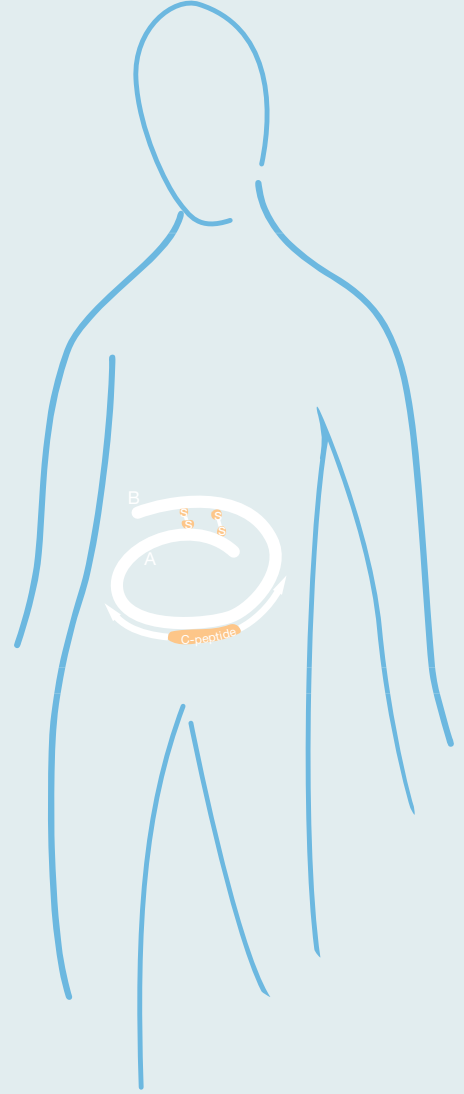


# KISIM 24

## Genel Farmakoloji

*Kısım Editörü:* Bekir Faruk Erden





Farmakoloji, ilaç bilimidir. İlaç bilimi, tıbbın en çabuk değişen ve gelişen alanlarından birisidir. Çünkü ilaçlarla ilgili devamlı yeni bir bilgi bombardımanı söz konusudur. İlaçlarla ilgili bilgilerimizin ilk kez öğrenilmesi yanında, **güncellenmesi** de, en önemli sorunlardan biri haline gelmiştir. Bu bölümde devamlı değişen özel bilgilerden çok temel farmakolojik ilkeler üzerinde durulacaktır.

İlacın dozu ile organizmada çıkan yanıtın arasındaki ilişki, Farmakoloji biliminin ana konusudur. Klinik Farmakoloji ise, akılcı ilaç kullanımını ve akılcı reçetelemeyi hedefleyen bir disiplindir. Akılcı ilaç kullanımında ilk basamak, **doğru tanıyı** koymaktır. Uygun ilaç ya da ilaçları seçip, gereken dozda, uygun yoldan ve yeterli sürede uygulamayı planlamak çok önemlidir. Tedavinin başarısını değerlendirmek, yan tesirleri ve hastanın uyuncunu izlemek gereklidir.

**Farmakodinami**, bir ilacın vücut üzerindeki etkilerini, bir ilacın hangi dokularda, hangi reseptör bölgelerinde, hangi konsantrasyonlarda ve nasıl etki gösterdiğini ve yan etkilerini inceler. İlaçların etkileri diğer ilaçlar varlığında veya hastalık durumları ile değişebilir. Antagonizma, sinerjizma, sumasyon ve diğer fenomenler de farmakodinami tarafından tanımlanır.

**Farmakokinetik** ise vücudun ilaç üzerindeki etkilerini, absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itrahını inceler (ADMİ).

Bir ilacın dinamiği ve kinetiği terapötik yararlılığını belirler. İlacın farmakodinamiği onun etkinliğini ve hangi yan etkilerin oluşabileceğini belirler. Reçeteyi yazan kişinin bunun üzerinde çok az etkisi vardır. İlacın farmakokinetiği, istenen plazma konsantrasyonuna ulaşmak ve o seviyeyi devam ettirmek için ne sıklıkta, ne miktarda ve hangi dozaj formunda verilmesi gerektiğini belirler. Reçeteyi yazan kişi bu süreci aktif olarak etkileyebilir. Genellikle bir doz belirli bir süre sonra yenilenir. Belirli bir süre boyunca bir veya birkaç hastadan elde edilen plazma konsantrasyonu, plazma konsantrasyonu/zaman eğrisi şeklinde ifade edilir.

## DOZAJ REJİMİ

İlaç uygulamasının dozaj rejimi (ilacın **veriliş yolu, miktarı ve sıklığı**), ilacın etkisinin başlamasını ve süresini etkiler. **Başlangıç**, ilacın etkisinin başlaması için gerekli zamandır. İntravenöz olarak uygulanan ilaçların etkisi, ağızdan alınan ilaçlara göre daha çabuk başlar. Çünkü ağızdan alınan ilaçların, kan dolaşımına girmeden önce bağırsaktan geçmesi ve emilmesi gerekir. **Süre** ise ilacın terapötik olabilmesi için geçen süredir. Süre genellikle ilacın yarılanma ömrü ile ilişkilidir ve ilacın metabolizmasına ve atılımına bağlıdır. Tablo 1 de çeşitli dozaj şekilleri ve etkinlik, güvenilirlik ve uygunluk açısından avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

**Yarılanma ömrü**, ilaç kesildikten sonra ilacın plazma konsantrasyonunun %50' ye kadar azalması için gereken zamandır. **Dağılım yarılanma ömrü** ( $t_{1/2\alpha}$ ), ilacın dozu vücutta yayıldığı için, bir ilacın plazma konsantrasyonundaki hızlı azalmayı gösterir. **Eliminasyon yarılanma-ömrü** ( $t_{1/2\beta}$ ) ise sıklıkla daha yavaştır ve ilacın metabolizmasını ve atılımını gösterir (Şekil

TABLO 1. Dozaj Şekillerinin Genel Özellikleri \*

SİSTEMİK DOZAJ ŞEKİLLERİ	
Oral (Şurup, Tablet (Kaplama), Yavaş Salınımlı vs), Toz, Kapsül)	
Sublingual (Tablet, Aerosol)	
Rektal (Supozituar, Lavman)	
İnhalasyon (Gaz, Buhar)	
Enjeksiyonlar (Subkütan, İntramüsküler, İntravenöz)	
LOKAL DOZAJ ŞEKİLLERİ	
Cilt (Merhem, Krem, Losyon)	
Duyu Organı (Göz Damlası/ Merhemi, Kulak Damlası, Burun Damlası)	
Oral / Lokal (Tablet)	
Rektal / Lokal (Supozituar, Lavman)	
Vajinal (Tablet, Ovül, Krem)	
İnhalasyon / Lokal (Aerosol, Toz)	
ORAL ŞEKİLLER	
Etkinlik:	(-) Emilimi ve İlk-Geçiş Metabolizması Belirsiz, (+) Kademeli Etki
Güvenlilik:	(-) Düşük Tepe Değerleri, Belirsiz Emilim, Gastrik İrritasyon
Uygunluk:	(-)? Kullanım (Çocuklar, Yaşlılar)
SUBLİNGUAL TABLETLER VE AEROSOLLER	
Etkinlik:	(+) Çabuk Etki, İlk Geçiş Etkisi Yok
Güvenlilik:	(-) Doz Aşımı Kolay
Uygunluk:	(-) Aerosolün Kullanımı Zor, (+) Tabletlerin Kullanımı Kolay
REKTAL ŞEKİLLER	
Etkinlik:	(-) Emilim Belirsiz, (+) İlk-Geçiş Etkisi Yok, Lavman Hızlı Etkili
Güvenlilik:	(-) Lokal İrritasyon
Uygunluk:	(+) Bulantı, Kusma ve Yutma Problemi Olan Vakalarda
İNHALASYON GAZLAR VE BUHARLAR	
Etkinlik:	(+) Çabuk Etki
Güvenlilik:	(-) Lokal İrritasyon
Uygunluk:	(-) Eğitilmiş Kişiler Tarafından Kullanılması Gerekir.
ENJEKSİYONLAR	
Etkinlik:	(+) Çabuk Etki, İlk-Geçiş Etkisi Yok, Tam Dozaj Uygulanabilir.
Güvenlilik:	(-) Doz Aşımı Olabilir, Sterilite Problemi Sık
Uygunluk:	(-) Ağrılı, Eğitilmiş Kişiler Gerekir, Oral Şekillerden Daha Pahalı
TOPIKAL ŞEKİLLER	
Etkinlik:	(+) Yüksek Konsantrasyonlarda Uygulanabilir, Sınırlı Sistemik Geçiş
Güvenlilik:	(-) Antibiyotiklere Sensitizasyon, (+) Az Yan Etki
Uygunluk:	(-) Bazı Vajinal Formların Kullanımı Zor
*www.spgk.saglik.gov.tr'de, Reçete Yazma Rehberi. Pratik El Kitabından derlenmiştir.	

2). Serum ilaç konsantrasyonu sabit düzeye ulaşmadan önce, çeşitli sayıda yarılanma ömrü geçer. Bu yüzden, sabit durumu gösteren değerlere ulaşmak için, pik yapmadan ve ani düşüştür önce ya da plazma düzeyleri ölçülmeden önce, bir ilacın **4 veya 5 yarılanma ömrüne** kadar beklemek gerekir.

Terapötik ilaç düzeyleri, idame dozu öncesi, yükleme dozu vererek, daha hızlı elde edilebilir. **Yükleme dozu**, serumda hızlı terapötik ilaç konsantrasyonlarını başarmının amacı için sonraki dozlardan daha yüksek olan ilacın başlangıç dozudur. Üç yaygın dozaj rejimi aşağıda karşılaştırılmaktadır.

**1. Tek Doz:** İlacın plazma konsantrasyonu, ilaç kan dolaşımına yayıldıkça artar, daha sonra ilaç dokulara yayıldıkça, metabolize

oldukça ve atıldıkça azalır. Ağız yoluyla alınan ilaçlar, intravenöz uygulanan ilaçlara göre daha geç plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Oral ilaçların kan dolaşımına girmeden önce gastrointestinal mukozadan ve kapiller duvardan emilmesi gerekir.

**2. Devamlı İnfüzyon (IV):** Kararlı durum (denge durumu) plazma ilaç konsantrasyonuna 4-5 yarılanma ömürlük sürekli infüzyondan sonra ulaşılır. İnfüzyonun hızını artırma kararlı duruma ulaşmak için gerekli zamanı **azaltmaz**. Ancak infüzyonun hızını artırma, kararlı durumdaki plazma ilaç konsantrasyonunu artırır.

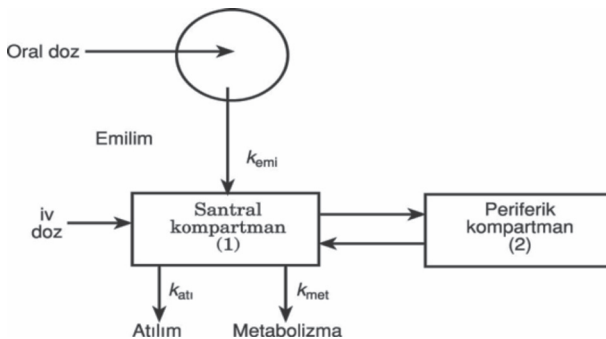
**3. Aralıklı Doz:** İlaç kararlı duruma ulaşmadan önce 4-5 yarılanma ömrü kadar uygulanmalıdır. **Pikler**, dalgalanmaların tepe noktasıdır. Toksik etkiler genellikle ilaçların pik konsantrasyonlarında görülür. **Düşüşler**, dalgalanmaların alt noktasıdır. İlacın etkisinin azalması, genellikle düşüş noktasında görülür. Örneğin, post-operatif ağrı, 1. ve 2. dozların tam ortasında, morfinin ikinci dozundan önce yeniden ortaya çıkabilir.

**Sanal Dağılım Hacmi ( $V_d$ ):** İlaç dağılımının doğasını açıklayan ve hesaplanan bir değerdir.  $V_d$ , doz plazmada ölçülen konsantrasyonda eşit oranda dağılırsa, uygulanan dozu içermek için gerekli olan hacimdir.  $V_d$ 'si 16 litre olan bir ilacın, ekstrasellüler sıvıda dağılırken (ekstrasellüler sıvı = 3 litre plazma + 10-13 litre hücreler arası sıvı),  $V_d$ 'si 3 litre olan bir ilacın ise sadece plazmada (plazma hacmi=3 litre) dağıldığını tahmin edebilirsiniz. Vücut sadece 40-46 litre sıvı içerdiği için,  $V_d$ 'si 46 litreden daha fazla olan bir ilaç muhtemelen depolanmıştır.

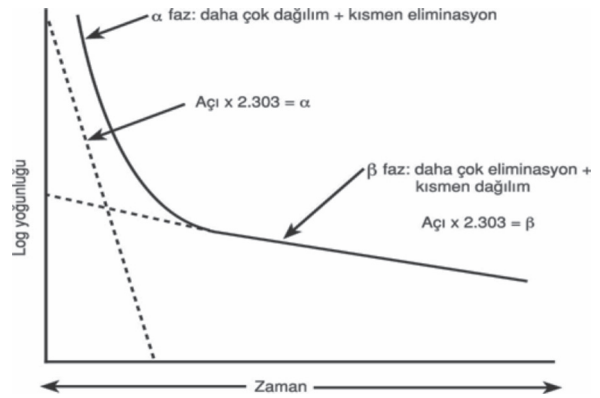
**İlaç Klirensi** "Klirens" kelimesinin anlamı, atılan/metabolize edilen ilacın hepsi bu hacimden atılırsa ilaçtan tamamen temizlenecek sıvı hacmidir (ve vücutta kalan sıvı ilacın orijinal konsantrasyonunu sürdürür). "Klirens" vücutta doğrudan ölçülemeyen bir değer hesaplanmasındır. Saat/litre olarak ölçülür; fakat, çoğu zaman mg/saat olarak adlandırılan "eliminasyon hızı" ile karıştırılır. Klirens değerleri spesifik sistemler için hesaplanır. Örneğin, total klirens = renal klirens + metabolik klirens + diğer klirensler (Şekil 1 ve 2).

## TOLERANS, BAĞIMLILIK VE YOKSUNLUK

Tolerans, bir ilaca karşı azalmış yanıtı gösterir ve klinik olarak, aynı etkiyi sağlayabilmek için ilaç dozu artırıldığında görülür. Tolerans, metabolik (ilaç, kronik kullanımdan sonra daha hızlı metabolize olur), hücresel (**down-regülasyon** ilaç reseptör sa-



**ŞEKİL 1.** Oral veya i.V Verilen Bir İlacın Farmakokinetik Modellenmesi



**ŞEKİL 2.** Tek doz oral yoldan verilen bir ilacın zamana göre eliminasyonu.

yısında azalma olarak bilinir) veya davranışsal (alkolik bir kişi, iş arkadaşlarına yakalanmamak için içme işaretlerini gizlemeyi öğrenir) olabilir.

**Alkol toleransı P450 (mikrozomal enzim) indüksiyonu için iyi bilinen bir örnektir.** Alkol P450 tarafından metabolize olur. Eğer birisi düzenli olarak alkol almıyorsa, belki iki kadeh içki ile çıkar keyif olur. Ama aynı kişi, bir kaç hafta boyunca günde iki kadeh içki tüketmeye başlarsa, artık aynı derece çıkar keyiflik için iki kadeh içkiden daha fazla alması gerekir. Bu durum, karaciğer enzimlerinin indüklenmesine bağlı olarak gelişir. Böylece, alkol inaktif formuna daha hızlı metabolize olmaya başlar. Aynı kişi pek çok ilacı da enzimler indüklendiğinde, daha hızlı metabolize etmeye başlar. Bu yüzden, birkaç ay önce yeterli olan bir ilaç dozu, birkaç haftalık artmış alkol tüketiminden sonra az etkili veya etkisizdir.

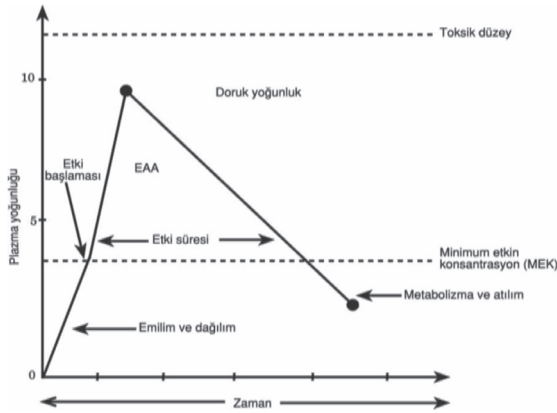
**Bağımlılık**, bir hasta "normal fonksiyon" için bile ilaca gereksinim duyduğunda görülür. Klinik olarak, bir ilacın bırakılması yoksunluk semptomlarına neden olduğunda gözlemlenir. Bağımlılık, fiziksel (laksatiflerin kronik kullanımı, normal bağırsak hareketlerinin sağlanması için laksatif bağımlılığına neden olur) ya da fizyolojik (güne başlamak için bir bardak kahve içmeniz gerekir mi?) olabilir.

**Yoksunluk**, ilaç artık bağımlı hastaya uygulanmadığında görülür. Yoksunluk semptomları, sıklıkla ilacın başarılı etkilerinin tersi şeklinde görülür (antihipertansif ilaçların kesilmesi sıklıkla ciddi hipertansiyon ve refleks taşikardiye neden olur). Morfin ve alkol yoksunluğunda olduğu gibi bazı vakalarda, semptomlar karmaşıktır ve ilacın etkileriyle ilgisiz gibi görülebilir.

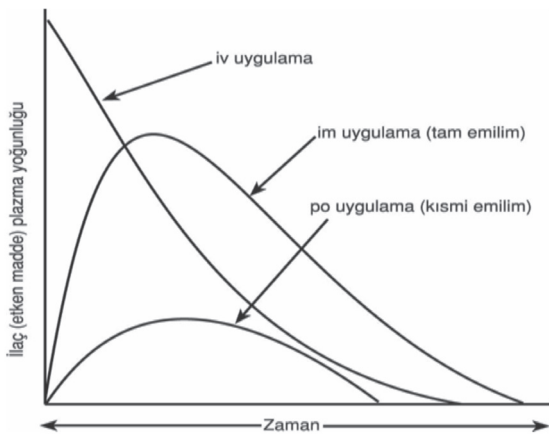
**Çapraz tolerans/çapraz bağımlılık**, kimyasal ve mekanik olarak ilişkili farklı ilaçlara karşı gelişen tolerans veya bağımlılıkta görülür. Örneğin, hastalarda iki ilaç arasında çapraz tolerans geliştiğinden, metadon heroin yoksunluğu semptomlarını azaltır.

## PLAZMA KONSANTRASYONU/ZAMAN EĞRİSİ

Eğrinin profili dört faktör tarafından belirlenir: Absorpsiyon (emilim), dağılım, metabolizma ve itrah. Bunlar ADMİ faktörleri olarak anılır. Her ne kadar çoğu tedavi bir ilacın birden fazla dozundan oluşursa da, bazı farmakokinetik parametreler en iyi



ŞEKİL 3. Tek doz oral yoldan verilen bir ilacın plazma yoğunluğu zaman eğrisi.



ŞEKİL 4. Farklı yollardan verilen bir ilacın plazma yoğunluğu zaman eğrisi.

şekilde tek dozun etkilerine bakılarak açıklanabilir (Şekil 3 ve 4).

En önemli parametrelerden biri bir ilacın yarılanma ömrüdür. Çoğu ilaç **birinci derece kinetiğine** göre elimine edilir. Bu, her bir birim zamanda **aynı oranda**, örn. saatte %6 oranında ilaç elimine edilir anlamına gelir. Bir ilacın yarılanma ömrü, plazma konsantrasyonunun başlangıç değerinin yarısına düşmesi için geçen zamandır. Saatte %6 ile yarılanma ömrü yaklaşık 11 saattir (eğer arada başka ilaç verilmediyse). İki yarılanma ömrü sonunda (22 saat) plazma ilaç konsantrasyonu başlangıçtaki %25'ine, üç yarılanma ömrü sonunda %12.5'una, ve dört yarılanma ömrü sonra %6.25'ine düşecektir. Eğer orijinal plazma konsantrasyonu terapötik pencere içine düşüyorsa, %6.25'ine kadar düşme halinde genellikle terapötik eşğin çok altına inecektir. Bu nedenle genellikle ilaçların son dozundan 4 yarılanma ömrü sonra herhangi bir farmakolojik etkilerinin kalmayacağı söylenir.

## İlaç Tedavisine Başlama

Tedaviye başlarken en önemli nokta, eğrinin terapötik pencerenin içinde kararlı duruma ulaşma hızıdır. Eğer birim zamanda sabit bir doz vererseniz, bu hız yalnızca ilacın yarılanma ömrü

tarafından belirlenir. Bir sabit doz programında, kararlı duruma 4 yarılanma ömründe ulaşılır. O halde, uzun bir yarılanma ömrü olması halinde, ilacın terapötik konsantrasyonlara ulaşması zaman alabilir. Pencereye daha çabuk ulaşmak istiyorsanız, bir yükleme dozu kullanabilirsiniz.

### Standart Dozlam Şemasının Seçilmesi

Önerilen dozlam şeması bir grup hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalara dayanmaktadır. Bununla beraber, bu istatistik ortalama sizin hastanız için optimal dozlam şeması olmayabilir. Eğer hastanızın yaşı, metabolizma, emilim ve itrah özellikleri ortalama değerlerde ise ve başka hastalığı ya da kullandığı başka ilaç(lar) yoksa ortalama dozaj yeterli olacaktır. Hastanız bu ortalama ne kadar farklıysa, dozlam şemasının da o oranda **bireyselleştirilmesi** gerekebilir.

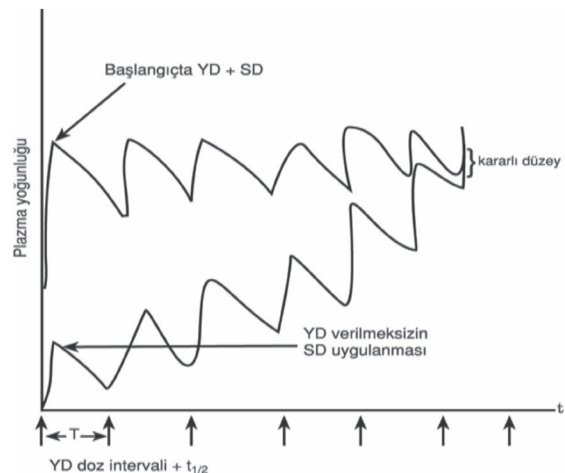
Bütün ilaçlar için formüllerinde, ilaç rehberlerinde ve farmakoloji kitaplarında dozlam şeması önerileri bulunabilir. Bu kaynakların çoğunda, "günde 2-4 kez, 30-90 mg" gibi çok esnek ibareler bulacaksınız. Uygulamada hangisini seçeceksiniz?

Bu, günlük dozun en alt ve en üst sınırlarını vermektedir. Özel olarak hastanızla ilgilenirken kesin seçiminizi belirleyebilirsiniz. Bazen ilaçların kararlı plazma konsantrasyonlarına hızla ulaşmak için başlangıçta **yükleme dozu** gerekir (Örneğin, konjestif kalp yetmezliğinde kalp glikozidlerine başlarken, Şekil 5). Bazen de, genellikle hastanın yan tesirlere uyum sağlamasını kolaylaştırmak için, yavaş yavaş artırılan dozaj şeması kullanmanız gerekebilir (Örneğin, trisiklik antidepresanların dozu, başlangıçta azdır, aşamalı olarak artırılır. Bu tip ilaçlar kesilirken de basamaklı olarak azaltılarak kesilmelidir).

### Kararlı Durumda İlaç Tedavisi

Kararlı durumda ilaç tedavisinde iki nokta önemlidir. Birincisi, ortalama plazma konsantrasyonu günlük doz tarafından belirlenir. Doz ve plazma konsantrasyonu arasındaki ilişki lineerdir. İki misli dozla ortalama plazma konsantrasyonu da iki katına çıkar.

İkincisi, eğrideki dalgalanmalar uygulama frekansı tarafından belirlenir. Aynı günlük doz ile, daha sık uygulama eğride daha ufak dalgalanmalara neden olur. Sürekli infüzyonla hiç dalgalanma olmaz.



ŞEKİL 5. Standart doz veya yükleme şeklinde tekrarlanan ilacın plazma yoğunluğu zaman eğrisi.

Eğer dozu artırmaya karar verirsiniz, yeni kararlı duruma ulaşılması yaklaşık 4 yarılanma ömrü kadar zaman alacaktır. Ortalama plazma konsantrasyonunu, daha düşük bir doz verecek azaltırken de aynı kural uygulanır (Şekil 5).

### İlaç Tedavisinin Sonlandırılması

Birinci derece kinetiğine göre elimine edilen ilaçlar için, eğer tekrar ilaç alınmazsa, plazma konsantrasyonu her yarılanma ömrü süresinde %50 azalır. Konsantrasyon terapötik eşğin altına düşünce ilacın etkisi sona erer. Örneğin, eğer başlangıç plazma konsantrasyonu 300 µg/ml, terapötik eşik 75 µg/ml ve yarılanma ömrü 8 saat ise, bu 16 saat alacaktır (2 yarılanma ömrü kadar). Bu prensip aşırı dozda alınan ilaçlara da aynen uygulanır.

Bazı ilaçlar **sıfır derece eliminasyon kinetiğine** göre atılırlar. Bu, her bir birim zamanda **aynı miktarda** ilaç elimine edilir anlamına gelir. Örneğin, vücuttaki toplam miktarın 600 mg veya 20 g olmasından bağımsız olarak, günde 100 mg elimine edilir. Böyle ilaçların yarılanma ömürleri yoktur. Kararlı durumu korumak için tam olarak vücudun elimine edeceği miktarda ilaç uygulamalısınız. Artmış birikme riski nedeniyle, bu kategorideki ilaçların doz ayarlaması büyük dikkat gerektirir. Neyseki bu şekilde ilaç sayısı azdır. Fenitoin, dikumarol ve probenesid örnek olarak verilebilir. Asetilsalisilik asid de yüksek dozlarda (günde gram düzeyindeki dozlar) böyle davranır. Alkol de bu gruptadır.

### Eğrinin Özgün Özellikleri

Aynı dozun düzenli aralıklarla kullanılması şeklindeki yaygın ilaç kullanımında, istenen kararlı duruma 4 yarılanma ömründe ulaşılır, ve tedavi kesildiğinde plazma konsantrasyonu yine 4 yarılanma ömrü sürede pratik olarak, sıfıra düşer.

### Yükleme Dozu

Diğer bir doz programını kullanmak için bazı nedenler vardır. Kararlı durumda vücuttaki ilaç miktarı sabit kalır. Eğer bu kararlı duruma daha **çabuk** ulaşmak istiyorsanız, kararlı durumda vücutta bulunan toplam ilaç miktarını bir defada uygulayabilirsiniz. Ne kadar ilaç gereklidir? Teorik olarak, ortalama plazma konsantrasyonunun dağılım hacmi ile çarpımına eşit miktara gereksiniminiz vardır. Çoğu durumda bu bilgiler farmakoloji kitaplarında bulunabilir, veya eczacıdan ya da ilaç firmasından elde edilebilir. Bazı ilaçlar için sabit doz programları vardır, örn. digoksin için.

### Başlangıç Dozunun Yavaş Yavaş Artırılması

Bazı ilaçlar bir defada tam dozda kullanılamazlar. Bunun üç olası nedeni vardır. Birinci neden ilacın dar bir terapötik penceresinin olması veya terapötik pencerenin yerinin bireyler arasında büyük değişkenlik göstermesidir. Amaç pencere içine, aşırı konsantrasyona neden olmadan, yavaş yavaş ulaşmaktır. Buna **doz bulma** denir. İkinci neden hastalar arasında kinetik değişkenliktir. Üçüncüsü ise yan etkilerin indüklenmesidir.

Daha önce bahsedildiği gibi, kararlı duruma ulaşmak 4 yarılanma ömrü kadar zaman alır. Bu, bu süreden daha önce ve

istenmeyen etki ortaya çıkıp çıkmadığını anlamadan dozu artırmamanız gerektiği anlamına gelir.

### Dozun Azaltılması

Bazen insan vücudu bazı ilaçların varlığına alışır ve fizyolojik sistemler onun varlığına göre ayarlanır. “**Rebound**” belirtileri önlemek için tedavi birdenbire kesilemez; vücudun yeniden ayarlanmasına izin vermek için, yavaş yavaş kesilmelidir. Bunu yapmak için doz, her adımda yeni bir kararlı duruma ulaşılmak üzere küçük adımlar halinde azaltılmalıdır.

### Standart Bir Tedavi Süresinin Seçilmesi

Bir hastaya ilacınızı reçete ederken tedavi süresi hakkında karar vermeniz gerekir. Hastalığın patofizyoloji ve prognozu hakkındaki bilginiz, tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiğine dair bir ön bilgi verir. Bazı hastalıklar ömür boyu tedaviyi gerektirebilir (örn. diabetes mellitus, epilepsi, Parkinson hastalığı gibi).

Reçete edilecek toplam ilaç miktarı, dozlam şemasına ve tedavi süresine bağlıdır. Eğer tedavi süresi bilinmiyorsa hastanın **izlem aralıkları** önem kazanır. Örneğin hipertansiyon tanısı yeni konan bir hastadan, kan basıncını ve tedavinin herhangi bir yan tesiri olup olmadığını izlemek için, iki hafta sonra gelmesini isteyebilirsiniz. Bu durumda sadece iki haftalık dönem için reçete yazabilirsiniz. Hastayı daha iyi tanıdıktan, izlem aralığını örneğin bir aya uzatabilirsiniz. Kronik bir hastalığın ilaçla tedavisinde **maksimum izlem aralığı yaklaşık üç ay** olmalıdır.

## FARMAKOKİNETİK BİLGİLERİNİN GÜNLÜK PRATİKTE ÖNEMİ

Örnek 1- Alkol: Etil alkol GI sistemden hızlıca absorbe edilir. Normal koşullarda alınan alkolün %80-90'ı 1 saat içinde absorbe edilir. Yaklaşık %20'si mideden, %80'i ise üst ince bağırsaktan emilir. Mide dolu olduğunda ya da GI motilite azaldığında alkol absorpsiyonu gecikir veya azalır.

Kadınların erkeklere oranla; vücut ağırlıkları daha düşük, yağ oranları ise daha fazladır. Dolayısıyla alkolün dağılabileceği su hacmi kadınlarda daha azdır. Bu nedenle aynı miktarda alkol alan kadınlarda kan-alkol konsantrasyonu erkeklere oranla daha yüksek olur. Genel olarak erkeklerin vücut ağırlığının %68'i, kadınların da %55'i alkol dağılımı için kullanılır.

Alkol Metabolizması sırasında % 90'ı okside olur. % 5'i değişmeden nefese, % 5'i ise değişmeden idrara atılır.

“Adli Tıp Kurumunun ilgili İhtisas Kurulu” kan-alkol düzeyinin 1 saatte %12-20 mg (ort.%15 mg) azaldığını kabul etmektedir.

Alkollü içki almış araç sürücüler, kanlarında alkol miktarı 0,50 promilin üstünde olanlar araç kullanamazlar. 0,50 promil = % 50 mg alkol

Alveoler hava alkolü/kan alkolü=1/2100 olarak bulunmuştur.

Plazma düzeyi 1 mg/mL (% 100 mg = 1 g/L) hafif entoksikasyon, “Çakır Keyf” halidir.

Bu düzeye ulaşmak için ne kadar içilmeli?

Vd = 0.7 L/kg 90 kg'luk erişkinde 63 L total sıvı

63 g (Vd x Konsant.) veya 84 mL saf alkol (dansitesi ~ 0.8) veya 210 mL yüksek alkollü içki (cin, votka, viski ortalama %40 alkol içeriyor)

Alkolün eliminasyon hızı sabittir. 10 mL/saat \* Hafif entoksikasyon (Çakır keyf) oluşturmak için hangi hızda alkol alınmalı? 10 mL/saat saf alkol veya 25 mL/saat yüksek alkollü içki alınmalıdır.

Alkol bağımlılık yapan bir maddedir. Tolerans o derece yüksek olabilir ki normal kişi için öldürücü alkol dozu, alkolik kişi için ancak yeterli olabilir.

Sıfır Derece Kinetikle Eliminasyona uğrayan diğer İlaçlar: Aspirin, Fenitoin ve Teofilin İçin alkol benzeri hesap geçerlidir.

Örnek 2- Sildenafil, erektil disfonksiyon (ED) tedavisinde oral olarak etkili ilk ilaçtır. Sildenafil oral uygulanım sonrası, %40'lık biyoyararlanım ile hızlıca emilir. Tepe plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (t max) 30 ile 120 dakika arasındadır (ortalama 60 dakika). Sildenafilin terminal yarı ömrü 3-5 saattir.

Önerilen sildenafil dozu, cinsel ilişkiden yaklaşık bir saat önce uygulanacak 50 mg'dır. Sildenafil cinsel aktiviteden yarım saat ya da 4 saat öncesine dek alınabilir. Etkinlik ya da toleransa göre doz artırılabilir ya da azaltılabilir. Önerilen maksimum doz 100 mg ve kullanım sıklığı, dozla ilişkili olmamak üzere günde bir kezdir.

Nitrik oksit-cGMP sistemine etkisinden dolayı, beklenildiği gibi sildenafil, nitratların hipotansif etkilerini arttırıcı etki gösterir. Bundan dolayı, organik nitrat ya da nitrik oksit öncüllerini (örneğin nitroprussit) düzenli ve/ya da aralıklı kullanan hastalarda, sildenafil kontraendikedir.

Örnek 3- Parasetamol ağız yoluyla alındığı zaman, emilimi ince barsaklarda pasif difüzyon yoluyla olur. Parasetamolün etkisi alımından sonra **30 dakika** içerisinde başlar. Parasetamolün doruk plazma seviyesine ulaşması oral uygulamadan 30-90 dakika sonra olur. Değişken bir ilk geçiş metabolizmasına sahiptir. Doğrusal olmayan eliminasyon gözlenir. Oral biyoyararlanımı erişkinlerde uygulanan parasetamol miktarına bağlıdır. Vücut sıvılarına eşit miktarda dağılır. Plazma proteinlerine %10-30 oranında bağlanır. Terapötik dozun alımından sonra plazma yarılanma ömrü **1,5 - 2,5 saattir**. Kullanımı 4-6 saat ara ile tekrarlanır.

## İLAÇLARIN YAN TESİRLERİ

İlaçlar terapötik dozlarda kullanılmaları sırasında, asıl etkilerinin yanı sıra istenmeyen birtakım etkiler de oluşturabilirler. Etki ve tesir farklı terimlerdir. Tesir oluşmasına yol açan, onun altında yatan, temel değişikliklere etki diyoruz. Örneğin, kan basıncı düşmesine yol açan vazodilatasyon bir etkidir. Ama, kan basıncı düşmesi, buna bağlı baş dönmesi bir tesirdir. İlaçların yan tesirleri iki grupta toplanabilir:

1. Dozla ilişkili olanlar
2. Dozla ilişkili olmayanlar
1. Dozla ilişkili olanların, bazıları beklenen farmakolojik etkinin bir uzantısı olarak ortaya çıkarlar. Böyle bir yan tesir farklı bir klinik indikasyonda terapötik etki olarak beklemebilir. Örneğin izoprenalin beta-adrenoseptörleri stimüle etmesine bağlı olarak, bronkodilatör bir ilaç olarak kullanıl-

dığında, kalbi stimüle ederek taşikardi oluşturabilir. Bu durumda oluşturduğu taşikardi bir yan tesirdir. Halbuki kalp bloğunun tedavisinde, kalp hızını artırdığı için taşikardi, terapötik etkisi olarak beklenmektedir. Dozla ilişkili olan yan tesirlerden bazıları beklenen farmakolojik etkiden bağımsız olan toksik tesirlerdir. Birçok ilaç yeterince yüksek dozda verildiğinde bu tip yan tesirlere neden olurlar. Terapötik indeksi yüksek olan ilaçlar terapötik dozlarda kullanıldıklarında nadiren toksik yan tesirler oluştururlar. Terapötik indeksi düşük olan ilaçların (aminoglikozidler gibi) toksik yan tesirlerinden kaçınmak zordur. Bazı ilaçların (antineoplastik ilaçlar gibi) kullanımı sırasında ise toksisite kaçılmaz bir durum olarak ortaya çıkar.

2. Dozla ilişkili olmayan yan tesirler ise, alerjik reaksiyonlar, aşırı duyarlık reaksiyonları ve genetik farklılığa bağlı reaksiyonlardır.

İlaça karşı alerjik reaksiyon oluşması için, ilacın antijen özelliği kazanması gerekir. Alerjik reaksiyon bazen aktif ilaca değil, farmasötik şekil içine konulan koruyucu ve boya gibi katkı maddelerine bağlı olarak gelişir. Alerjik reaksiyon, kişinin ilaça ilk temasında ortaya çıkmaz. Alerjik reaksiyonlar toplum nispeten ufak bir kısmında görülürler. Örneğin penisiline bağlı alerjik reaksiyon insidensi %1-10 civarındadır. Anafilaksi, tedavi edilenlerin %0.05'i civarındadır. Bazı kimseler alerjik reaksiyon oluşturmaya daha yatkındırlar. Bir ilaca karşı alerjisi olan bir kişide, aynı gruptan bir diğer ilaca karşı da alerjik reaksiyon gelişebilir. Buna çapraz alerji denir. İlaç alerjisine bağlı olarak sistemik anafilaksi, bronkospazm ve ürtiker gibi klinik durumlar ortaya çıkabilir.

Aşırı duyarlık reaksiyonları, varolan bir hastalık nedeniyle, ilacın bazı etkilerine, kişinin daha duyarlı olması sonucu ortaya çıkarlar. Örneğin, bronşiyal astmalarda, histamin açığa çıkarılan bazı ilaçların (polimiksiner ve morfin gibi) neden olduğu astma krizi bu tür reaksiyonlardandır.

Bazı ilaç reaksiyonları genetik bir farklılığa bağlı olarak ortaya çıkarlar. İlaç biyotransformasyonundan sorumlu enzimlerin genetik polimorfizm göstermesi nedeniyle, ilacın eliminasyon hızı azalabilir ve sonuçta etki şiddetlenerek toksik belirtiler ortaya çıkabilir. Süksinilkolinin olduğu uzun süren apne bu tip reaksiyonlara bir örnektir. Süksinilkolin plazmadaki psödokolinesteraz enzimi tarafından hızlı bir şekilde inaktive edilir. Bazı kişilerde plazma psödokolinesterazı atipik şekildedir ve süksinilkolini hızlı bir şekilde inaktive edemez ve ilacın mutad i.v. dozunun yaptığı çizgili kas felci ve buna bağlı apne süresi uzar.

### HAYALİ BİR VAKA\*:

28 Yaşında erkek vücut geliştirici, son 6 aydan beri ara-sıra gelen çarpıntı, titremeler yorgunluk ve dalgınlık şikayeti var.

Şikayet 30-60 saniye sürüyor. Genellikle gündüzleri oluyor. Günde 6-10 atak geçiriyor. Hava durumu etkilemiyor.

Haftada 7 gün günde 2-3 saat spor yapıyor. Kas yapma amacıyla vitamin mineral preparatları kullanıyor.

Günde bir paket sigara, 2-3 bira içiyor.

Kan basıncı: 110/70 mmHg

Nabız: 65/dk

Solunum Hızı: 16/dk

Ağırlık: 70 Kg

BMI: 22 kg/m<sup>2</sup>

Normal ebatta bir tiroid, nodül yok.

Kalp ve akciğerler muayenede normal

Batın muayenesi normal

Nörolojik muayene normal

Genital muayene normal

Rutin kan değerleri: normal sınırlar içinde

Kan glikoz değerleri, 77-130 mg/dl arasında idi.

Hormon tetkiklerinde bir sorun yok.

Atak anında yapılan incelemede, çarpıntı, tremor, yorgunluk ve konfüzyon gözlemlendi.

Hastada kullandığı ek ilaçlar kesildi ve 8 ay boyunca psikiyatrik tedavi sonrası ataklar yok oldu.

Tahmini Tanı: Çok muhtemelen aldığı eklenti ilaçlara bağlı bir tablo olabilir.

Özellikle androjenik steroidler (Steroidler, yalancı kan glikoz seviyesi ölçümü yaratabilir.)

Beta-2 Agonistler yapabilir.

Efedra bileşikleri yapabilir.

Bazı ek vitamin preparatları içinde krom pikolinat mevcuttur. Besin katkı maddeleri içine eklenen krom pikolinat, pikolinik aside dönüşür.

Birçok vakada krom eklentisi diyabetlilerde kan şekeri seviyesini olumlu düzeltir.

Bu vakada krom eklentili preparat düşük glikoz seviyelerine yol açıyor, olabilir.

\*Ricardo Correa, Sri Harsha Tella. A 28-Year-Old Bodybuilder With Palpitations and Confusion - Medscape - Jan 16, 2019.

## İlaçların Özel Yan Tesirleri

İlaçların hücre çekirdeği düzeyinde oluşan ve genellikle kalıcı olan etkileridir. Mutajenik etki, karsinojenik etki ve teratojenik etki bu gruba girer.

### Mutajenik Etki

Bu tip etkide ilacın, DNA'sında kalıcı yapı değişiklikleri (mutasyon) yapması esastır. Mutasyon sonucu ilacın DNA molekülünde oluşturduğu değişiklik bir noktaya kısıtlı kalıyorsa, hücrenin canlılığı ve fonksiyonları bozulmayabilir. İlaç tarafından DNA molekülünde oluşturulan değişiklik büyükse, hücre fonksiyonu bozulabilir ve hücre yok olabilir. Mutasyon somatik hücrelerde olursa genotipik (genetik materyelde oluşan) bozukluk ve fenotipik bozukluk o hücreye kısıtlı kalır ve sonraki kuşağa geçmez. Mutasyon gamet hücrelerinde olursa genotipik bozukluk yeni kuşaklara geçer, duruma göre kendini fenotipte de belli eder. İlaçların mutajenik etkilerini araştırmak için genellikle bakteriler üzerinde in vitro tarama testleri yapılır. Rutin olarak kullanılan bir test Ames testidir. İnsanda karsinojenik etkisi olduğu bilinen maddelerin %90'ının mutajenik etkisinin olduğu bildi-

rilmiştir. Deneysel mutasyon yapan kimyasal maddeler arasında alkilleyici kanser ilaçları, aromatik hidrokarbonlar, griseofulvin ve bazı nitrofuran türevleri vardır.

### Karsinojenik Etki

Mutajenik etkide olduğu gibi, karsinojenik etkide de, ilaç hücrenin DNA'sında kalıcı bozukluk yapar. Kimyasal karsinogenezis'in 2 dönemi vardır.

a. Başlatma dönemi, b) Geliştirme dönemi. İlk dönem hücrenin DNA zincirlerinde, maddenin kalıcı bir bozukluk (mutasyon) yapmasıyla başlar. Başlatıcı etkene maruziyetin uzaması kanser olasılığını artırır. Organizmada oluşan serbest oksijen radikalleri ve epoksid ara ürünleri spontan karsinogenezise katkıda bulunan maddeler arasındadır. Bu dönemde rol oynayan mutasyonun önemli bir şekli, protoonkogenlerin onkogenlere (kansere oluşturma potansiyeli olan genlere) dönüştürülmesine yol açan şeklidir. Geliştirme dönemini oluşturan etkenlerin çoğu sitotoksik maddelerdir. Genellikle mutajenik etkinlik göstermezler. Daha önce başlatıcıya maruz kalan dokularda tümör oluşturabilirler. Geliştirme döneminin tamamlanması, başlatma döneminin aksine uzun zaman alır ve geliştirici maddenin ortamda devamlı olarak bulunmasını gerektirir. Bazı durumlarda geliştirme dönemini izleyen üçüncü bir dönemin (ilerleme dönemi) varlığı ileri sürülmüştür. Birçok kimyasal etken hem başlatıcı, hem de geliştirici etkiye sahiptir (polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi). Bazı maddelerin hem geliştirici ve hem de ilerletici özelliği olabilir. Bazı maddeler esas olarak geliştirici etki yaparlar. Çok az sayıdaki kimyasal madde ise sadece başlatıcı etkiye sahiptir. Bazı karsinojenler uygulandıkları bölgede kanser oluştururlar (kömür katranı gibi). Diğer bazı etkenler ise, uygulandıkları yerin dışında kalan belirli yerlerde karsinojenik etki yaparlar. Örneğin naftilamin hangi yoldan verilirse verilsin mesane kanseri yapar. Bazı maddeler ise hem uygulanma yerinde ve hem de diğer yerlerde karsinojenik etki yaparlar. İlaçların neden olduğu karsinogeneziste, tür ve metabolizma kalıbı, yaş, diyet, çevresel faktörler genetik predispozisyon ve immün savunma mekanizmalarının zayıflaması gibi konakçıyla ilgili bir takım özellikler de rol oynar.

Karsinojen etkili maddeler arasında, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (1,2- benzantrazen gibi), aromatik amin ve amidler (anilin gibi), nitro aromatik bileşikler (nitroimidazol'ler gibi), antineoplastik ilaçlar (siklofosfamid gibi), seks hormonları (estrojenik ilaçlar gibi) sayılabilir.

### Teratojen Etki

Bazı ilaçların gebeler tarafından alındıklarında fötusta malformasyonlara neden olmalarına teratojenizis adı verilir. Birçok ilaç pasif difüzyonla plasentayı geçerek fötusa ulaşır. Embriyonun, gelişme dönemlerine göre teratojen etkene duyarlılığı değişebilir. İlaça bağlı malformasyonların (yarık dudak, yarık damak gibi) birçoğu için bir başlama, bir de bitiş zamanı olduğu bildirilmektedir. İlaçların teratojenik etkisine fötüs, gebeliğin özellikle ilk trimestrinde çok daha duyarlıdır. İlacın dozu, uygulanma sıklığı ve süresi, hormonal durum, çevresel faktörler, genetik faktörler ve gebede bulunan diğer hastalıklar (diyabet gibi) gibi birçok faktör teratojen etki oluşumuna katkıda bulunurlar.



TABLO 2. Bazı Antibiyotikler ve FDA\* Skalası

Antibiyotik	FDA Kategorisi
Aminoglikozidler (Gentamisin hariç)	D
Gentamisin	C
Beta laktamlar (İmipenem hariç)	B
İmipenem /silastatin	C
Kinolonlar	C
Makrolidler (klaritromisin hariç)	B
Klaritromisin	C
Metronidazol	B
TMP-SMX	C
Tetrasiklinler	D
Vankomisin	C

\*Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

İnsanlarda teratojenik etkisi olduğu saptanan bazı ilaçlar şunlardır: Talidomid, antineoplastik ilaçlar (metotreksat gibi), antiepileptik ilaçlar (fenitoin, valproik asid gibi), kumadin türevi antikoagülanlar (varfarin gibi), yüksek doz A vitamini, bazı seks hormonları (projestinler gibi). Tablo 2 de bazı antibiyotiklerin FDA tarafından gebelerde kullanım güvenliliği açısından, hangi sınıfta değerlendirildiği örnek olarak verilmiştir.

## ÖZEL DURUMLARDA İLAÇ KULLANILIŞI

### Gebelik

İlaçların gebe kadının dolaşımından plasentayı aşarak fötusun dolaşımına geçişi, pasif difüzyon kurallarına göre olur. Buna göre liposolubl, iyonize olmamış ilaç molekülleri fötus dolaşımına kolayca geçebilirler. Örneğin barbitüratlar, genel anestezikler ve morfin gibi santral sinir sistemini deprese eden ilaçlar, plasentayı kolayca aşarlar. Bu ilaçlar doğum eylemi sırasında gebeye uygulandıklarında bebek, solunum depresyonu içinde doğabilir. İlaçların plasentadan geçişi, teratojen etkileri bakımından da önemlidir. Sanıldığından çok sayıdaki ilaç veya metaboliti plasentadan fötusa geçer; fakat hepsi **teratojenik etki göstermez**.

İnsan embriyosu, gebeliğin ilk üç ayı zarfında ilaçlara çok fazla duyarlıdır. Bu dönemin dışında, kimyasal etkenler genellikle önemli bir malformasyon yapmaksızın, sadece embriyonun intrauterin gelişiminde gerilik veya fonksiyon bozuklukları oluşturabilirler. İlaçların fötus üzerindeki bu tür etkileri geçicidir. Doğuma yakın günlerde veya doğum eylemi sırasında gebede aspirin kullanılması doğum sırasında kan kaybını artırabilir. Gebeliğin sonunda aspirin kullanılmasından sakınmalıdır, fakat gebelik sırasında aspirin düşük dozda kullanılabilir. Tüm gebelik süresi boyunca ve gebeliğin sonuna doğru kullanılacak güvenilir bir ağrı kesici ilaç parasetamol'dür. Uzun etki süreli sulfonamidlerin gebeliğin sonuna doğru kullanılması doğan bebekte hiperbilirubinemi olasılığını artırır; bunun nedeni sulfonamidlerin asidik özellikte ilaçlar olmaları nedeniyle plazma albüminine yüksek oranda bağlanmaları ve bilirubini albümin molekülleri üzerinden uzaklaştırmalarıdır.

Yeni ilaçların gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar çekinmek gerekir. İlacın yarar/zarar oranı gebelerde diğer kişilerde olduğundan farklı olarak değerlendirilmelidir; çünkü

ilacın zararı bir kişide değil, iki kişide birden meydana gelebilir ve fötustaki etki kalıcı olabilir. Önemli bir nokta, teratojenik etkiye en fazla duyarlı olunan periyodun, kadın gebe olduğunu kesinlikle bilemeyeceği periyot ile çakışmasıdır. Onun için yeni ilaçlar ve teratojenik etkisi olması muhtemel görülen ilaçlar, sadece gebelerde değil, doğurganlık çağındaki olan ve gebe kalma olasılığı bulunan bütün kadınlarda kullanırken hekimin dikkatli olması gerekir.

İlaçlardan başka alkol, sigara ve kokain gibi bazı maddelerin gebelik sırasında kullanılan fötusa zarar verir. Sık alkol alan gebelerden doğan bebeklerde **fötal alkol sendromu** oluşabilir. Bu sendromda fiziksel bozukluklar yanında davranışsal bozukluklar da bulunur. Alkolden başka, fenitoin, propoksifen ve fen siklidin davranışsal bozukluklar oluşturabilirler. Sigara tiryakisi gebeler daha fazla düşük yaparlar; vücut ağırlığı düşük bebekler doğururlar. Bu bebeklerde ani ölüm oranı fazla bulunmuştur. Gebeliği esnasında kokain kullanan gebelerde düşük, plasenta anormallikleri ve bu gebelerden doğan bebeklerde gelişme geriliği görülür.

### Emzirme

Emziren kadınlarda, meme bezleri içindeki süte ilaçlar genellikle pasif difüzyon suretiyle geçerler. İnsan sütü plazmaya göre daha asidik olduğu için bazik ilaçlar süt içinde iyon tuzağı mekanizması ile tutulabilirler. Alkol ve eter gibi iyonize olmayan ufak moleküllü ilaçlar, süt ve plazmada yaklaşık olarak eşit konsantrasyonlarda bulunurlar. İleri derecede sarhoş bir annenin emzirdiği bebeğe, süt içinde, hafif sedasyon yapacak derecede alkol geçebilir. Diazepam, barbitüratlar, antihistaminik ilaçlar, meprobamat veya fenitoin alan veya esrar kullanan kadınların emzirdiği bebeğe süt içinde, sedasyon yapabilecek kadar fazla ilaç geçebilir. Annenin aldığı lityum bileşiği emzirdiği bebekte hipotermi ve "floppy baby" sendromuna, iyodürler ve anti tiroid ilaçlar, tiroid fonksiyonu bozukluğuna neden olabilir.

Morfinman annelerin emzirdiği bebekler morfine bağımlılık kazanabilirler ve ilacın kesilmesi bebekte de hafif yoksunluk belirtilerine neden olabilir. Opioid türevi antidiyareik ilaçlar (difenoksilat gibi) bebekte kabızlık yapacak derecede süte geçerler.

Ampisilin süt içinde bebeğe geçerek diyare ve kandidiyazise neden olabilir. Annenin aldığı sulfonamidler, dapson ve nitrofurantoin, emzirdiği bebeğinde hemolitik anemiye (özellikle glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği varsa), kloramfenikol agranulitoza, tetrasiklinler dişlerde diskolorasyona neden olabilir.

Antineoplastik ilaçlar süte geçerler ve bunları alan annelerin emzirdiği bebeklerde kemik iliği depresyonu yapabilirler. Süte geçen A ve D vitaminleri, emziren anne tarafından yüksek dozda alınmışlarsa, bebekte A ve D hipervitaminozuna neden olabilirler.

Estrojenler süte geçerler ve bunları alan annelerin emzirdiği bebeklerde jinekomasti gelişebilir.

### Eliminasyon Organlarının Sorunları

İlaçların karaciğerdeki metabolizmasının ve böbreklerden veya karaciğerden itrahının değişmesi, onların vücut sıvılarındaki ve

etki yerindeki konsantrasyonlarını değiştirerek şiddetlerinin ve etki sürelerinin değişmesine neden olur. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu yetersiz olan kimselerde, ilaç mutad dozlarında ve mutad aralıklarla verilirse, birikme sonucu plazmadaki ilaç konsantrasyonu normal durumda erişilen plato düzeyinin çok üstündeki değerlere erişir ve akut zehirlenme hali ortaya çıkar.

Penisilin G, aminoglikozid grubu antibiyotikler, sulfonamidler, oksitetrasiklin ve **digoksin** gibi bazı ilaçların eliminasyonu esas olarak böbrekten itrah suretiyle olur. Bu ilaçların toksitesi, böbrek hastalarında, itrahları belirgin derecede azaldığı için, önemli şekilde artar. Kloramfenikol, ampisilin, eritromisin, doksisiklin, izoniazid ve **digitoksin** gibi bazı ilaçlar ise esas olarak karaciğerde metabolize edilmek ve/veya safra içinde itrah edilmek suretiyle elimine edilirler. Birçok ilacın eliminasyonu kısmen karaciğerde, kısmen de böbrekte olur.

Böbrek hastalıklarında ilaçların renal itrah hızlarının azalması yanında, ilacın farmakokinetiğinde değişiklikler olabilir. Bazı böbrek hastalıklarında plazmada yağ asitlerinin düzeyi yükselir, bunlar bazı ilaçları plazma albümin molekülleri üzerinden uzaklaştırıp plazmadaki serbest ilaç fraksiyonunu artırır. Bazı durumlarda hipoalbüminemi vardır, bu nedenle ilaçların plazma albüminine bağlanma oranı düşer ve plazmada serbest ilaç konsantrasyonu yükselir. Böbrek yetmezliği halinde, eliminasyon yarılanma ömürleri belirgin şekilde uzayıp toksiteleri önemli derecede artan ilaçların dozunun ayarlanması gerekir. Penisilinlerin ve sefazolin dışındaki sefolosporinlerin itrahi da böbrek yetmezliği durumlarında yavaşlar; fakat bunlar pek toksik değildirler. Böbrek yetmezliğinde ilaç dozunu ayarlamak için çeşitli yaklaşımlar kullanılır. Bunlardan biri, hastanın kreatinin klerens değeri yardımıyla, ilacın eliminasyon yarılanma ömrü saptandıktan sonra, böbrek fonksiyonları normal olan bir kimsede uygulanan dozunun yarısını, saptanan yarılanma ömrüne eşit zaman aralıklarında hastaya vermektir.

Karaciğerde biyotransformasyonu ve/veya itrahi yavaş olan, diğer deyişle hepatik klerensi düşük olan ilaçlar bu organdan geçen kan akımının azalmasından pek etkilenmezler. Bu tür ilaçların hepatik eliminasyon hızını kısıtlayan faktör karaciğer parenkim hücrelerindeki enzimlerin etkinlikleridir. Karaciğer parenkimasındaki iltihap ve harabiyet hallerinde bu ilaçların eliminasyon yarılanma ömürleri ve etkinlikleri artar. Karaciğer kan akımı azalması, bu organda ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların (lidokain, morfin, meperidin, propranolol ve organik nitratlar gibi) etki sürelerini uzatır. Prednizon ve primidon gibi bazı ön ilaçların aktif şekillerine (sırasıyla prednizolona ve fenobarbitale) dönüşümü karaciğer hastalarında azalacağından, etkileri de azalabilir.

## Çocuklarda İlaç Kullanımı

Yaş ilaç etkisini değiştiren önemli faktörlerden biridir. 16 yaş altındakilerde ilaç farmakokinetiği ve ilaca duyarlılık erişkinlerdekinden farklıdır.

Yenidoğan ve bebeklerde gastrointestinal fonksiyonlardaki farklılıklar belirgindir. Mide boşalma süresi yenidoğanda 8-10 saate kadar çıkar. Mide asid salgısı yenidoğanda yetersizdir. Barsak peristaltizmi yaşamı ilk haftalarında yavaş ve düzensizdir. Bu değişiklikler nedeniyle yenidoğanda bazı ilaçların (ase-

taminofen ve fenobarbital gibi) absorpsiyonu hem geç olur, hem de azalmıştır.

Yenidoğanda ve bebekte ilaçların dağılımı da erişkinlerdekinden farklı olabilir. Bunun nedenleri arasında total vücut sıvısının, ekstraselüler sıvının ve kan hacminin vücudun cüssesine göre erişkinlerdekenden daha fazla olması ve plazma proteinlerine bağlanma oranının daha düşük olması bulunur. Yenidoğan ve bebekte penisilinler, sulfonamidler, salisilatlar ve fenobarbitalin plazma proteinine bağlanma oranı düşüktür, fakat digoksin'in bağlanma oranı erişkindeki kadardır. Kalp debisi ve kan akım hızı; vücut yüzeyi ile orantılı olduğundan çocuklarda, cüsseye göre erişkindekenden yüksektir; bu nedenle ilaçların dağılım hızı çocuklarda daha yüksektir. Yenidoğanda kan beyin engeli henüz olgunlaşmamıştır, bu nedenle santral sinir sistemini etkileyen ilaçlara aşırı duyarlılık vardır.

Yenidoğanda ilaçları metabolize etme kapasitesi de düşüktür. P-450 sitokromları ve sitokrom C redüktaz gibi mikrozomal oksidazlar ve glukuronil transferazlar yeterli miktarda oluşmamıştır. Bundan dolayı hidroksillenme ve glukuronat konjugasyonu gibi biyotransformasyon olayları yenidoğanda yeterli derecede olmaz. Bazı ilaçların (diazepam, aspirin, parasetamol gibi) eliminasyon yarılanma ömürleri yenidoğanda, çocuklardakinden ve erişkinlerdekenden uzundur. Bu ilaçlar yenidoğanda ve küçük bebeklerde birikebilir ve akut zehirlenmeye neden olurlar. Kloramfenikol yenidoğanlara ve prematurelere erişkin dozuna uyan dozda verilirse, solunum güçlüğü ve dolaşım kolapsı gibi belirtilerle kendini gösteren bir sendroma ve ölüme neden olabilir.

Yenidoğanda ve bebeklerde, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve tubuler salgılama fonksiyonları da yetersizdir. Bu nedenle yenidoğanda ve bebekte penisilinler ve aminoglikozidler gibi böbreklerden değişmeden itrah edilen ilaçların eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır ve dozlarının ayarlanması gerekir.

Yenidoğan, bebek ve çocuklarda doz hesaplanması yaşa göre ve vücut ağırlığının kg'ı veya yüzeyinin m<sup>2</sup>'si başına yapılabilir.

Aynı yaştaki çocukların cüsseleri arasındaki büyük değişkenlikten dolayı, vücut ağırlığına göre doz hesaplanması yaş esasına göre çocuk dozu saptanmasına göre daha fazla tercih edilen yöntemdir. Clark formülü çocuk dozunun vücut ağırlığına göre hesaplanmasıdır:

$$\text{Çocuk Dozu} = \frac{[\text{Çocuğun ağırlığı (kg)}]}{72} = X \text{ erişkin dozu}$$

Çocuk dozunun hesaplanmasında en az hataya yol açan yöntem, vücut yüzey alanının m<sup>2</sup>'si başına hesaplanan dozdur. Eğer bir ilacın çocuk dozu klinik incelemelerle saptanmışsa o doz esas alınır, hesaplamalara gerek yoktur. Bazı yeni piyasaya çıkarılan ilaçlar çocuklarda denenmediği için çocuklardaki güvenliliği belli değildir. Bu gibi ilaçlar çocuklarda kullanılmamalıdır.

## Yaşlılarda İlaç Kullanımı

Genellikle 65 yaş ve üzeri kişilerde de ilaç reçetelerken, yukarıda bahsedilen pediyatrik uygulamalardakine benzer hassasiyet gösterilmelidir. Özellikle yaşlılıkta böbrek klirensinin azalması sözkonusudur. İlaçların metabolizmaları da azalabilir. Genellik-

le genç hastalarda kullanılan doz azaltılır ve/veya dozlar arasındaki süre artırılır. Ayrıca çok sayıda hastalık nedeniyle, yaşlılar birden fazla ilaç kullanırlar. Bu ilaç etkileşimleri açısından da uyanık olmayı gerektirir. Reçetesiz satılan ürünlerin kullanılması da dikkatle sorgulanmalıdır.

## İlaç Etkileşimleri

Uygulanan bir ilaca alınan cevabı değiştiren faktörlerden biri, birlikte uygulanan diğer ilaç veya ilaçların varlığıdır. İlaçların birbirleriyle etkileşmelerinde çeşitli mekanizmalar rol oynar. İlaç etkileşmelerinin mekanizmasını bilmek özellikle klinikte kullanılmaları açısından önemlidir. Bazı önemli ilaç etkileşmelerinde iki veya daha fazla mekanizma rol oynayabilir.

## Farmakokinetik Mekanizmalar

İlaçların etki yerindeki konsantrasyonunun değişmesi sonucu etkinin azalmasına veya artmasına yol açarlar. Bu tip etkileşmelerde bir ilaç diğer ilacın farmakokinetiğini yani absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve itirahını değiştirebilir. Genellikle ilacın etki yerinden uzakta oluşurlar. Bu etkileşmeler değişik şekillerde oluşur:

- Gastrointestinal kanalda absorpsiyonun azaltılması
- İlacı metabolize eden hepatik enzimlerin indüksiyonu
- Uptake'in inhibisyonu
- İlaç metabolizmasının inhibisyonu
- Böbrekten itirahın inhibisyonu

## Farmakodinamik Mekanizmalar

Bu gruba giren etkileşmeler iki tipte olur.

### Antagonizma

Bir ilaç (antagonist), diğer bir ilacın (agonist) etkisini önleyebilir, azaltabilir veya ortadan kaldırabilir. Antagonizma çeşitli şekillerde oluşur.

Agonist, antagonist ilaçla kimyasal olarak birleşmesi sonucu etkisiz hale getiriliyorsa, **kimyasal antagonizmadan** söz edilir. Kimyasal antagonistlerin çoğu, çeşitli ilaç ve zehirlerle meydana gelen zehirlenmelerin tedavisinde kullanılan ilaçlardır; bu tür ilaçlar için **antidot** deyimi kullanılır. Pralidoksim, organik fosfatlı insektisidlerin antidotudur. Bir ilacın etkisinin, aynı bir reseptör veya mekanizma aracılığı ile aksi yönde etki yapan diğer bir ilaç tarafından azaltılması veya ortadan kaldırılması **fizyolojik antagonizma** olarak bilinir. Bu tür antagonizmada antagonistlerin her biri tek başına verildiklerinde agonisttirler. Düz kasların kontraktıl mekanizmasını etkileyerek damarları genişleten ve kan basıncını düşüren nitratlar, farklı bir mekanizma ile damarları büzen noradrenalin'in fizyolojik antagonistidirler. Bazı ilaçların etkileri, vücutta endojen aktif maddelerin (nöromediyatörler gibi) sentez ve salıverilmesini arttırmalarına bağlı olarak indirekt şekilde gelişir. Bu doğal maddelerin sentez veya salıverilmesini bozan ilaçlar, onlar aracılığı ile indirekt etki yapan ilaçların fizyolojik antagonisti sayılırlar. Örneğin aspirin, furosemidin diüretik ve natriüretik etkilerini azaltır. Bu etkiler furosemidin böbreklerde vazodilatör prostaglandin sentezini arttırmalarına bağlıdır. Aspirin dokularda prostaglandin sentezini inhibe ederek antagonistik etkisini gösterir. Aynı reseptör-

lerle birleşebilen iki ilaç arasındaki antagonizma şekli **farmakolojik antagonizmadır**. Antagonist ilacın reseptörle reversibl veya irreversibl bir şekilde bağlanmasına göre farmakolojik antagonizma kompetitif veya kompetitif olmayan şekillerde olur. Asetilkolin ile atropin arasındaki antagonizma (muskarinik reseptörler düzeyindeki) kompetitif şekle, noradrenalin ile fenoksibenzamin arasındaki antagonizma da (alfa-adrenoseptörler düzeyindeki) kompetitif olmayan şekle örnek olarak verilebilir.

### Sinerjizma

Bir ilacın diğerinin etkisini artırması şeklindeki farmakodinamik etkileşmedir. İki ilacın eşit etkin dozda bir arada verildikleri zaman oluşturdukları kombine etki, onların bireysel etkilerinden beklenenden fazla ise, bu tip bir etkileşmeden söz edilir. Parasetamol ile aspirin arasındaki etkileşme buna örnektir.

### Kombine Toksikite Şeklindeki İlaç Etkileşmeleri

Aynı organ üzerinde toksik etkileri olan iki veya daha fazla ilacın kombine halde kullanılması sonucu, o organın zarar görme olasılığı büyük ölçüde artar. Örneğin iki nefrotoksik ilacın birlikte uygulanması, nefrotoksik etkiyi artırır. Bazen etkileşme, ilaçlar vücuda girmeden önce, vücut dışındayken meydana gelir. Bunlar farmasötik etkileşmeler veya ilaçlar arasındaki geçimsizlik olaylarıdır. Örneğin tiopental ve suksinilkolinin injeksiyonluk solüsyonlarının aynı şırıngaya çekilmesi çökmeye neden olur.

## YENİ İLAÇLARIN GELİŞTİRİLMESİ

### Klinik Öncesi Değerlendirmeler

İlaçlar doğal kaynaklardan veya kimyasal sentezle elde edilirler. Kaynak ne olursa olsun her ilacın kimyasal yapısı net olarak ortaya konulmalıdır. İlaç adayı maddenin saf olarak elde edilmesinden sonra madde ile ilgili çalışmalara başlar. Bu çalışmalar iki aşamada gerçekleşir.

Kimyasal yapısı belli, fiziksel özellikleri bilinen madde ile hayvanlar üzerinde in vitro ve in vivo çalışmalar yapılmasıdır. Bu en az dört farklı tür hayvanda yürütülen deneyleri içerir. Son aşamada maymun deneyleri yapılır. Maddenin etkili olduğu organlar veya vücut sıvılarında birikimi, metabolizması ve parçalanma ürünleri incelenir. Tüm bu deneyler 5-8 yıl sürer. Bu sırada yapı-etki ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da yapılır. Akut, subakut ve kronik toksisite değişik hayvan türlerinde ve değişik yollardan verilerek saptanır. Toksik dozlar ve toksik etkiler araştırılır. Elde edilen bilgiler uluslararası dergilerde yayımlanır. Sadece bir tek laboratuvar ya da araştırma grubunun elde ettiği sonuçlara genellikle şüphe ile bakılır. Daha sonra ilaç adayı madde farmasötik teknoloji yönünden incelenir. Hangi farmasötik şeklin uygun olacağı ve hayvanlarda oluşturulan bu şekillerin biyolojik yararlanımı saptanır.

### Klinik Denemeler

Klinik öncesi değerlendirmeler sonucu ilaç olmaya elverişli olan maddeler insanda deneme aşamasına ulaşır. Bir ilaç adayı maddenin insanda denenmesine başlanmadan önce, araştırma protokolünün yazılması, araştırma izninin alınması, protokole göre araştırmanın yürütülmesi, sonuçların analizi ve rapor edilmesi, yetki ve sorumluluğun kimlere ait olacağı açık bir şekilde belirlenmelidir.

İlaçların büyük bir kısmı için bir yaşam süresinden bahsedilebilir. Yirmi yıl sonra günümüzde kullanılan ilaçların bir bölümü artık reçetelere yazılamayacak kadar eskimiş olacaktırlar. Yeni ilaçların geliştirilmesi hep gündemde kalacaktır. Yeni ilaçların bulunmasını ve geliştirilmesini amaçlayan bilim dalı “klinik farmakoloji”dir. Klinik farmakoloji ilaç adayı bir maddenin klinik öncesi denemelerden sonra, sağlıklı gönüllüler ve gönüllü hastalar üzerinde incelenmesi ve değerlendirilmesiyle uğraşır. Klinik farmakolojik denemeler, ilacın piyasaya verilmesi ve pazarlama sonrası gözlem (post-marketing surveillance), bu dalın ilgi alanıdır. Tıp bilimlerinin pek çoğu gibi biyokimya, fizyoloji, toksikoloji, patoloji, biyoistatistik ve benzeri birçok yan disiplinlerden önemli ölçüde yararlanır. Özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda giderek önem kazanan bir disiplindir. Üniversite-ilaç sanayi ilişkileri ve tıp eğitiminde konunun daha geniş ele alınması açısından her geçen gün daha çok ilgi çekmektedir.

İnsanda klinik denemelerin amacı “ilaç adayının öngörülen tıbbi kullanım yerinde etkinliğini kanıtlamak, istenmeyen etkilerini belirlemek ve piyasada satılan standart bir ilaca (pozitif kontrol) göre yarar/zarar oranını” kıyaslamaktır. Klinik denemeler 4 dönemde yapılır. Tüm araştırmalar gönüllülerin güvenliğini sağlamaya ve araştırmacının sağlıklı şekilde takibine elverişli donanım, personel ve laboratuvar olanaklarına sahip, tam teşekküllü eğitim hastanelerinde yürütülmesi beklenir.

## Klinik Deneme Dönemleri

**I. Dönem (Faz I) Denemeleri:** İlaç adayı maddenin insana ilk kez uygulanması söz konusudur. Genellikle hastalık belirtisi olmayan, sağlıklı az sayıdaki (10-50) gönüllü üzerinde gerçekleştirilir. Amaç; insanda güvenli kullanılabilecek en yüksek dozu saptamak, farmakokinetik özelliklerini tanımlamak ve istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmaktır. Denemeler genellikle özel araştırma merkezlerinde ve klinik farmakologların denetiminde yapılır. Gönüllüler çoğu zaman firmaların kendi personeli, tıp öğrencileri, hastane personeli arasından seçilir. Denemelerde en önemli sorun insana verilecek ilk dozun saptanmasıdır. Gönüllü ve ilgili personel tüm ayrıntısıyla ilaç adayı maddeyi tanır.

Bazı ilaçlar bu dönemde hasta gönüllülere uygulanmak zorundadır; a) Antiromatizmal ilaçlar gibi normal kimsede cevap alınması ve doz saptanması mümkün olmayan ilaçlar b) Kanseri tedavisinde kullanılacak ilaçlar gibi toksisite riski çok fazla olan ilaçlar. Bu dönem denemelerinde, çeşitli organların fonksiyonlarıyla ilgili klinik biyokimyasal analizler detaylı olarak yapılması uygun görülmektedir.

**II. Dönem (Faz II) Denemeleri:** I. Dönemde saptanmış dozla ilgili verilere göre kısıtlı sayıda gönüllü hastada (100-150) ilacın terapötik veya profilaktik etkinliğini incelemek amacıyla yapılır. ilacın optimum dozu ve doz intervalı saptanır. Dozun etkinliğini değerlendirmek için plasebo ve/veya piyasada satılan standart bir ilaçla karşılaştırma yapılır. Genellikle tek-kör metodu uygulanır. Özel klinik merkezlerde yapılır. Hastaların seçimi ve ölçümü yapılacak parametrelerin iyi belirlenmiş olması çok önemlidir. Veriler uzmanlar tarafından devamlı olarak gözden geçirilir.

**III. Dönem (Faz III) Denemeleri:** Çok sayıda gönüllü hasta üzerinde (binlerce) yapılır. Aday ilacın, diğer piyasadaki standart ilaçlara nazaran etkinliğinin ve yarar/zarar oranının ispatlanmasına yönelik çalışmalardır. Genellikle aynı protokole göre ve aynı zaman diliminde birçok farklı merkezde birden yapılarak (mültisentrik) zamandan kazanmaya çalışılır. Genellikle çift kör (double-blind) ve çapraz (cross-over) teknik uygulanır. Bu dönem planlanması güç ve fazla sayıda veri ve analizler sebebiyle en pahalıya mal olan dönemdir. Genellikle klinikteki uzmanlar tarafından yürütülür. Bu dönem sonunda değerlendirmeler uygunsa ilaç adayı madde için ilgili makamlara ruhsat başvurusu yapılır.

**IV. Dönem (Faz IV) Denemeleri:** İlaç farmasötik müstahzar olarak ruhsat aldıktan sonra piyasada satılmaya başlar. Normal koşullarda, yeni ilacın kabul edilen endikasyonlar üzerinde emniyet ve yan tesirler açısından izlenmesidir. Bazı ülkelerde ilaca ruhsat verilirken yeterli bir şekilde hazırlanmış bir IV. dönem projesinin sunulması şart koşular. Amaç etkililik ve güvenliliği daha da yerleştirmektir.

## Denemelerin Ahlaki ve Hukuki Yönleri

İnsanlarda yeni bir kimyasal maddeyi denemenin az ya da çok mutlaka kaçınılmaz riski olacaktır. Genellikle birçok ülkede, insanlar üzerinde yeni ilaçların denemesi sıkı etik kurallara ve yasal hükümlere bağlanmıştır. Bu tip denemelere başlayabilmek için, ilgili makamlardan resmi izinler alınması zorunludur. İlaç adayı madde ile ilgili ayrıntılı projenin incelenip onaylanması şarttır. Denemelerin yapılacağı kurumda olayı baştan sona izleyecek özel etik kurullar olmalıdır. II. Dünya savaşıdan sonra **Nuremberg Mahkemesi** tarafından 1947’de yayınlanan belgede önerilen hususlar şunlardır:

1. Gönüllünün istemli olarak yazılı rızasının alınması şarttır.
2. Deney toplum yararı için iyi sonuçlar verecek, diğer yöntemlerle ya da araştırma araçlarıyla sağlanamayacak özellikte olmalıdır.
3. Kullanılan gönüllü sayısı en azda tutulmalıdır.
4. Her türlü gereksiz fiziksel ve zihinsel yaralanmadan kaçınılacak şekilde yürütülmelidir.
5. Deney önceki bilgi ve belgelere göre tasarlanmalıdır.
6. Ölüm ya da sakatlık meydana geleceğine inanılan bir neden gözlemlendiğinde deneme durdurulmalıdır.

Bu belgeden sonra, **Dünya Tıp Derneği** (World Medical Association) tarafından **1964’teki Helsinki Bildirgesi** (Helsinki Deklarasyonu) kabul edilmiştir. Deklarasyon, araştırma ile hekimlik mesleğinin gereklerinin nerede birleştiğini somut olarak belirtmektedir. Türkiye’de insanlar üzerinde yapılacak denemelerde, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, son İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Deklarasyonu’nun **son şekline** ve Tıbbi Deontoloji Nizamnamesine **tamamen uyulması şarttır**. Gönüllülere; çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar ve olası yan tesirleri ayrıntılı olarak sunulup “Bilgilendirilmiş Olur Belgesi” (Informed Consent) alınmalıdır. Etik kurul ve kurulların onayı alınmadan bu tür çalışmaların başlatılması suç teşkil eder.



<http://iyiklinikuygulamalar.omegacro.com>, Klinik Araştırmalarda Uyulması Gereken Kurullardan alınmıştır.

## ÜLKEMİZDEKİ İLAÇ KULLANIMI HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Türkiye ilaç pazarı **tedavi grupları açısından** incelendiğinde, **tutar ölççeğinde** son 8 yılda onkoloji ve kan ürünleri artma eğilimi göstermişlerdir. Onkoloji ilaçları bir önceki yıla göre pay kaybetmesine rağmen %11,7 pay ile 2017 yılında da pazarda değer bazında en çok satışa sahip olan tedavi grubu olmuştur.

Onkoloji	%11,7
Antibiyotikler	%8,3
Kardiyovasküler	%7,3
Kan Ürünleri	%7,1
Sinir sistemi ilaçları	%6,8
Antiromatizmal	%6,0

**Kutu bazında** incelediğimizde ise pazarda başı çeken tedavi grubu %11,3 ile antibiyotikler ve antiromatizmal ilaçlar olmuştur. Bu ilaçları %8,5 ile kardiyovasküler ilaçlar takip etmektedir.

Antibiyotikler	% 11,3
Antiromatizmal	% 11,3
Kardiyovasküler	% 8,5
Soğuk algınlığı, öksürük ilaçları	% 7,5
Analjezik	% 7,1
Sindirim Sistemi İlaçları	% 6,7

*Not: Metinde kullanılan şekiller 8 nolu kaynaktan yararlanılarak hazırlanmıştır.*

## KAYNAKLAR

1. Kayaalp S. Oğuz, Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji cilt 1,13. Baskı, Pelikan Yayıncılık, 2012.
2. Klinik Farmakoloji Mizahi Biçimde Basitleştirilmiş. 4. Baskı. James Olson, M.D., Ph. D. Çeviri Editörleri: Dr. Oğuz Mutlu, Dr. Özlem Özkan, Dr. Bekir Faruk Erden. Marmara Nobel Tıp Kitapevleri, 2018.
3. Klinik Farmakoloji. Cecil Textbook of Medicine'de (Lee Goldman, Dennis Ausiello) 24.baskı Cilt I (Ed.S.Ünal), "Faruk Erden, Güner Ulak", Güneş kitabevi, 2015.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri. Editör Prof. Dr. Ersin Yarış, 2012. <http://www.medixahbs.com/documan/tanivetedavirehberi-2012taslak.pdf>
5. Türkiye İlaç Kılavuzu-6, 2011- 12 Formüleri. Editör Prof. Dr. S.Oğuz Kayaalp. Pelikan Yayıncılık, 2011.
6. Türkiye İlaç Sektörü 2017 Raporu, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, 2018.
7. Reçete Yazma Rehberi. Pratik El Kitabı. "World Health Organisation on Action Programme on Essential Drugs 1994, Geneva'den Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü tarafından - 2000'de çevirisi yapılmıştır. [www.spgk.saglik.gov.tr](http://www.spgk.saglik.gov.tr)
8. İç Hastalıkları Cilt 2, 3. Baskı. Editörler: G. İliçin, K. Biberoglu, G. Süleymanlar, S. Ünal. içinde, Lütfe Eroğlu, Genel Farmakoloji. Güneş Tıp Kitabevi, 2012.

