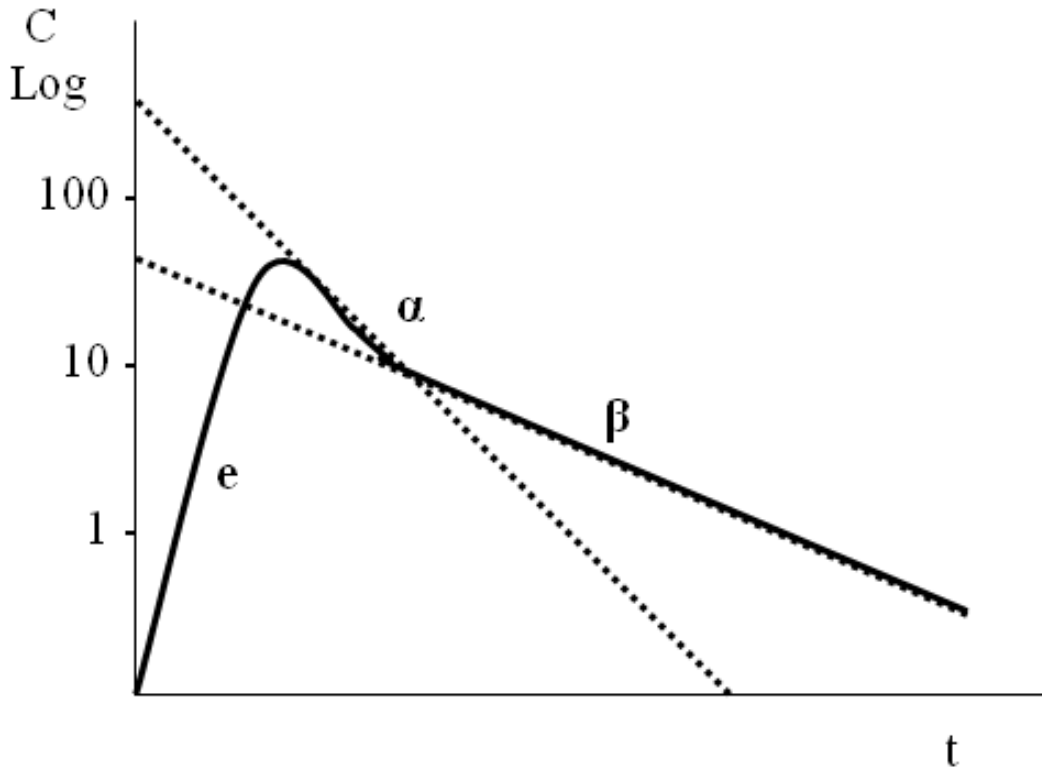


İLAÇLARIN VÜCUTTAN ATILIŞI

- Atılımın iki temel yolağı vardır; metabolizma ve boşaltım (ekskresyon)
- metabolizma + boşaltım = eliminasyon
- Metabolizma: ilaçların enzimlerin etkisiyle metabolitlere dönüşmesi işlevidir.
- Biyotransformasyon :aktif moleküllerin yeni ürünlere dönüştürülmesi ve bunu sağlayan tepkimeler bütünü



e = emilim (rezorpsiyon)

α = yayılım (difüzyon)

β = atılım (eliminasyon)

- ilaçların başlıca metabolizma alanı karaciğerdir. Bu durum, oral yolla kullanılan kimi ilaçların biyoyararlanımında azalmaya neden olan hepatik ilk geçiş etkisinin önemini açıklar.
- İlaçların metabolizması sonucu ilk aşamada aktif moleküle benzer kimyasal yapıda moleküller oluşur. Metabolitin etkisi ana molekülünkiyle aynı yönde ise etki süresi uzar.
- Kimi zaman metabolitler inaktif olabilir ya da ana molekülden farklı biçimde etkinlik göstererek istenmeyen sekonder etki oluşturabilirler.

- Boşaltım, ilaç ya da metabolitlerinin organizma dışına çıkması ya da çıkarılmasıdır.
- Başlıca boşaltım yolu moleküllerin idrara geçiştir.
- Kan ve idrar arasında değişim böbrekte gerçekleşir (renal eliminasyon).
- sindirim sistemi (digestif eliminasyon, özellikle safra)
- solunum sistemi
- sekresyonlarla (süt, ter, gözyaşı, genital...)
- deri, kıl ve tırnak

1. Renal Eliminasyon

- İlaçların en önemli atılma yoludur.
- İdrar oluşumunda, dolayısıyla ilaçların böbrek yoluyla atılımında nefronun üç temel fonksiyonu işlev görür;
 - glomerüler filtrasyon,
 - tübüler sekresyon
 - tübüler geri emilim

Glomerüler filtrasyon

- Ksenobiyotik ve endojen ürünlerin çoğu glomerüllerde kapiller damar çeperlerindeki porlardan filtre edilir.
- GL membran plazma pro tutar, küçük moleküllü hidrofik maddeler ve suyun pasif diffüzyonla geçişine olanak sağlar.
- Plaz prot bağı olan fraksiyonları glomerüler filtrata geçemez; filtre edilen ilaçların serbest fraks. Bu nedenle glomerüler filtrattaki ilaç konsantrasyonu plazma derişiminden daha düşüktür;
- ilaç plazma proteinlerine hiç bağlanmıyorsa, konsantrasyonlar eşitlenebilir.

- Kreatinin (endojen) gibi plazma proteinlerine bağlanmayan, tübüllerde geri emilmeyen ve salgılanmayan moleküller glomerüler filtrasyon fonksiyon testi için (glomerüler klerens) kullanılırlar.

Tübüler sekresyon

- Proksimal tübül hücreleri, plazmada çözünmüş halde bulunan molekülleri aktif transportla tübüler boşluğa salgılama yeteneğine sahiptir.
- Plazmadaki ilaçların serbest ve plazma proteinlerine bağlı fraksiyonlarının eliminasyonuna olanak sağlayan tübüler sekresyonda iki transport sistemi etkinlik gösterir:
- Salisilatlar, indometasin, fenilbutazon, antibakteriyel sülfamidler, penisilin, ampisilin ve sefaloridin gibi zayıf asit ve
- Kinin, neostigmin, morfin, prokain ve triamteren gibi zayıf bazlar için transport sistemleri.
- Para amino hippurik asit (P.A.H.) salt tübüler sekresyonla vücuttan atılır. Bu nedenle, P.A.H. klerensiyle tübüler salgılama fonksiyonu test edilebilir

Tübüler geri-emilim (reabsorpsiyon)

- Tübüler geri emilim renal eliminasyonu sınırlandıran bir fonksiyondur.
- Glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla tübül lumenine geçen ilaç molekülleri için iki olasılık söz konusudur:
- İlaç moleküllerinin tamamı emilmeksizin tübül lumeninde kalır ve idrarla vücut dışına atılır; mannitol, insülin, P.A.H. ve fenolsülfofitalein gibi.
- Çoğu molekülde olduğu gibi, pasif difüzyonla, kısmen geri emilim gerçekleşebilir. Noniyonize moleküller yanında lipofil moleküller ile asit ve bazların noniyonize fraksiyonları geri emilebilir; hidrofil moleküller ise, idrar sulu bir ortam olduğu için geri emilmez, idrarla atılır.

Tübüler geri-emilim şu parametrelere bağlı olarak gerçekleşir:

- **Molekülün idrar / plazma konsantrasyon gradienti**

İdrarın dilüsyonu geri-emilim oranını azaltarak eliminasyonu kolaylaştırır. Bu nedenle kimi ilaçlarla (ruminantlarda sülfamidler) sağaltım sırasında bol su, zehirlenmelerde de sulu çözeltiler ya da diüretikler verilir.

- **Molekülün lipofilite düzeyi**

Tübül lumenine geçen hidrofil moleküller iyonize olduklarından geri emilmez ve idrarla atılırlar.

Lipofil moleküller ise tersine, idrar/plazma konsantrasyon gradientine bağlı olarak tübüler epitelyumdan kolaylıkla diffüze olurlar; dolayısıyla yüksek oranda lipofil moleküller (organik klorlular gibi) önemli ölçüde geri emildiklerinden idrarla az atılır ve eğer az biyotransformasyona uğrarlarsa organizmada akümüülasyon eğilimi gösterirler.

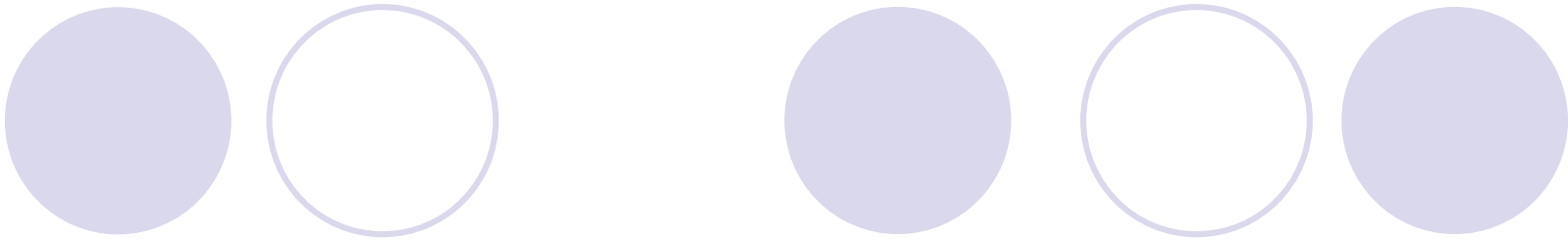
İdrar pH'sı

- Zayıf elektrolitlerde idrar pH'sı, iyonize/noniyonize formların oranı için belirleyici faktördür.
- İdrar pH'sı türe göre farklılık gösterir;
karnivorlarda asit,
herbivorlarda alkali,
omnivorlarda beslenmeye bağlı olarak alkali ya da asit
- Zayıf asitler (sülfamidler, salisilatlar, barbituratlar) idrar asit reaksiyonlu olduğunda (karnivorlar, pH 6.5), non-iyonize fraksiyonları çoğunlukta olduğu için önemli ölçüde geri emilirler. İşte bu nedenle sülfamidler ve asetilsalisilik asit, idrarı alkali (pH 7.6) olan herbivora oranla karnivorların vücudunda uzun süre kalır. Bu moleküllerle zehirlenmelerde idrar, iv yolla sodyum bikarbonat çözeltisi (%0.14) verilerek alkali yapılır, böylelikle iyonize formları ve dolayısıyla eliminasyonları artırılır.

- Sodyum bikarbonat ekstraselüler; trometamol ise intra ve ekstraselüler alkalizan ajandır. Bu nedenle sodyum bikarbonat ekstraselüler ortamda iyon tuzağını güçlendirerek non iyonize form konsantrasyonunu artırır
- Üriner iyon tuzağı kimi ksenobiyotiklerin eliminasyonunu artırır. Ancak, bu yöntemin terapötik etkinliği ortamın pH'sı yanında molekülün pKa değerine de bağımlı olduğu için sınırlı kalabilir. Karnivorlarda, asit ksenobiyotiklerin eliminasyonu için iyon tuzağının etkinliği, pKa 7.2 ya da bunun altında olduğunda maksimumdur.

Renal Klerens

- Ksenobiyotik ve endojen maddelerden, metabolizma ve boşaltım fonksiyonlarıyla birim süreçte arınan plazma hacmi **klerens**;
- renal eliminasyonla arınan plazma hacmi **renal klerens**, karaciğerin metabolik aktivitesiyle birim zamanda arınan plazma hacmi de **hepatik klerens**
- Renal ve hepatik klerensin toplamı **total vücut klerensi**
- Renal klerens için gerekli parametreler molekülün plazma ve idrar konsantrasyonlarıyla idrar debisidir.
- Yarı ömür ($T_{1/2}$), organizmadaki aktif madde miktarının yarıya inmesi için gerekli olan zamandır.

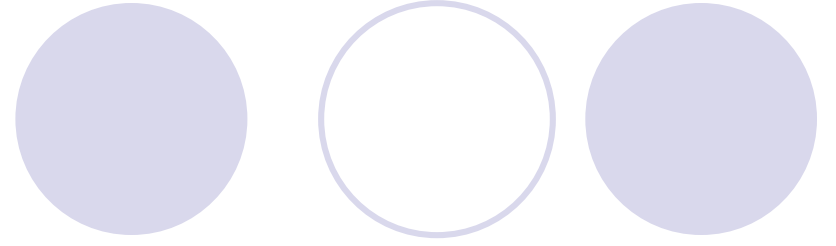
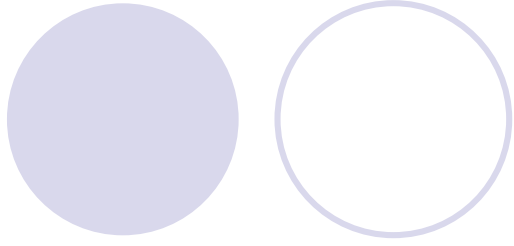

$$C = \frac{U \cdot V}{P}, \text{ mL/dakika}$$

C : klerens

U : molekülün idrar konsantrasyonu, mg/mL

V : molekülün üriner debisi, mL/dakika

P : molekülün plazma konsantrasyonu, mg/L



- İlaçların yarı ömrüyle renal yolla eliminasyonları ve fonksiyonel parametreler (özellikle kreatinin klerensi) (arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle renal fonksiyon bozukluklarında kimi ilaçların doz ayarlamasına gereksinim duyulur.

Renal eliminasyon deęişiklikleri

- Bireysel faktörler ve renal patoloji eliminasyonu değiştirebilir. Yaşamın ilk aylarında nefron fonksiyonları yetersiz olduğundan eliminasyon sınırlıdır.
- Organizmanın su alımı, perfüzyon ve tuz yüklemesi (izo ya da hiperozmolar çözeltiler) gibi nedenlerle su miktarı arttığında diürez dolayısıyla ilaç ve zehirlerin eliminasyonu kolaylaştırılır.
- Ağır metaller, özellikle cıva gibi lezyon oluşturan nefrotoksik moleküller (fenasetin) eliminasyonu geciktirirler.
- Okzalat kristalleri (etilen glikol ve bitkisel zehirler) ve sülfamidler de presipitasyonla benzer sonuçlara neden olurlar.
- Renal yetmezliklerde ilaçların eliminasyonu genellikle azalır; ilacın plazma yarı-ömrü uzar.

2. Sindirim kanalından (digestif) Eliminasyon

- Emilerek organizmaya giren ve organizmada yayılan ilaçlarla (ya da metabolitleri), oral yolla kullanılan ve emilmeyen ilaçlar sindirim sisteminin farklı bölgelerinden elimine edilebilirler.
- Dışkıda bulunan ilaçların önemli bir bölümü sindirim kanalından emilmeyen ve safrayla (biliyer eliminasyon) atılan ilaçlar oluşturur; önemsiz denebilecek bir bölümü de sindirim salgı bezleri ve mukoza (salya, mide, bağırsak) tarafından salgılanarak atılan ilaçlardır.

Salya sekresyonuyla (saliver) eliminasyon

- Çoğu molekül (özellikle yağda çözünenler) salya ile atılabilir. Salyayla atılan ilaç fraksiyonları, doğal bir biçimde yutularak sindirim kanalı mukozası tarafından tekrar emilir. Nöroleptik ve trankilizanlar, amfetaminler, alkaloidler, fenilbutazon salyada doze edilerek doping kontrolü (at) yapılır.
- Ergin büyük ruminantlarda günlük salya sekresyonu 200 L'ye ulaşabilir. Bu türde saylanın alkali (pH = 8.0 – 8.4) olması, zayıf asitlerin (penisilinler) salyayla eliminasyonunu kolaylaştırır. Tek midelilerde ise durum tersinedir; makrolit antibiyotikler özellikle spiramisinin ağız - yutak enfeksiyonlarında tercih edilmesinin nedeni budur.
- Ağır metaller (civa, kurşun) diş ve diş etlerinde akümüle olabilir, bu olgu zehirlenmelerde tanı yönünden önemlidir.

Mide ve bağırsaktan eliminasyon

- Mideden eliminasyon ruminantlarda önem taşır. Çünkü retikülorumen daima ingestayla dolu olduğundan erişkinlerde hacmi 200 L'ye ulaşabilir. Rumende pH hafif asittir (5.5 - 6.0). Salyanın tersine midede bazların eliminasyonu kolaydır; bunlar bazik ortamı duodenumda geri emilebilirler. Bu olguya gastro-enterik resirkülasyon adı verilir. Bu olgu, rumen florası ve enzimlerinin etkisiyle degrade olabilen az stabil moleküller için sınırlı önem taşır. Buna göre, ruminantlarda digestif enzimlere duyarlı instabil bazik moleküllerin eliminasyonu, parenteral verilseler bile, önemli ölçüde artabilir.
- İntestinal atılım oldukça sınırlıdır. Bazı ilaçlar (fentiyon) intestinal epitelyumunu aşarak kandan intestinal boşluğa geçebilirler.

Safrayla (biliyer) eliminasyon

- Oral yolla kullanılan ve sindirim kanalının ilk (ağız) ve son (rektum) bölümlerinden emilen ilaçların tamamına yakın bir bölümü portal dolaşımla ve pek azı da lenfatik sistemle; parenteral yolla kullanılan ilaçlar ise genel dolaşımdan hepatik arterle karaciğere ulaşır.
- Portal dolaşımla karaciğere gelen ilaçlar pasif difüzyon (çoğu ksenobi-yotik), endositoz (lipoproteinlere bağlı moleküller), katyon kanalları (ağır me-taller) ve aktif taşınma (sodyuma bağımlı ya da bağımsız taşıyıcılar) mekanizmalarıyla hepatositler tarafından yakalanır (penetrasyon).

● Hepatositlere penetre olan ilaç ya da metabolitleri ise kan (hepatik venler), lenf ve safrayla organı terk eder. İlaçların bu hareketindeki (kinetik) geçiş noktası ve yönü şöyledir;

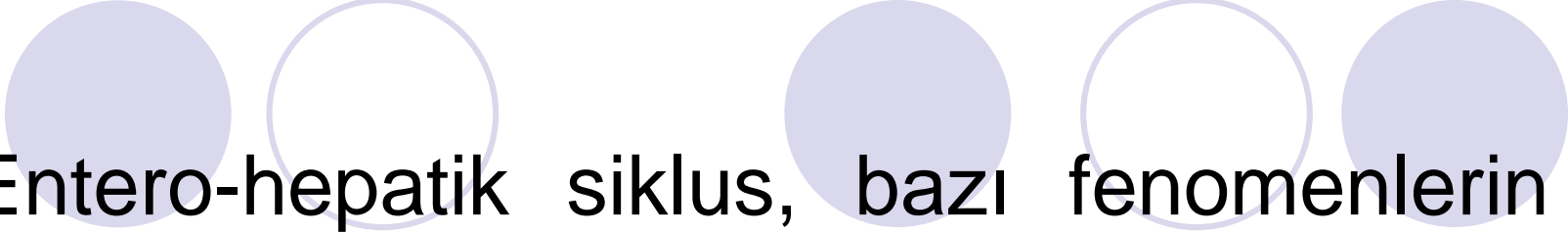
- damar endotelyumlardan geçerek plazmadan hepatik ekstraselüler sıvıya,
- selüler membranı geçerek, hepatik ekstraselüler sıvıdan hepatositlere veya
- kupffer hücrelerine
- safra kanalcıkları yoluyla plazmadan ya da hepatositlerden safraya.

- Moleküllerin safra kanalcıklarından atılımı enerji gerektirir. plazma-safra konsantrasyonu gradiyentine karşı gerçekleşebilir. Safrada ilaç konsantrasyonu kimi zaman plazma konsantrasyonunun 3-500 katına kadar ulaşabilir.
- Aynı transport sisteminde kompetisyon fenomenleri de gözlemlenebilir; novobiyosin bilirubinle kompetisyona girerek serbest bilirubinden kaynaklanan iktere neden olabilir.
- genel olarak biliyer ekskresyon köpek ve tavukta önemli, kedi ve koyunda az, tavşan ve kobayda ise çok azdır.

- Hepatik arınma katsayısı (klerens) karaciğer kan debisi ve ekstraksiyon oranıyla belirlenir; ilacın eliminasyon periyodu ya da yarı-eliminasyon zamanını verir. Denge halinde, dolaşımdaki ilaç konsantrasyonu eliminasyon debisine eşittir (kalıcı konsantrasyon).
- Damar içi yolla kullanılan çoğu ilacın arınma katsayısı birkaç mL/dakikadır, diğer bir deyişle hepatik ekstraksiyon zayıftır. Ancak, bu ilaçların arınma katsayısı enzimatik aktiviteye bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Oral yolla verilmesi gereken bu tür ilaçların dozu iv ya da im yola oranla daha yüksek olmalıdır; bunlar genel dolaşıma girmeden önce karaciğere uğrar (ilk geçiş etkisi).

Entero-hepatik siklus

- Molekül ağırlıkları 300'den büyük olan çoğu ilacın glikuronid formları safrayla atılır ve barsaklara geçer. Orada b - glikuronidaz tarafından hidrolize edilebilir ve intestinal mukozadan emilen serbest fraksiyonları vena porta yoluyla tekrar karaciğere gelir. Bu döngü, entero-hepatik siklus olarak adlandırılır ve molekülün böbrek yoluyla tamamen atılmasına kadar devam eder.
- Enterohepatik siklus, ilaçların organizmada kalış sürelerinin, dolayısıyla etki sürelerinin uzamasına neden olabildiği (fasiyolasiz sağaltımı) gibi hepato-toksisiteye ve kalıntı (rezidü) sorununa da (karaciğerde antibiyotik ve östrojen kalıntıları) neden olabilir.

- 
- Entero-hepatik siklus, bazı fenomenlerin açıklanmasına olanak sağlar:
 - Novobiyosin ve filisin bilirubinle plazmadan safraya aktif transport aşamasında, kompetisyona girerek plazma bilirubin düzeyinin artmasına (serbest bilirubin ikteri) neden olurlar,
 - Safra yollarının obstrüksiyonu sonucu organizmada ilaç akümülyasyonu (rifamisin) şekillenebilir.

3. Sütle eliminasyon

- İlaçların laktasyon dönemindeki hayvanlarda sütle eliminasyonu, sütle beslenen yavruların sağlığı ile gıda güvenliği ve süt ürünleri teknolojisi yönünden oldukça önemlidir.
- Genel yolla verilen ilaçların, diğer yollara oranla sütle atılım oranı düşüktür (24 saatte %1'in altında). Kimi ilaçlarda bu düşük düzey bile, hijyen ve teknoloji açısından sorun yaratabilir. Doğal çevrede kullanılan pestisitler (insektisit, herbisitler) ve mikotoksinler (aflatoksin M1) kısmen de olsa sütle atılır. Bu nedenle süte geçebilen ilaç ve kontaminantların sütte etkisiz düzeye inebilmesi için arınma sürelerine uyulma zorunluluğu vardır.

- meme bezi epiteli kan (pH 7.4) ve sütü (pH 6.6) birbirinden ayıran lipoprotein yapıda bir membran konumundadır.
- Molekül ağırlığı (800-1000'in altında olanlar kolaylıkla süte geçebilir),
- moleküllerin süte geçişini değiştirebilen faktörler
- plazma proteinlerine bağlanma,
- süt yağ oranı,
- süt pH'sı ve
- meme bezinin fizyopatolojik durumu (yangı halinde geçiş kolaylaşır).

- Süte önemli ölçüde geçen moleküller zayıf baz karakterlerli fenotiazinler, tetrasiklinler, makrolitler (özellikle spiramisin) ve kloramfenikol gibi ilaçlardır.
- Organik klorlu halojenli hidrokarbür antiparaziter ilaçlar (karbon tetraklorür, nitroksinil) gibi lipofil moleküller her pH koşulunda meme bezi epitelini, süt lipitlerine affiniteleri ölçüsünde, kolaylıkla geçerler.
- Meme içi (galaktofor) yolla kullanılan ilaçlar da süte geçebilir. Özellikle mastit (meme bezi yangısı) olgularında bu yolla kullanılan ilaçların süte geçişi pratik açıdan önemli değildir. Bu dönemde süt yavru beslenmesinde kullanılmaz ve tüketime sunulmaz.

4. Diğer eliminasyon yolları

Pulmoner eliminasyon

- Akciğer yoluyla eliminasyon, solunum (ekspresyon) havası ve solunum yolları sekresyonuyla gerçekleşir.

Uçucu ve gaz anestezipler (halotan, metoksifluran, eter) solunum havası; volatil ekspektoranlar (ökaliptol, gayakol) ve iyodürler gibi mol. solunum yolları sekresyonuyla atılır.

- Antibiyotikler arasında penetasilin (penisilin G'nin rötard derivesi) bronş sekresyonuyla atıldığı için respiratuvar enfeksiyonların sağaltımında etkili bir moleküldür.

Terle eliminasyon

- Ter bezleriyle su, mineral tuzlar ve kimi organik moleküller elimine edilebilir.
- terleme fonksiyonu, atta maksimum düzeydedir; bu türü azalan sıraya göre sığır, koyun, domuz ve köpek izler.
- İyodürler, bromürler, benzoik asit, salisilik asit, kinin, kimi ağır metaller (Pb, Hg, Fe) yanında kimi antibakteriyel ilaçlar ve doping amacıyla da kullanılabilen alkaloitler terle de atılabilen ilaç örnekleridir.
- Yarış atlarında, doping kontrolü için ter önemli bir analiz materyalidir.
- gözyaşı (rifamisin, iyot), nazal akıntı, genital sekresyonlar ile kıl ve tırnakla (kimi narkotikler ve arsenik) da vücuttan atılabilir.

YAPAY ELİMİNASYON YÖNTEMLERİ

- Eliminasyonun yetersiz kaldığı durumlarda yapay yöntemler gerekebilir. Akut renal ve hepatik yetmezlikli hastalarda ve zehirlenmelerde başvurulur.

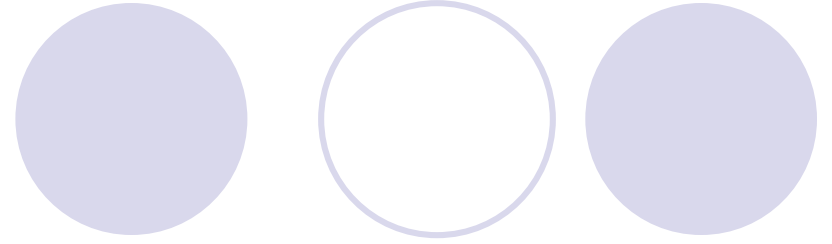
Sindirim kanalından eliminasyon

- Türe göre rumenotomi, gastrik lavaj ve emetik medikasyon yanında kısmen az etkili olan sürgüt medikasyon (laksatif ve purgatifler) ya da lavman uygulanabilir. Bu şekilde özellikle sindirim kanalında henüz emilmeyen moleküller elimine edilir.

Hızlı renal eliminasyon (diürez forse)

- İdrar pH değişikliği; alkali idrar (sodyum bikarbonat) asitlerin, asit idrar (amonyum klorür) bazların eliminasyonunu hızlandırır.
- Ozmotik diürez hipertonic çözelti (mannitol) perfüzyonuyla sağlanır; diüretikler, özellikle furosemit verilir.

Salt yapay eliminasyon



- Peritoneal diyaliz,
- hemodiyaliz
- ekssanguino-transfüzyon yöntemleriyle yapılır.
- Periton içi olarak bol miktarda izoozmotik (plazma) sıvı verilerek peritoneal sıvıyla plazma arasında değişim sağlanır. Periton, diyaliz membranı işlevini görür.
- Zayıf asitlerde (salisilatlar, barbituratlar) alkali ve albüminli diyaliz sıvısı kullanılır. Böylelikle iyonize fraksiyon arttırılarak plazmaya gere dönüş engellenir ve albümin maksimal bağlamayla eliminasyonu hızlandırır.

- Zayıf bazlarda dokulara fazla fizyasyon nedeniyle peritoneal diyalizin etkinliği sınırlıdır.
- Hemodiyalizde kan, diyaliz banyosuyla ayrılan bir membrandan geçirilir.
- Son yöntem (ekssanguino-transfüzyon) methemoglobinemi gibi durumlarda uygulanır.