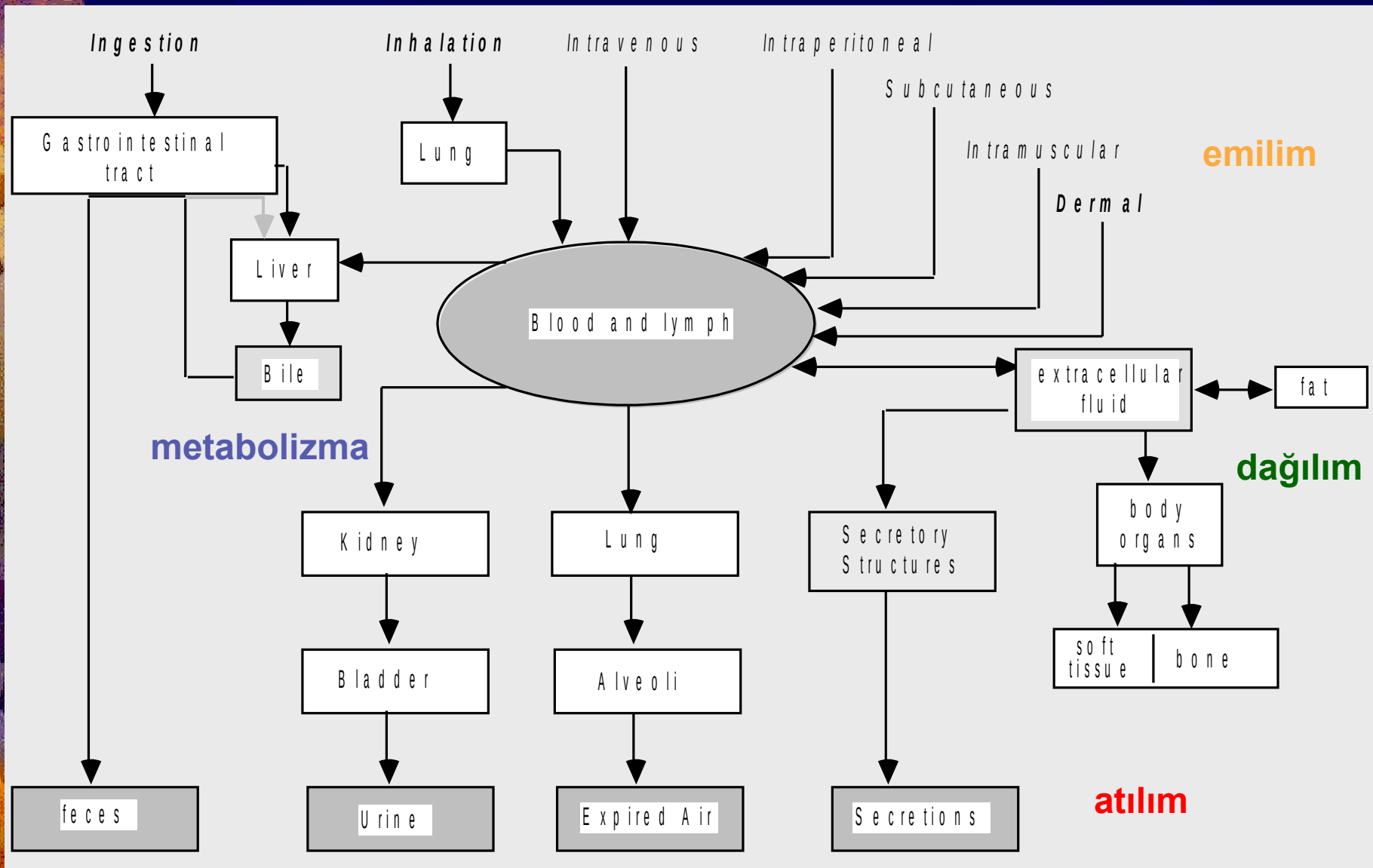
FAZ-1
Oksidasyon

FAZ-2
Konjugasyon

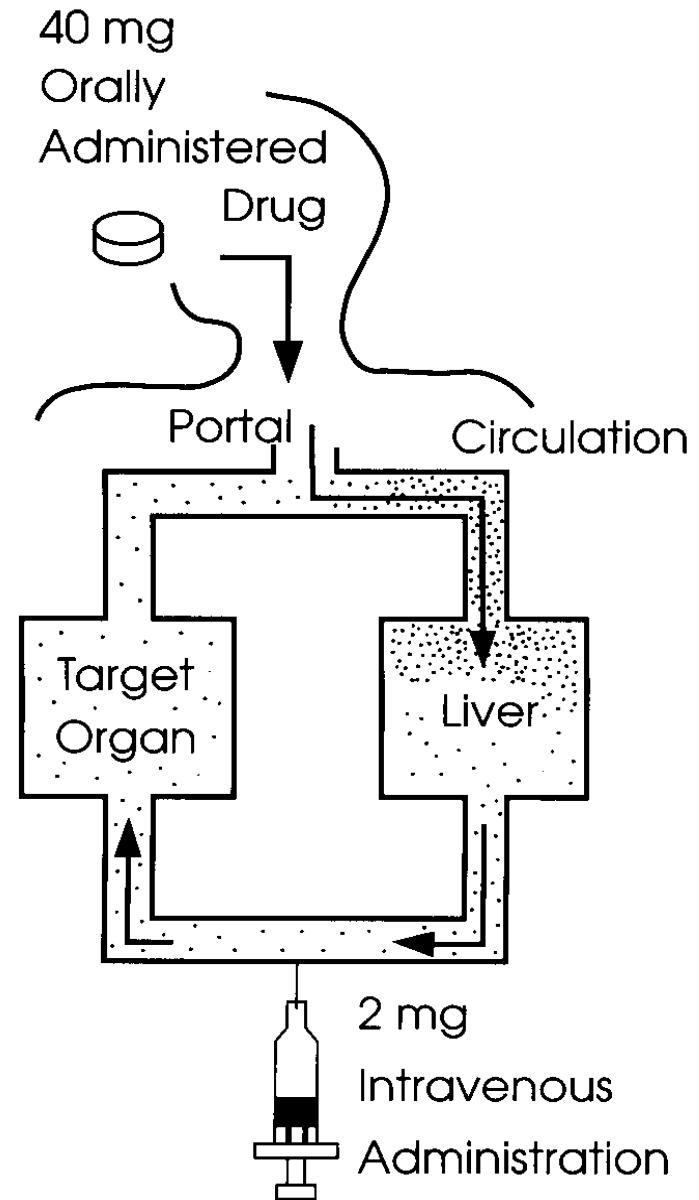
ATILIM

**BÖBREK
KARACİĞER**

Akciğerler
Tükrük
Ter
Süt

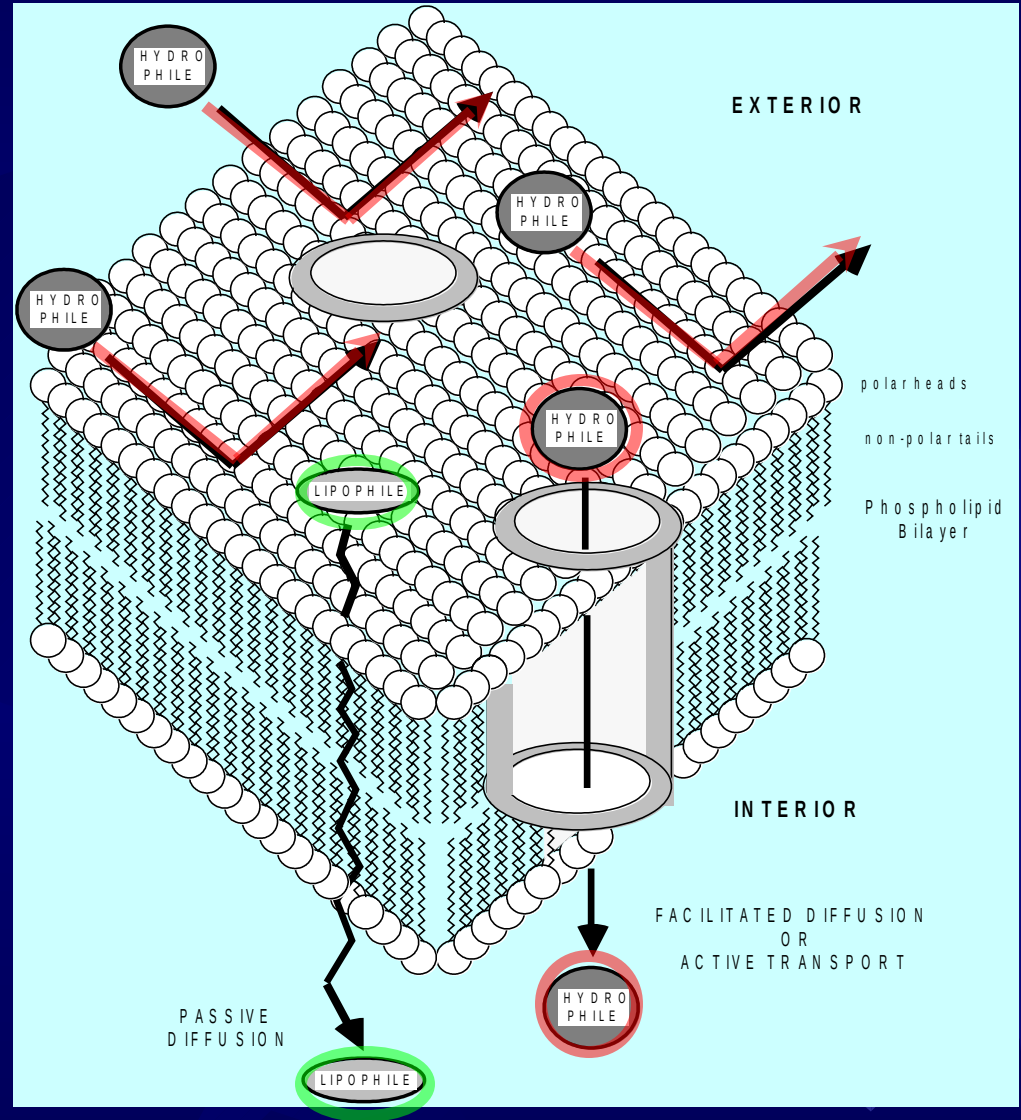


EMİLİM



Membranın 'lipid çift tabaka' yapısı lipofilik küçük moleküllerin pasif difüzyonla membran boyunca geçişine izin verir.

Hidrofilik bileşikler ancak bir transport kanalı veya taşıyıcı protein aracılı geçiş yapabilir.



Membran geçişi

- 1. Pasif difüzyon**
- 2. Aktif transport**
- 3. Hızlandırılmış transport**
- 4. Pinositoz**

Pasif difüzyon

- Yüksüz moleküller konsantrasyon gradienti yönünde geçer (dengeye ulaşincaya kadar)
- Substrat spesifik değil.
- $MW < 0.4 \text{ nm}$ (e.g. CO, N₂O, HCN) olan küçük moleküller direkt porlardan geçer.
- Lipofilik moleküller lipid çift tabaka içinden geçer.

1° derece kinetiğine göre geçiş

- Konsantrasyon gradienti yönünde
- Yüzey alanı (alveollerde $\geq 25 \times$ vücut yüzeyi)
- Membran kalınlığı
- Yağda çözünürlük & iyonizasyon
- Molekül ağırlığı
 - Membran por çapı = $4-40^{\circ} \text{Å}$
 - MW 100-70,000 olan moleküllerin geçişine izin verir.

Flicks kuralı ve difüzyon

$$dD/dt = KA (C_o - C_i) / t$$

dD/dt = membran boyunca geçiş hızı

K = permeabilite katsayısı

A = bileşiğe maruz kalan membran alanı

C_o = membran dışındaki toksik madde konsantrasyonu

C_i = membran içindeki toksik madde konsantrasyonu

t = membran kalınlığı

Hızlandırılmış Transport

- Konsantrasyon gradienti yönünde membranal taşıyıcı aracılı
- Enerji gerektirmez.
- Transport hızını 50,000 katına çıkarabilir.

Örn: Ca^{++} 'un kalmodulin aracılı hızlandırılmış transportu

Aktif Transport

- Konsantrasyon gradientinden bağımsız (gradiente karşı)
- Enerji gerektirir.
- Substrat-spesifik
- Taşıyıcı sayısına göre hız-kısıtlı

Örn: Ksenobiyotikler için P-glikoprotein pompa
 Ca^{2+} -ATPaz

Pinositoz

- Büyük moleküller için ($1\ \mu\text{m}$)
- Dışta: hücre membranının içe katlanması
- İçte: molekül saliverilmesi

Örn: Havayolunda toksik maddelerin
alveol hücrelerini geçişi

Barsak çeperinden karagenin geçişi

Emilim hızı

- Akut toksisite belirtilerinin başlama zamanını ve şiddetini belirler.
- Her maruziyetten sonra emilim hızının etkilediği parametreler

$C_{\max}$ $\Rightarrow$ maksimum (pik) konsantrasyon

$t_{\max}$ $\Rightarrow$ pik konsantrasyona ulaşma zamanı

İNTRAVENÖZ > İNHALASYON > ORAL > DERMAL

Emilimi etkileyen faktörler

- **Pasif transportu etkileyen parametreler**
 - **Lipid solübilite**
 - **pH, pKa**
 - **Emilim yüzey alanı**
 - **Konsantrasyon gradienti**
- **Kan akım hızı**
- **Emilim yüzeyindeki sıvı ortamda dissolüsyon**
- **İlaç formülasyonu (modifiye-salınımlı preparatlar)**

GİS'DEN EMİLİM

- Dozaj formunun disintegrasyonu ve partiküllerin dissolüsyonu
- Ajanın Gİ sıvılardaki (enzimlere karşı) kimyasal stabilitesi
- Mide boşalma hızı
- Motilite ve Gİ yolda çalkalanma
- Gıda varlığı ve türü
- Birlikte alınan ilaçlar (örn. metoklopramid, ranitidin, antasidler, antikolinerjikler)

AKC'DEN EMİLİM

- Gazlar ve volatil sıvılar → aerosoller ve partikül büyüklüğü
- Kan:hava partisyon katsayısı → solunum hızı ve kan akımı
- Kan:doku partisyon katsayısı
- Genel kural

yüzey alanı geniş
bariyer ince
kan akımı hızlı

emilim hızlı

Biyoyararlanım

Uygulanan dozun sistemik dolaşıma geçen miktarı (oranı)

i.v.: % 100

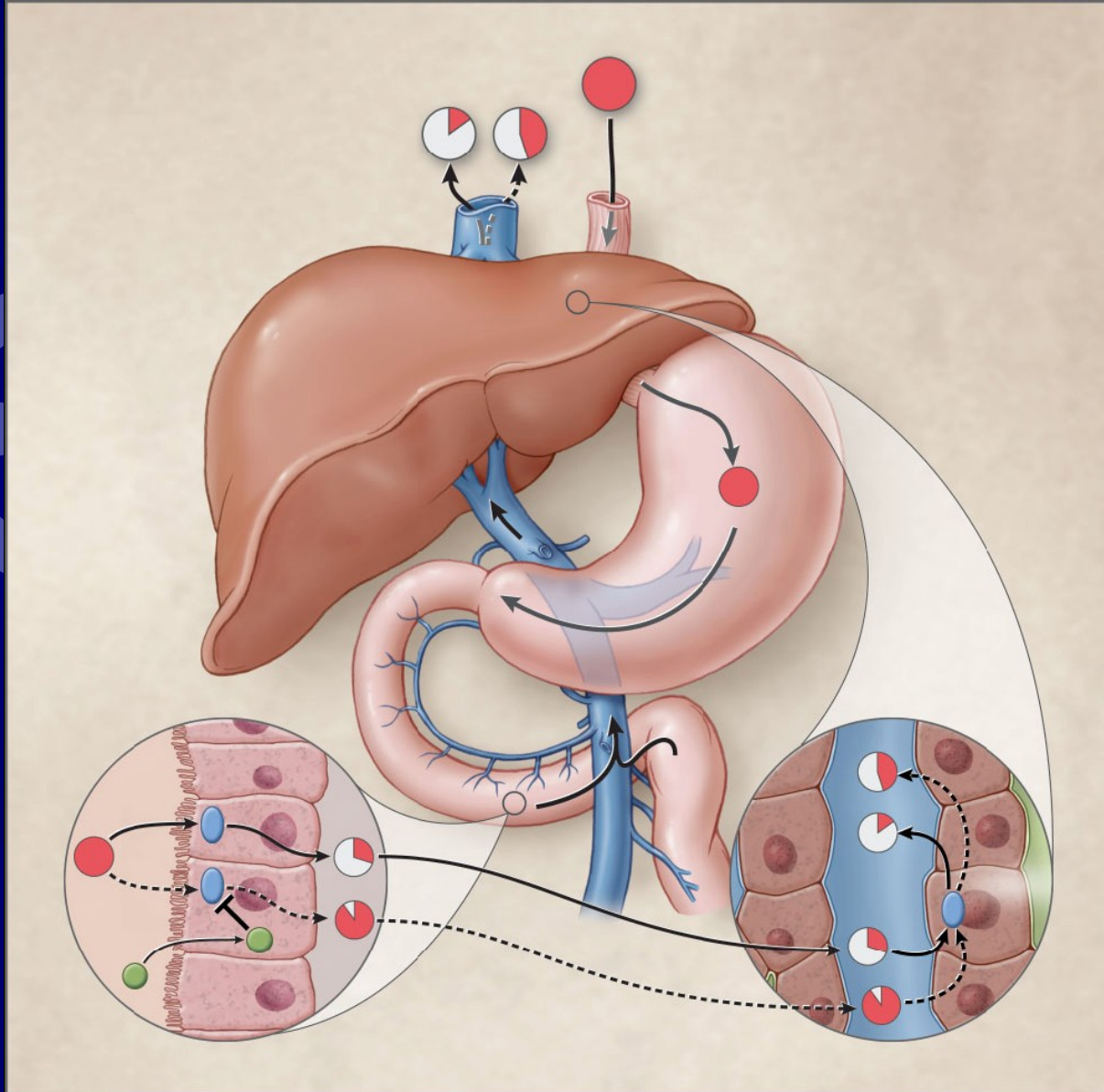
i.v. dışı : % 0-100

Lidokainin biyoyararlanımı % 35

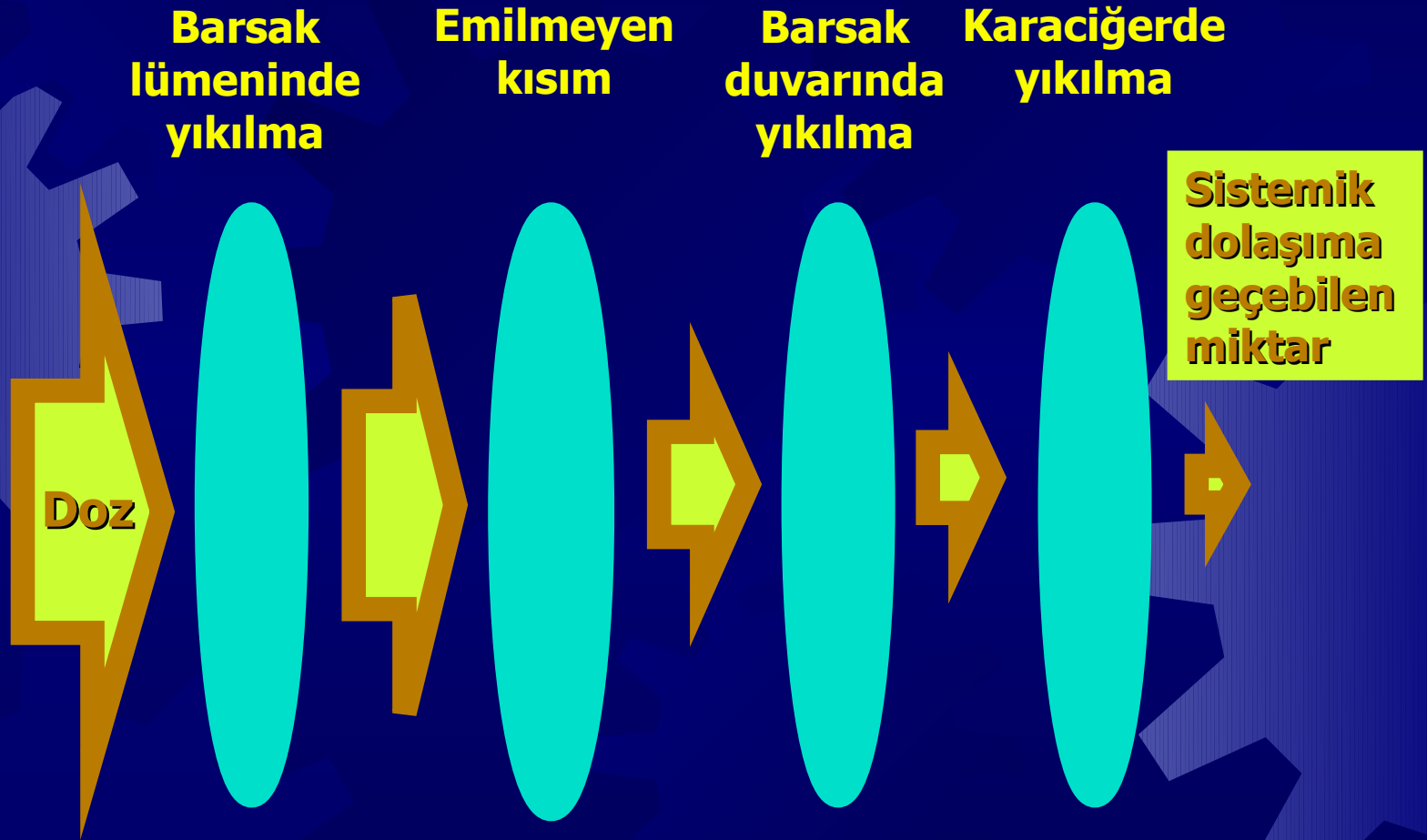
- gastrik asid içinde yıkılma
- karaciğerde metabolizma

İlk geçişte metabolizma

İLK GEÇİŞ ETKİSİ

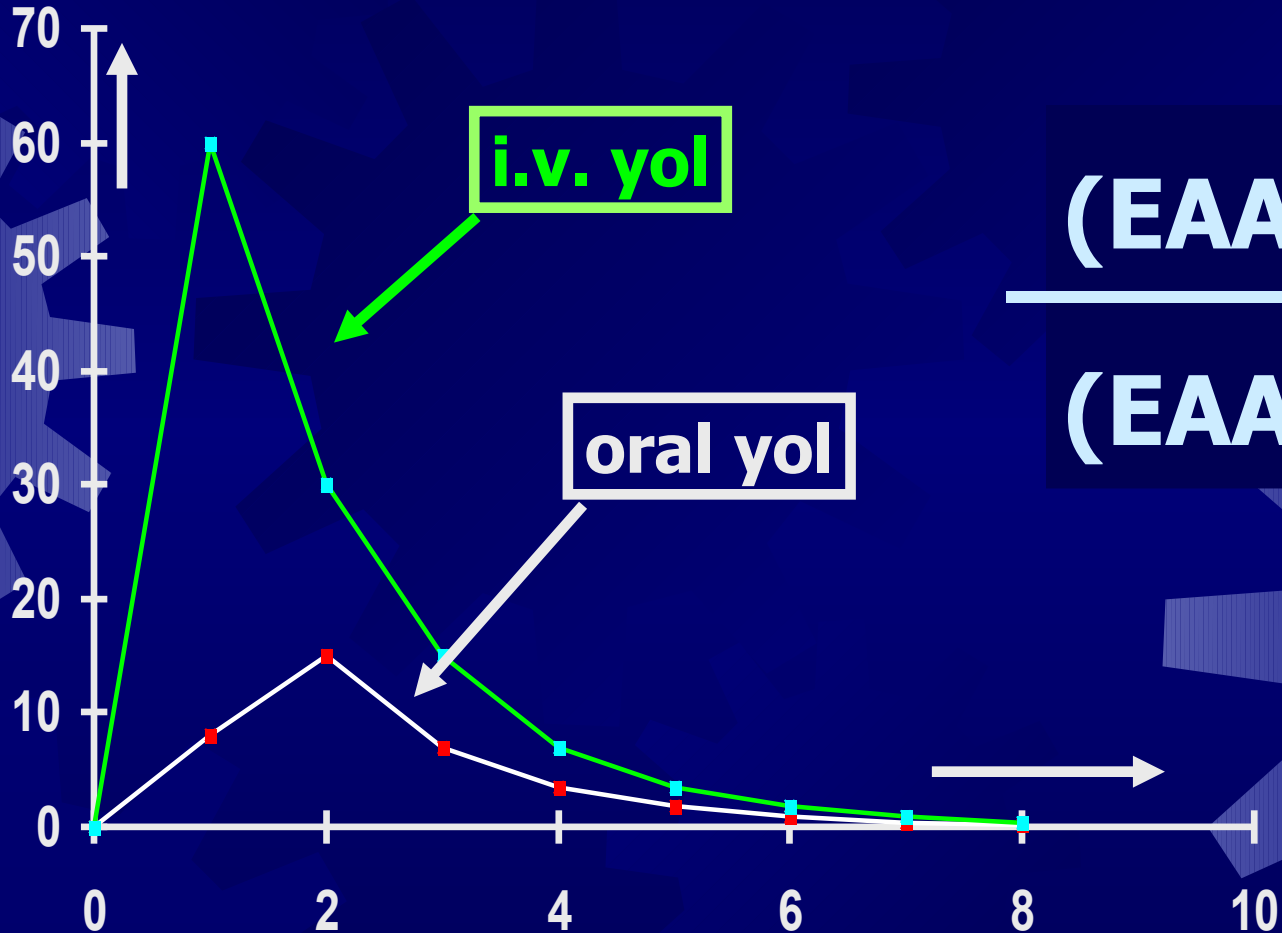


Emilen ilaç miktarı - biyoyararlanım



Biyoyararlanım

Plazma ilaç
konsantrasyonu

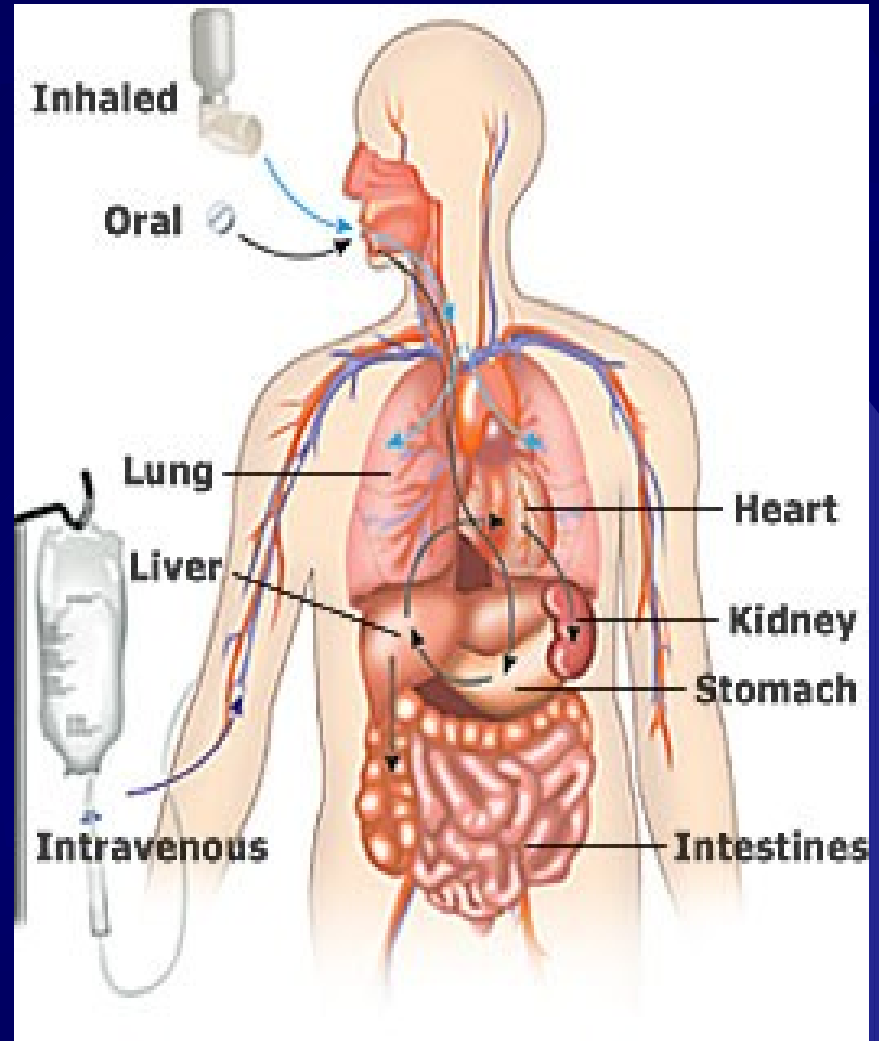


$(EAA)_{\text{oral}}$

$(EAA)_{\text{i.v.}}$

Zaman (saat)

DAĞILIM



Perfüzyonla sınırlı doku dağılımı

**Perfüzyon hızı organlara giden
kan akım hızını belirler!**

Perfüzyon hızı yüksek

**Karaciğer
Böbrek
Akciğer
Beyin**

çok hassas

Perfüzyon hızı düşük

**Cilt
Yağ doku
Bağ doku
Kemikler
Kaslar**

az hassas

Vücut kompartmanlarına dağılım

- **Plazma 3.5 litre** (heparin, plasma genişleticiler)
- **Ekstraselüler sıvı 14 litre**
(tubokürarin, yüklü polar bileşikler)
- **Toplam vücut suyu 40 litre** (etanol)
- **Transselüler sıvı düşük BOS, göz, fetus**
(geçiş korumalı)

Dağılımı etkileyen faktörler

İLAÇLA İLGİLİ

- ★ Lipid solübilite
- ★ Molekül büyüklüğü
- ★ İyonizasyon derecesi
- ★ Plazmada proteinlere bağlanma kapasitesi
- ★ Hücrelere bağlanma kapasitesi
- ★ Etki süresi
- ★ Terapötik etkileri
- ★ Toksik etkileri

VÜCUTLA İLGİLİ

- ★ Damarlanma
- ★ Transport mekanizmaları
- ★ Bariyerler
- ★ Plazma proteinleri
- ★ İlaçlar arası etkileşmeler
- ★ Hastalık durumları
- ★ İlaç rezervleri
- ★ Dağılım hacmi

Proteinlere bağlanma



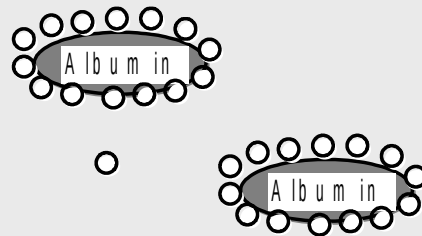
Etki yerinde farmakolojik olarak aktif konsantrasyonda 100 kat artış!!

TOKSİK DEĞİL → **TOKSİK**

Extracellular
Fluid

Blood
Plasma

*inactive molecules
bound to albumin*

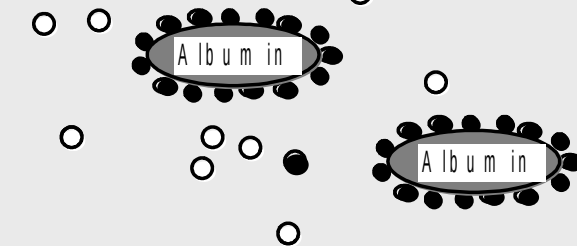


tolbutamid
(hipoglisemik)

drug 1 (○)
moderate affinity
for plasma albumin
binding sites

capillary wall

*active molecules
free in solution*



drug 2 (●)
greater affinity for
plasma albumin
binding sites

tolbutamid
+
warfarin
(antikoagulan)

Proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçlar

★ Karbamazepin	$sf = 0.2$
★ Fenitoin	0.1
★ Salisilik asid	0.16
★ Valproik asid	0.15
★ Warfarin	0.03

sf = serbest fraksiyon

Dağılım hacmi (Vd)

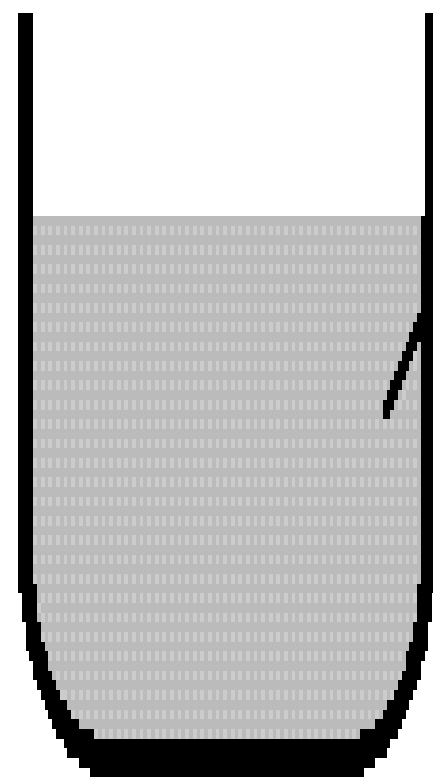
Bir ilaç/ksenobiyotiğin
plazma konsantrasyonuna
eşit miktarda dağıldığı

varsayılan hacim

$$= Vd \frac{\text{Vücuttaki toplam ilaç miktarı (mg/kg)}}{\text{Plazma ilaç konsantrasyonu (mg/L)}}$$

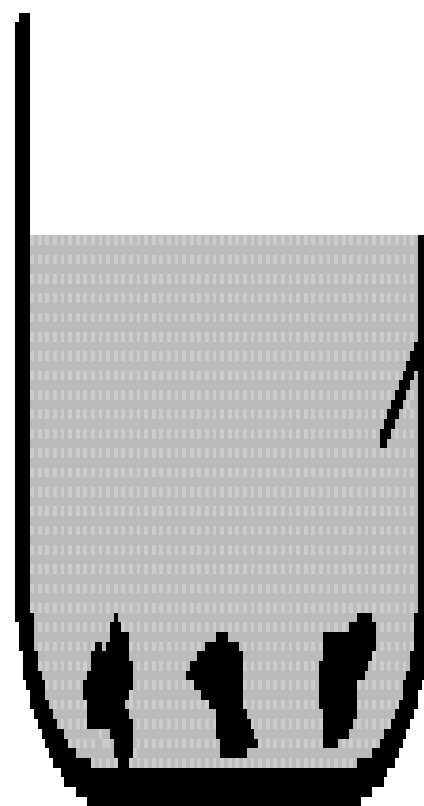
$$Vd = L/kg$$

Drug concentration in beaker:



Dose = 10 mg
 $C_p^0 = 20 \text{ mg/L}$
Apparent
Volume = 500 ml

With charcoal in beaker:



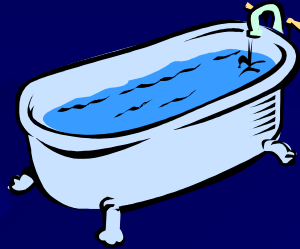
Dose = 10 mg
 $C_p^0 = 2 \text{ mg/L}$
Apparent
Volume = 5000 ml

Bazı ilaçların sanal Vd

İLAÇ	L/kg	L/70 kg
Sulfizoksazol	0.16	11.2
Fenitoin	0.63	44.1
Fenobarbital	0.55	38.5
Diazepam	2.4	168
Digoksin	7	490



Vd büyük



- ★ antidepressanlar
- ★ digoksin
- ★ opioidler
- ★ fensiklidin
- ★ fenotiazinler
- ★ kafur

Vd küçük



- ★ alkol
- ★ lityum
- ★ fenobarbital
- ★ fenitoin
- ★ salisilat
- ★ valproik asid

Pratik uygulama

- ★ Cem annesinin kullandığı 1 kutu Theo-dur® tabletin tamamını içmiş.
 - ★ Cem'de oluşabilecek en yüksek serum teofilin düzeyi ne olabilir?
-
- ★ Cem'in vücut ağırlığı = 80 kg
 - ★ Teofilinin $V_d = 0.5 \text{ L/kg}$
 - ★ Bir şişe Theo-Dur® 20 tablet içeriyor, bir tablette 300 mg teofilin var.

$C_p = \text{doz} / V_d$

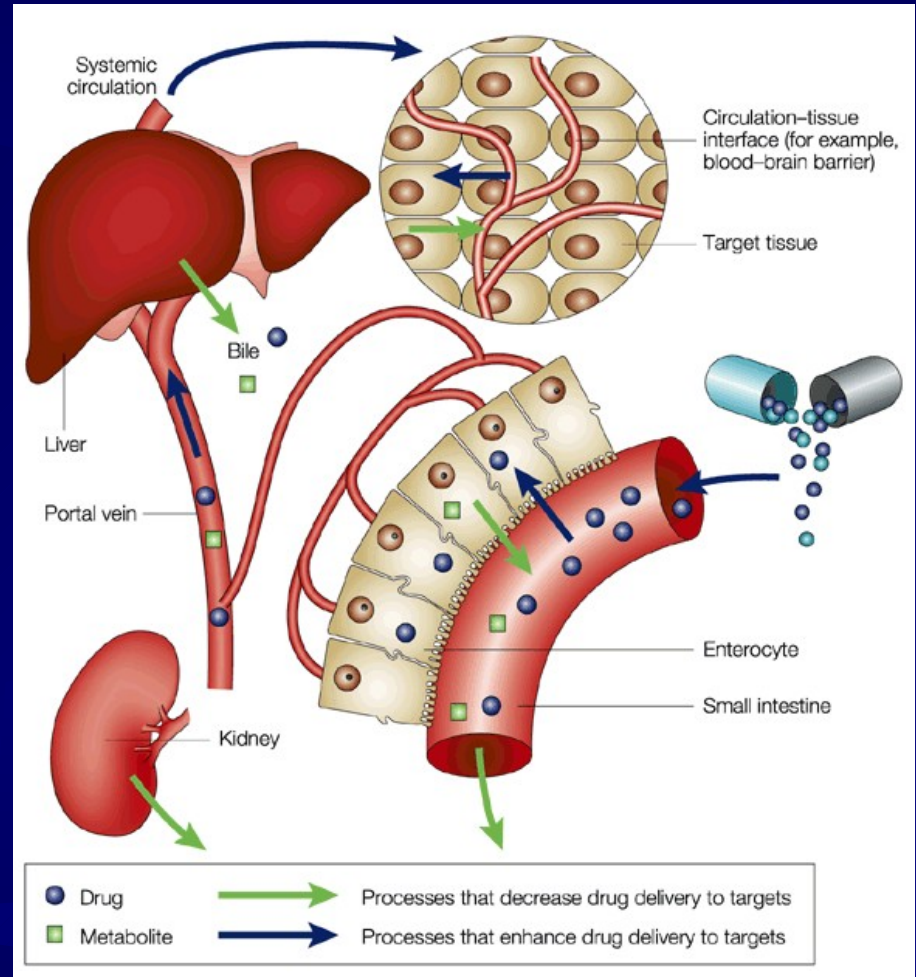
$$\text{Max doz} = 20 \times 300 = 6000 \text{ mg}$$

$$V_d = 0.5 \text{ L/kg} \times 80 \text{ kg} = 40 \text{ L}$$

$$\text{Max } C_p = 6000 \text{ mg} / 40 \text{ L} = 150 \text{ mg/L}$$

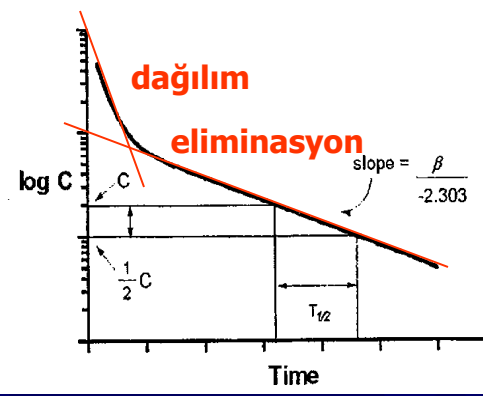
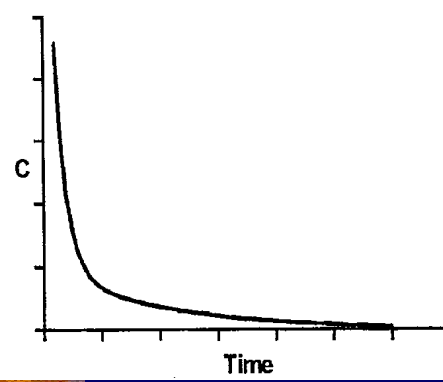
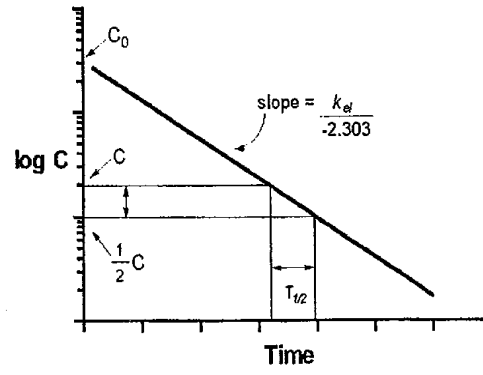
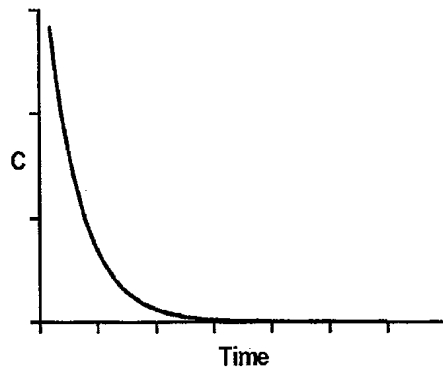


METABOLİZMA & ATILIM ELİMİNASYON

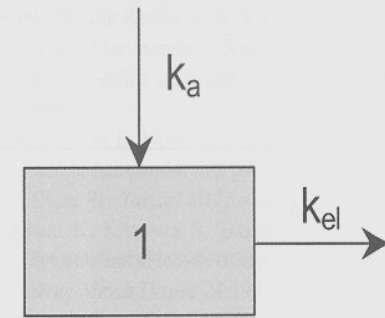


Eliminasyon

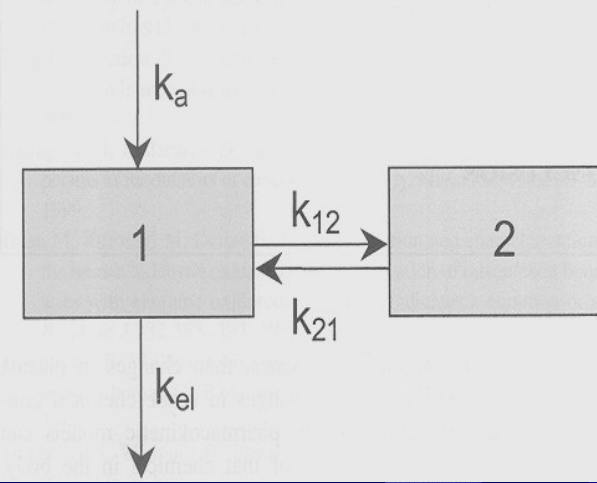
- ☀ İlaç/ksenobiyotikleri etkisiz hale getirmek ve vücuttan uzaklaştırmak için var olan tüm mekanizmalar
- ☀ K_{el} eliminasyon hız sabiti
 - ☀ Tek kompartmanlı model
 - Eğim = $-K_{el}/2.3$
 - ☀ İki kompartmanlı model
 - α = dağılım sabitesi
 - Eğim = $\beta/-2.3$
 - β = eliminasyon hız sabiti



One compartment model



Two compartment model



ELİMİNASYON YOLLARI

BÖBREK
Filtrasyon
Sekresyon
(reabsorbsiyon)

KARACİĞER
Metabolizma
Ekskresyon

AKCİĞER
Soluk verme

DİĞERLERİ
Anne sütü, ter,
tükürük

Böbrekten eliminasyon

- ★ Ekskresyon - major

- 1) glomerüler filtrasyon

- glomerül yapısı, molekül büyüklüğü,
proteinlere bağlanma

- 2) tubuler reabsorbsiyon/sekresyon

- asidifikasyon/alkalinizasyon

- aktif transport

- kompetitif/doyurulabilir

- organik asidler/bazlar

- proteinlere bağlanma

- ★ Metabolizma - minor

Karaciğerden eliminasyon

★ Metabolizma - major

- 1) Faz I ve Faz II reaksiyonlarla sağlanır.
Faz I → oksidasyon, indirgenme, kopma
Faz II → konjugasyon
- 2) Yağda çözünür bir maddenin suda çözünebilir forma dönüşümü sağlanır.
- 3) Ana bileşikten aktif metabolitler üretilir.

★ Biliyer sekresyon – aktif transport

Enterohepatik sirkülasyon



Diğer yollardan eliminasyon

- ★ **AKCİĞER** → Gazlar ve volatil sıvılar için diffüzyonla
Ekskresyon hızı → gazın parsiyel basıncı
kan:hava partisyon katsayısı
- ★ **SÜT**
 - a) Çoğunlukla basit difüzyonla
Plazmaya göre → sütün lipid içeriği daha yüksek
süt daha asidik
 - alkali bileşikler iyon tuzağıyla yakalanır.
 - yağda çözünürlüğü yüksek bileşikler sütte birikir.
 - b) Önemli → bebeğe geçiş, hayvandan insana geçiş
- ★ **DİĞER SEKRESYONLAR – ter, tükürük, vb..**
Eliminasyona katkı düşük

Klirens (CL)

İlaç/ksenobiyotiğin vücuttan uzaklaştırılma hızı

- Farklı organlar için tanımlanır (intrinsek)
- Hemodiyaliz & ekstrakorporeal sistemler

$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{kc}} + CL_{\text{böbrek}} + CL_{\text{akc}} + CL_{\text{diğer}} + CL_{\text{hd}}$$

Klirens nedir? (CL)

Birim
ZAMANDA
ilaçtan temizlenen plazma
HACMİ



$$CL = \text{mL/dak veya L/saat}$$

Temel Prensipte

“İlaç veya kimyasal ajanların vücuttan eliminasyonu genellikle;

- 1° kinetikle,
- Karakteristik bir yarı ömürle ($t_{1/2}$)
- Fraksiyonel hız sabitesiyle (K_{el})

gerçekleşir.....”

Eliminasyon kinetiği

0° derece kinetik

- eliminasyon hızı plazma konsantrasyonundan bağımsız ve sabittir.

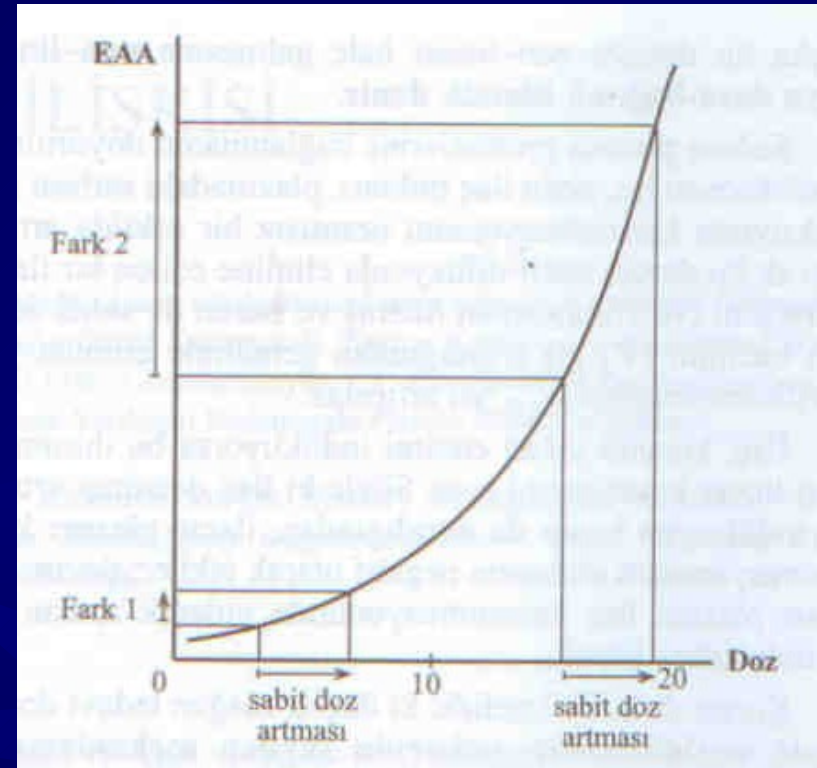
1° derece kinetik

- eliminasyon hızı plazma konsantrasyonuna bağlı.

Elimination hızı = Hız sabitesi (CL) x Konsantrasyon

0° kinetikle eliminasyon

- Alkol
- Aspirin
- Fenitoin
- Teofilin



Tipik örnek = Alkol

- ★ Plazma düzeyi 1 mg/mL (1 g/L) → hafif entoksikasyon
- ★ Bu düzeye ulaşmak için ne kadar içilmeli?

Vd = 0.7 L/kg 60 kg'luk erişkinde 42 L
42 g (Vd x Konsant.)
veya 56 mL saf alkol (dansitesi ~ 0.8)
veya 140 mL yüksek alkollü içki
(cin, votka, viski → %40 alkol)



- ★ Alkolün eliminasyon hızı sabittir.
10 mL/saat
- ★ Hafif entoksikasyon oluşturmak için hangi hızda alkol alınmalı?
10 mL/saat saf alkol veya 25 mL/saat içki

1° kinetikle eliminasyon

- ★ Klirens (CL): **birim zamanda kimyasal ajandan temizlenen plazma hacmi**

Klirens = eliminasyon hızı/plazma konsant.

- ★ Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$): **plazma konsantrasyonunun yarıya inmesi için gerekli süre**

- ★ kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma zamanını saptamada
- ★ maruziyet sonlandıktan sonra plazma konsantrasyonunun sıfırlanması için gerekli süreyi saptamada

Eliminasyon hızı = $K_{el} \times \text{Vücuttaki miktar}$
= $CL \times \text{Plazma konsant.}$

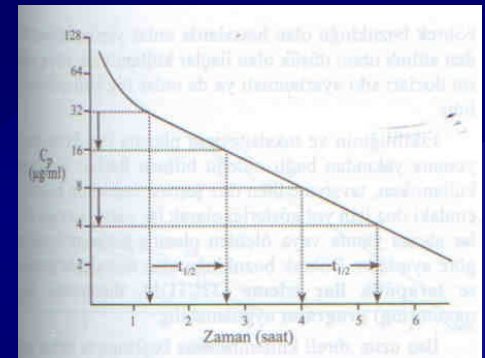
Öyleyse,

$K_{el} \times \text{Vücuttaki miktar} = CL \times \text{Plazma konsant.}$

$$K_{el} = CL/Vd$$

$$0.693/t_{1/2} = CL/Vd$$

$$t_{1/2} = 0.693 \times Vd/CL$$



Kimyasal bir ajanın eliminasyon yarı ömrü (vücuttaki varlığı) ajanın klirensine ve dağılım hacmine bağlıdır.

Tekrarlayan doz uygulamaları

- Bir ilaç/ksenobiyotiğe sürekli maruziyette plazma konsantrasyonu önce hızla, sonra daha yavaş olarak yükselir ve bir platoya ulaşır.

Platoda;

giriş hızı = çıkış hızı

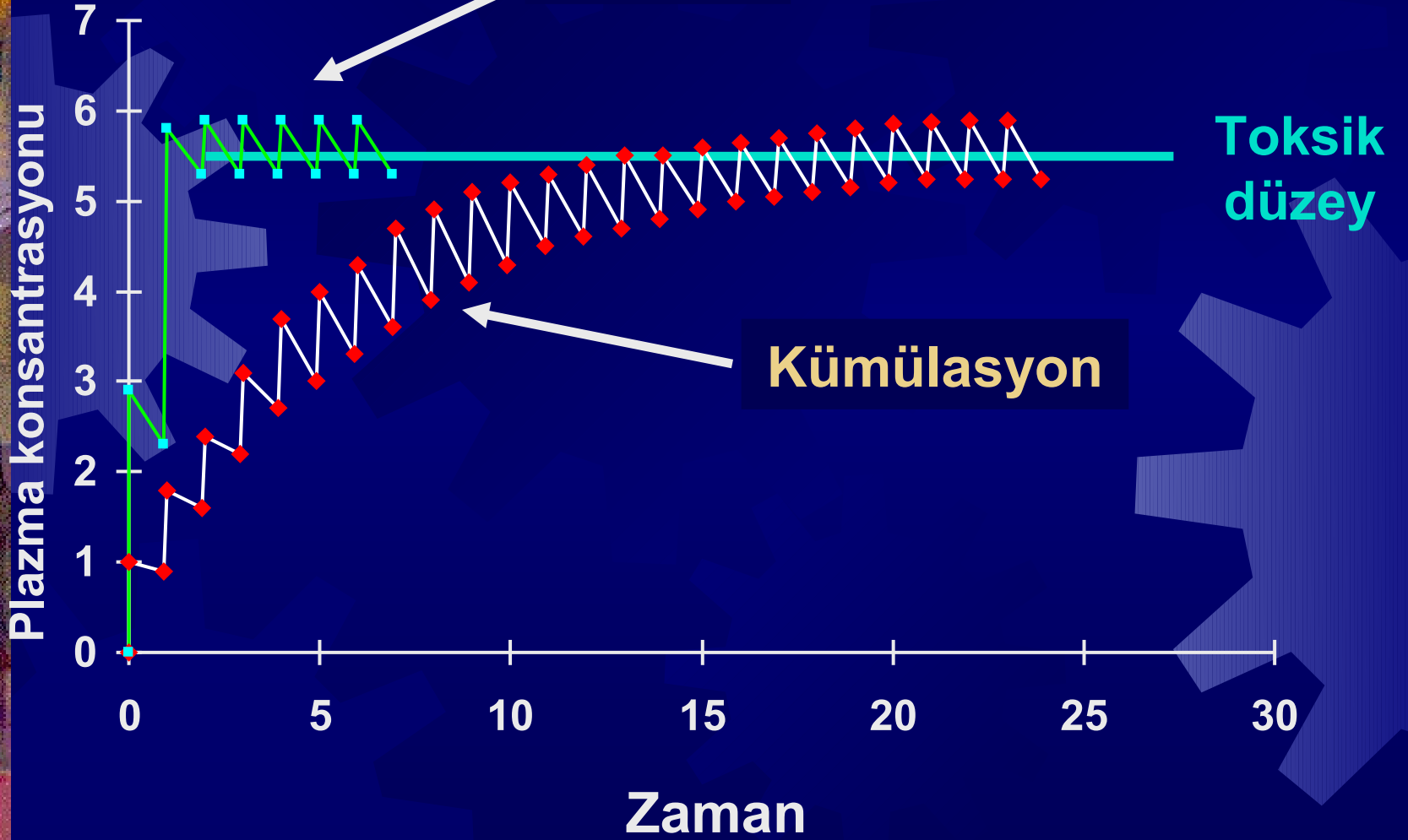
uygulama hızı = eliminasyon hızı

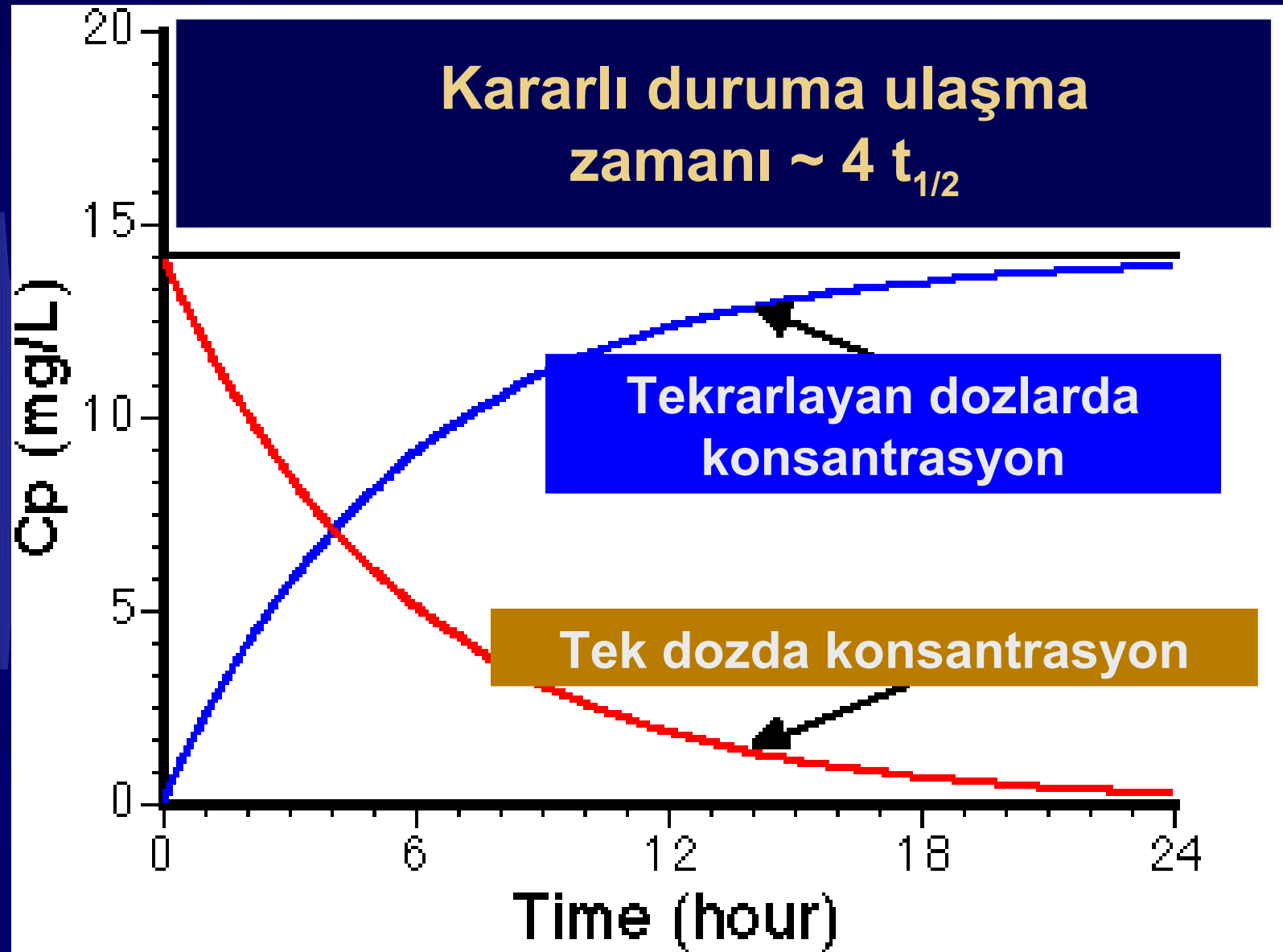
kararlı duruma ulaşılır!

- **Kararlı durumda:**

Doz (**uygulama hızı**) = CL x Plazma konsantrasyonu
veya

Kararlı durum kons. = Doz / Klirens





Bir ilaç/ksenobiyotiğin emilim, dağılım ve eliminasyonu kalitatif olarak benzerlik gösterir. Ancak kantitatif açıdan bireyler arası farklılıklar olabilir. Her entoksikasyon olgusu bireysel olarak değerlendirilmeli ve buna göre tedavi edilmelidir.