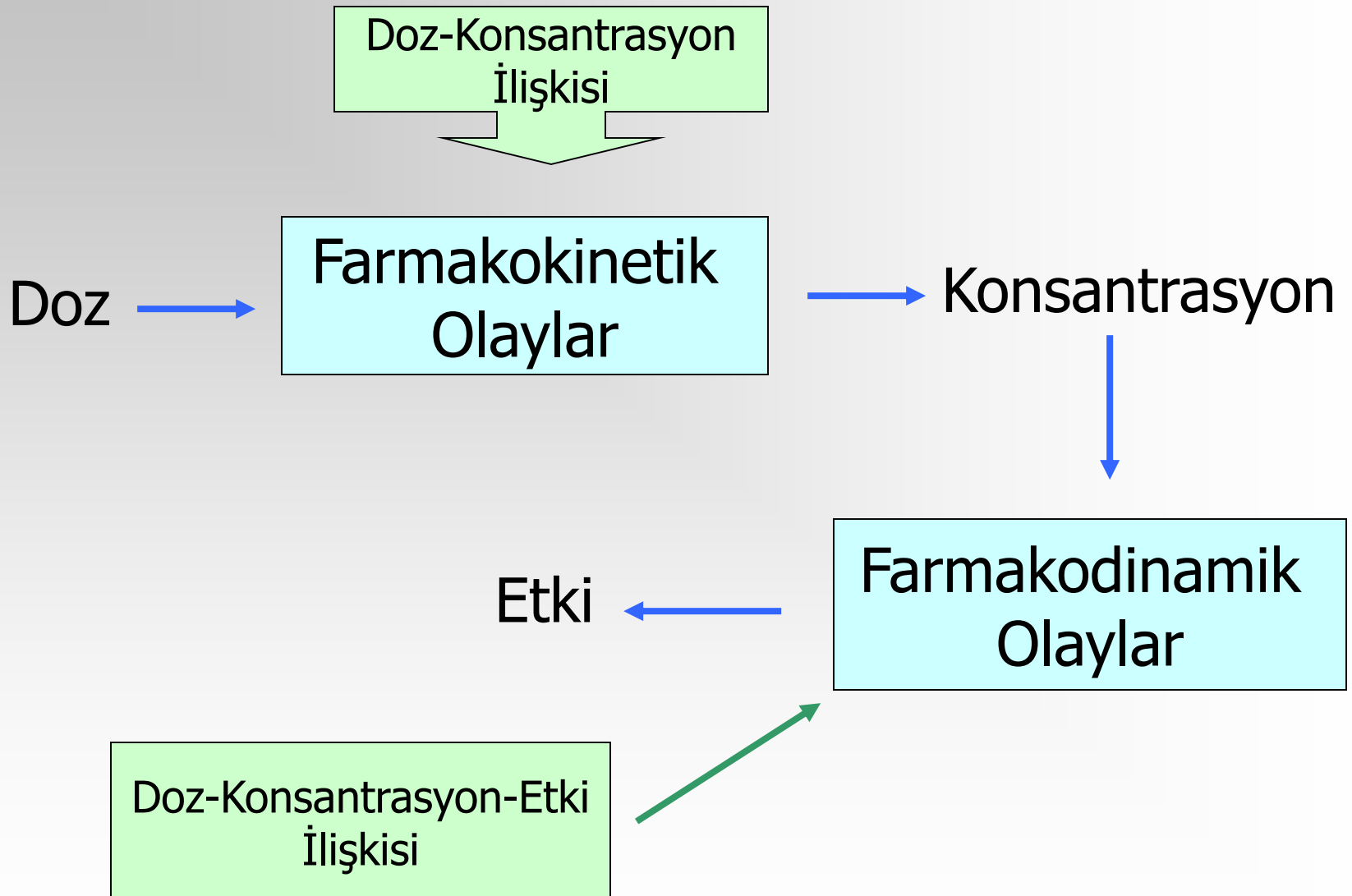
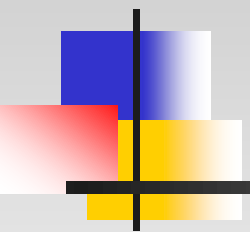


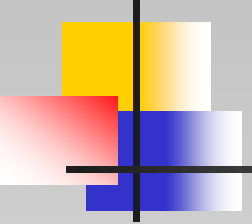
DOZ-KONSANTRASYON-ETKİ İLİŞKİSİ

**Dr. Öğr. Üyesi Narin ÖZTÜRK
2019**





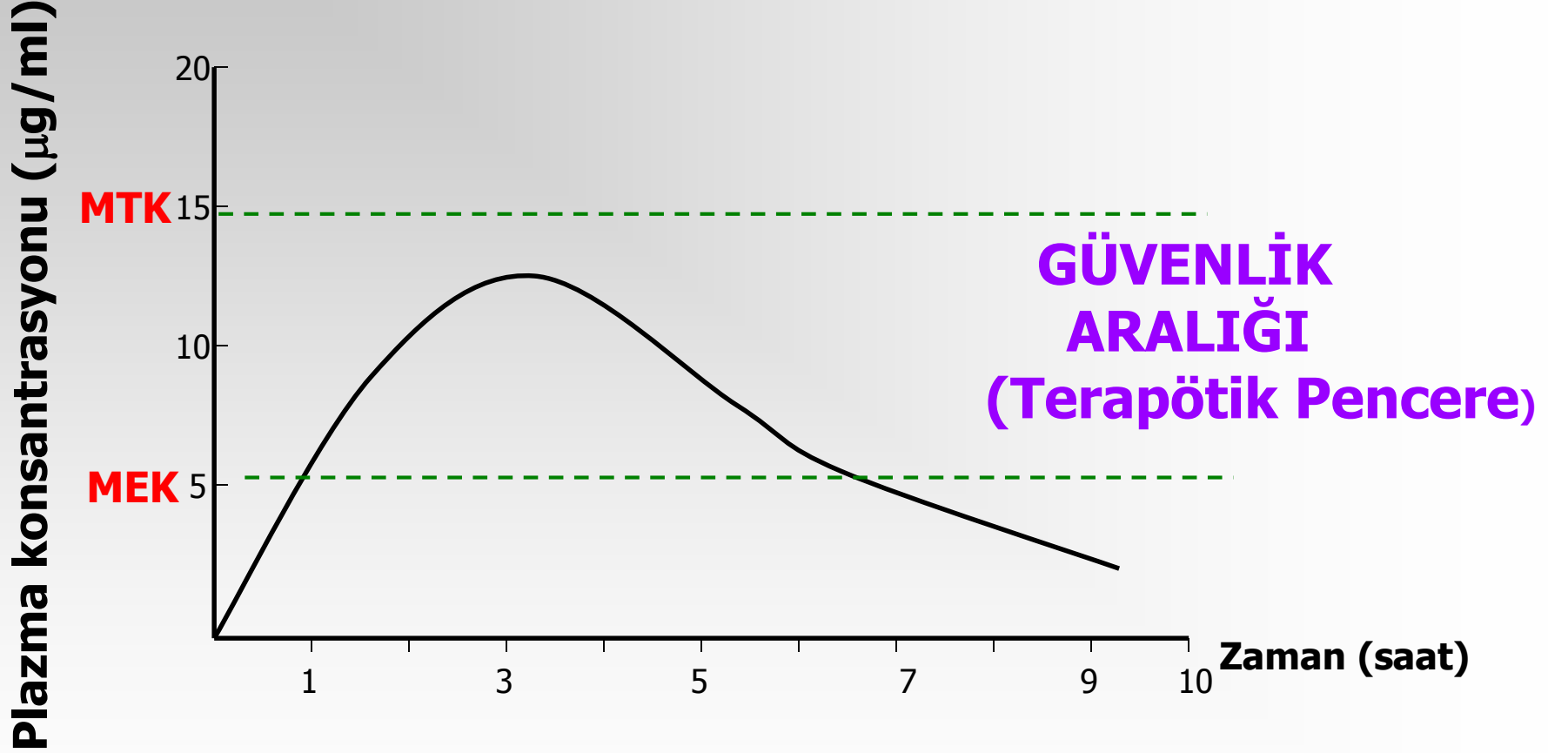
Doz – Konsantrasyon İlişkisi



Plazma Konsantrasyonu -Zaman Eğrisi

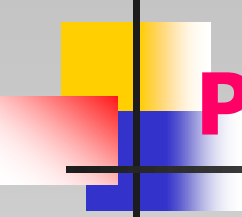
- İlaç verildikten sonra belirli aralarla kan numunesi alarak, ilacın belirli zamanlarda plazmadaki konsantrasyonu ölçülmek suretiyle oluşturulur.

Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi



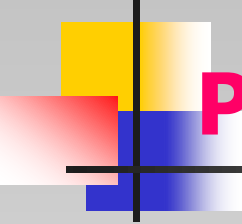
MEK: Minimum Etkin Konsantrasyon

MTK: Minimum Toksik Konsantrasyon



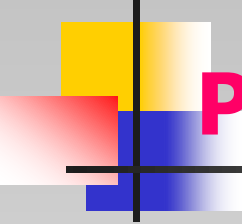
Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- İlaçların kan konsantrasyonu, uygulanan doza bağlı olarak artar.
- İlaçların etki oluşturabilmesi için etki yerinde belirli bir konsantrasyonda bulunması gerekir.
- Yani kanda belirli bir konsantrasyona ulaşmalıdır. Bu konsantrasyona **Minimum Etkin Konsantrasyon (MEK)** denir.



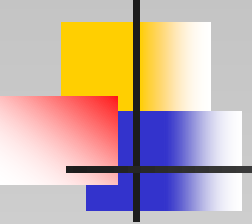
Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- Bir ilacın etkisi, belirli bir seviyeden sonra konsantrasyon ne kadar artarsa artsın değişmez.
- Bu seviyeye **Maksimum Etkin Konsantrasyon** adı verilir.
- Bu seviyenin altında ilacın etki şiddeti kan konsantrasyonuna bağlı olarak değişir.



Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- İlaçların toksik etki göstermeye başladığı bir konsantrasyon seviyesi vardır.
- Bu seviyeye **Minimum Toksik Konsantrasyon (MTK)** denir.

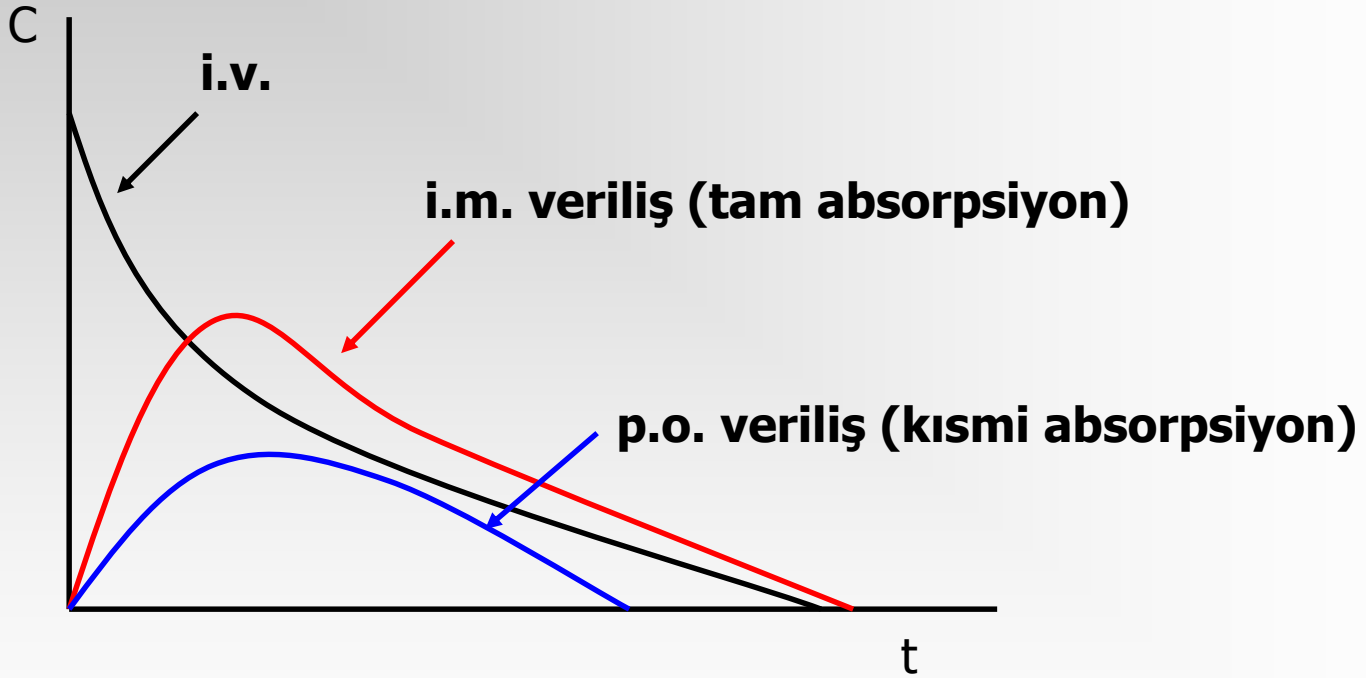


Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

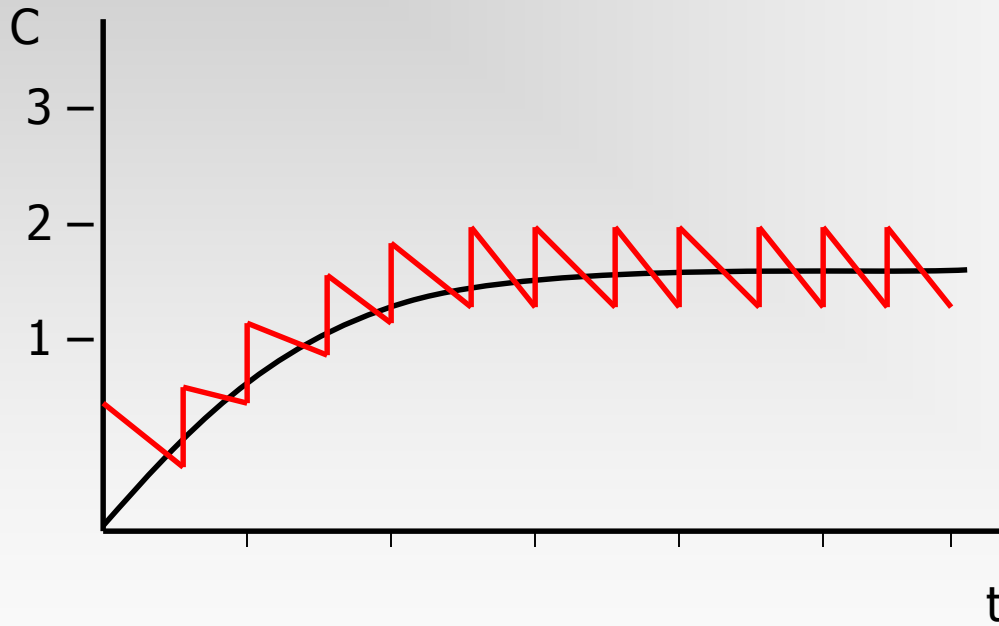
Kan konsantrasyon profilini gösteren eğrinin şeklini değiştiren durumlar:

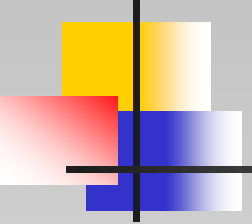
- İlacın uygulama yolu (p.o., i.v.)
- İlacın dozu
- Tek doz uygulama
- Tekrarlanan dozlarda uygulama

Çeşitli yollardan verilen bir ilacın biyoyararlanım oranına göre plazma-konsantrasyon profilinin değişimi



Tekrarlı Doz Uygulama





Önemli Farmakokinetik Parametreler

Tek Doz Uygulama

- C_{maks}
- t_{maks}
- EAA (AUC)
- $t_{1/2}$

Tekrarlanan Dozlarda Uygulama

- C_{ss} (kararlı durum konsantrasyonu)
- C_{ssmin}
- C_{ssmax}
- $t_{1/2}$

AUC: Area Under the Curve

Css: Steady State Concentration

Biyoyararlanım Değerlendirmesinde Kullanılan Parametreler

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)

AUC ve **C_{maks}**
biyoyararlanımın
derecesi ile ilişkilidir.

C_{maks}

Eğri altı alanı (**AUC**) ilacın sistemik dolaşıma geçen miktarını verir.

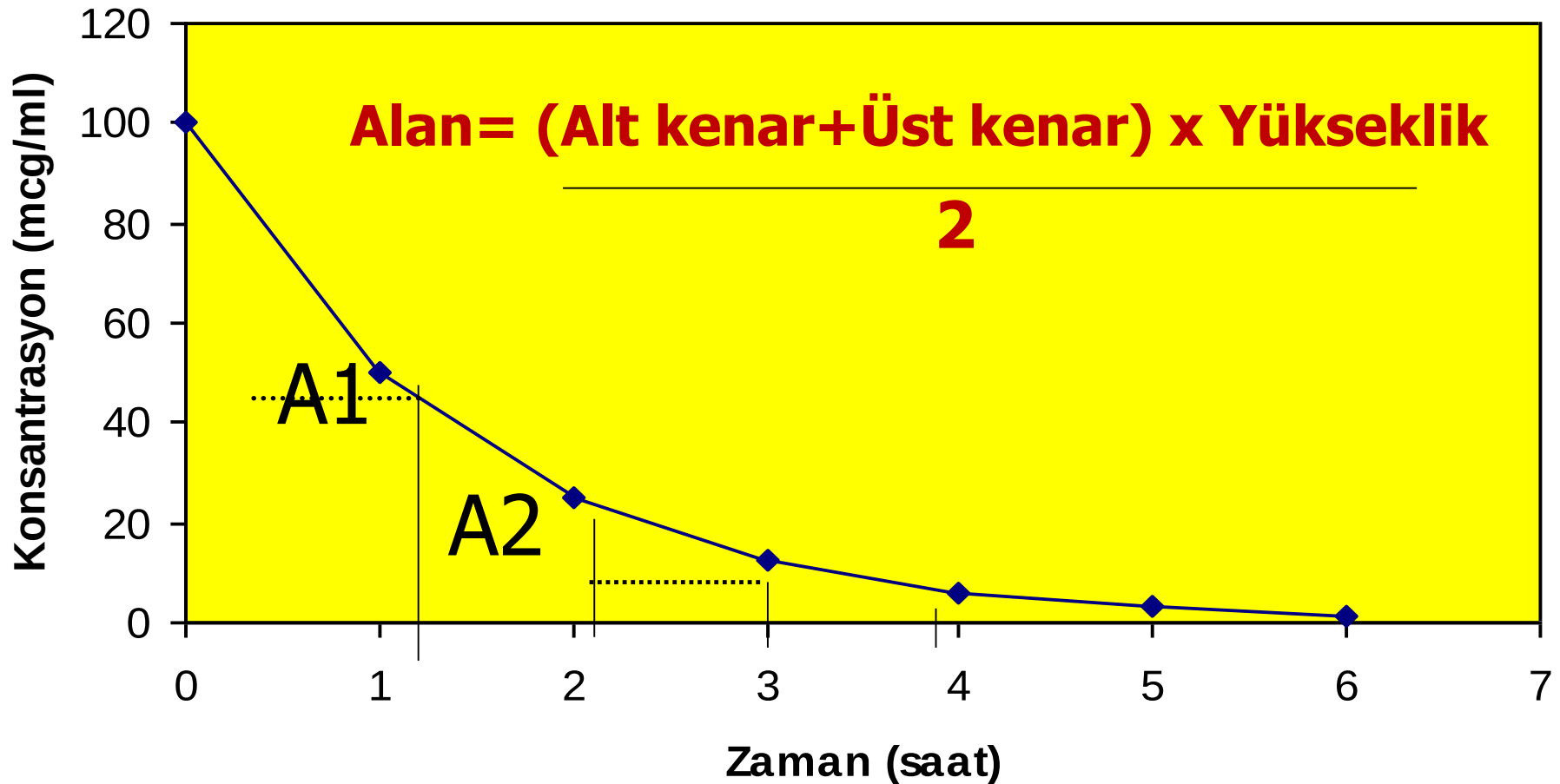
AUC _{0-∞}

t_{maks}

Zaman (saat)

t_{maks} biyoyararlanımın hızı ile ilişkilidir.

Yamuklar yöntemi ile AUC hesaplama

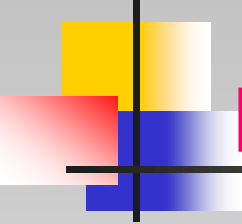


$$A1 = (100 + 50) / 2 * 1 = 75 \mu\text{g.saat/ml}$$

$$A2 = (50 + 25) / 2 * 1 = 37,5 \mu\text{g.saat/ml}$$

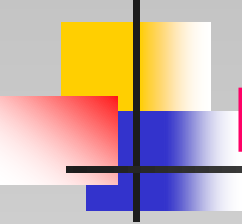
İlacın Tek Doz Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi





Oral veya kas içine ilaç verilğinde plazma konsantrasyon-zaman eğrisi

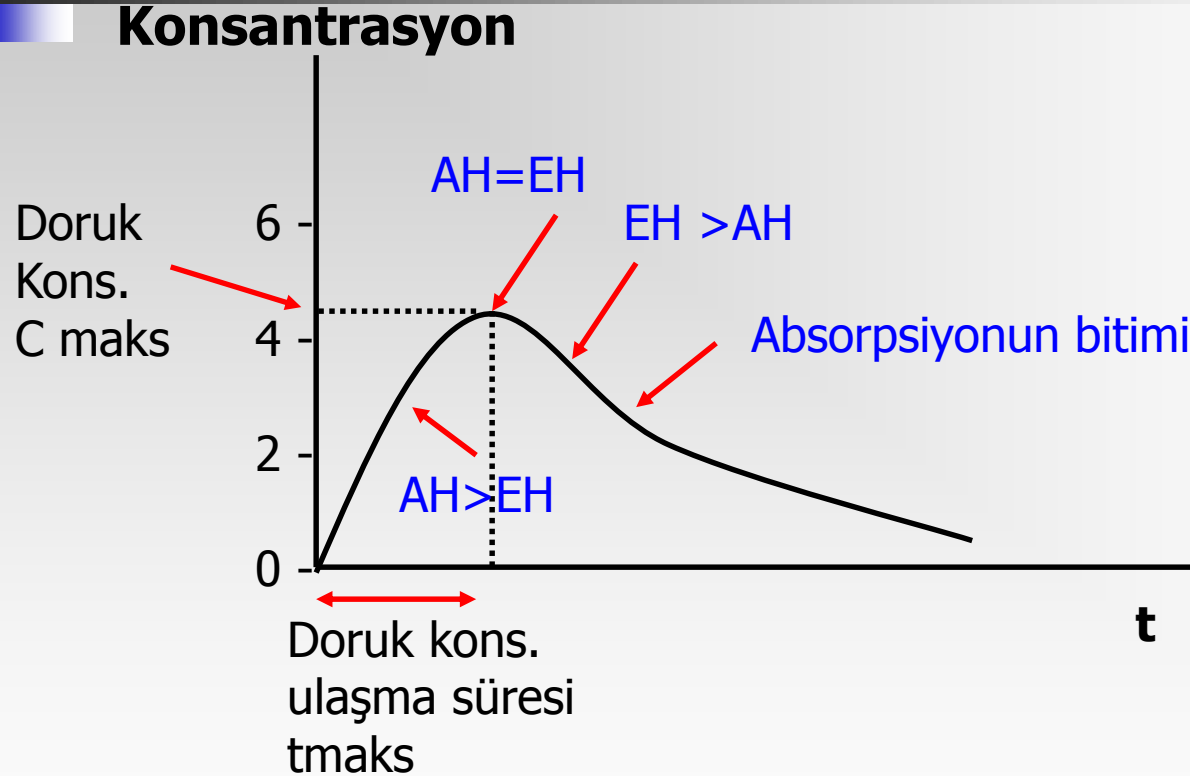
- İlaç ağız yoluyla uygulandığında veya doku içine enjekte edildiğinde, ilacın kan konsantrasyonu artmaya başlar.
- Konsantrasyon bir süre sonra zirveye ulaşır, daha sonra da azalmaya başlar.



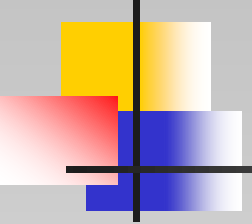
Oral veya kas içine ilaç verilğinde plazma konsantrasyon-zaman eğrisi

- İlacın absorpsiyon hızını etkileyen faktörlerden bir tanesi, ilacın uygulama yerindeki konsantrasyonudur.
- İlaç emildikçe bu konsantrasyon azalacağından, zamanla ilacın emilim hızı azalmaktadır.
- Diğer yandan ilacın kan konsantrasyonu ne kadar artarsa eliminasyon o kadar hızlı olur.
- Çünkü ilaçlar esas eliminasyon organları olan karaciğer ve böbreklerden sabit bir hız ile değil, sabit bir oran ile elimine edilirler.
- Bu absorpsiyon ve eliminasyon hızlarındaki değişikliklerden dolayı ilacın konsantrasyonunun zamana göre seyri üssel bir artma ile üssel bir azalmanın cebirsel toplamı olarak gerçekleşir.

Oral veya kas içine ilaç verilğinde plazma konsantrasyon-zaman eğrisinde absorpsiyon (AH) ve eliminasyon (EH) hızlarının karşılaştırılması

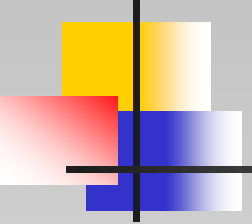


İlacın uygulama yerinden absorpsiyonu ve vücuttan eliminasyonu genellikle basit difüzyonla, yani 1. derece kinetiğine göre üssel bir şekilde olur.



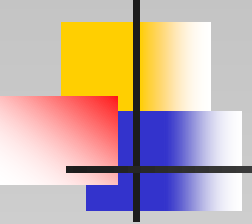
Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- Konsantrasyon artarken ilacın absorpsiyon hızı eliminasyon hızından daha fazladır.
- Zirvede bu iki olayın hızı bir süre eşit olur.
- Daha sonra eliminasyon absorpsiyondan daha hızlı hale gelir ve ilacın kan konsantrasyonu azalmaya başlar.



Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

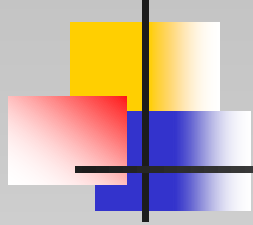
- İlacın absorpsiyon hız sabiti, eliminasyon hız sabitinden ne kadar büyükse ilaç konsantrasyonu o kadar hızlı artar, zirveye o kadar çabuk ulaşılır ve zirve değeri daha yüksek olur.
- Absorpsiyon hız sabiti eliminasyon hız sabitinden küçükse, konsantrasyon zaman eğrisi yatıklaşır ve zirve konsantrasyon daha az olur.



Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- Absorpsiyon hızının artması, **C_{max} 'ı** artırır. **T_{max} 'a daha hızlı ulaşılır.**
- Bu yüzden bir ilacın intramüsküler yoldan verilmesinde, oral yoldan verilmesine göre absorpsiyon daha hızlı olacağından, **daha yüksek ve daha çabuk oluşan** bir zirve konsantrasyonu oluşur.
- İlacın aynı yoldan daha yüksek bir dozda verilmesi daha yüksek bir konsantrasyona neden olur ancak **t_{max}** çok fazla değişmez.

İlacın oral veya damar dışı yoldan tek doz uygulanması sonucu oluşan plazma konsantrasyonu



- İlacın oral ya da damar dışı diğer yollardan (kas içi veya cilt altı gibi) tek doz halinde verildiğinde plazma ilaç konsantrasyonunun (C_p^t) zamana göre seyri, aşağıdaki denkleme uyar.

$$C = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d(k_a - k_e)} \cdot (e^{-k_e \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$$t_{\max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_e}\right)}{(k_a - k_e)}$$

F: Biyoyararlanım oranı

D: Doz

k_a : Absorpsiyon hız sabiti

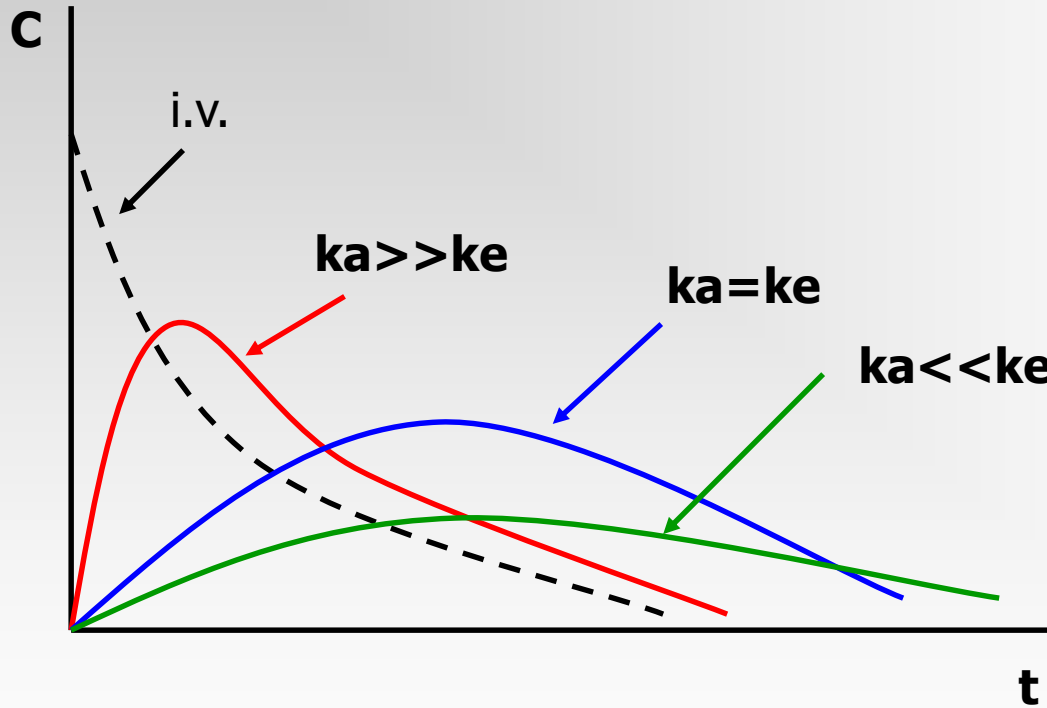
k_e : Eliminasyon hız sabiti

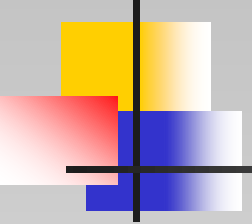
V_d : Sanal dağılım hacmi

t: Zaman

- k_e** 'nin değişmeden kalıp absorpsiyon hızının artması ile **$t_{\max}$** kısalır.
- k_a** 'nın sabit kalması koşuluyla **k_e** 'nin artması doruk süresini uzatırken, doruğun yüksekliğini de azaltır.

Absorpsiyon hız sabitesi ve eliminasyon hız sabitesi arasındaki ilişkiye göre ilaçların oral veya doku içine verilğinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrilerinin karşılaştırılması

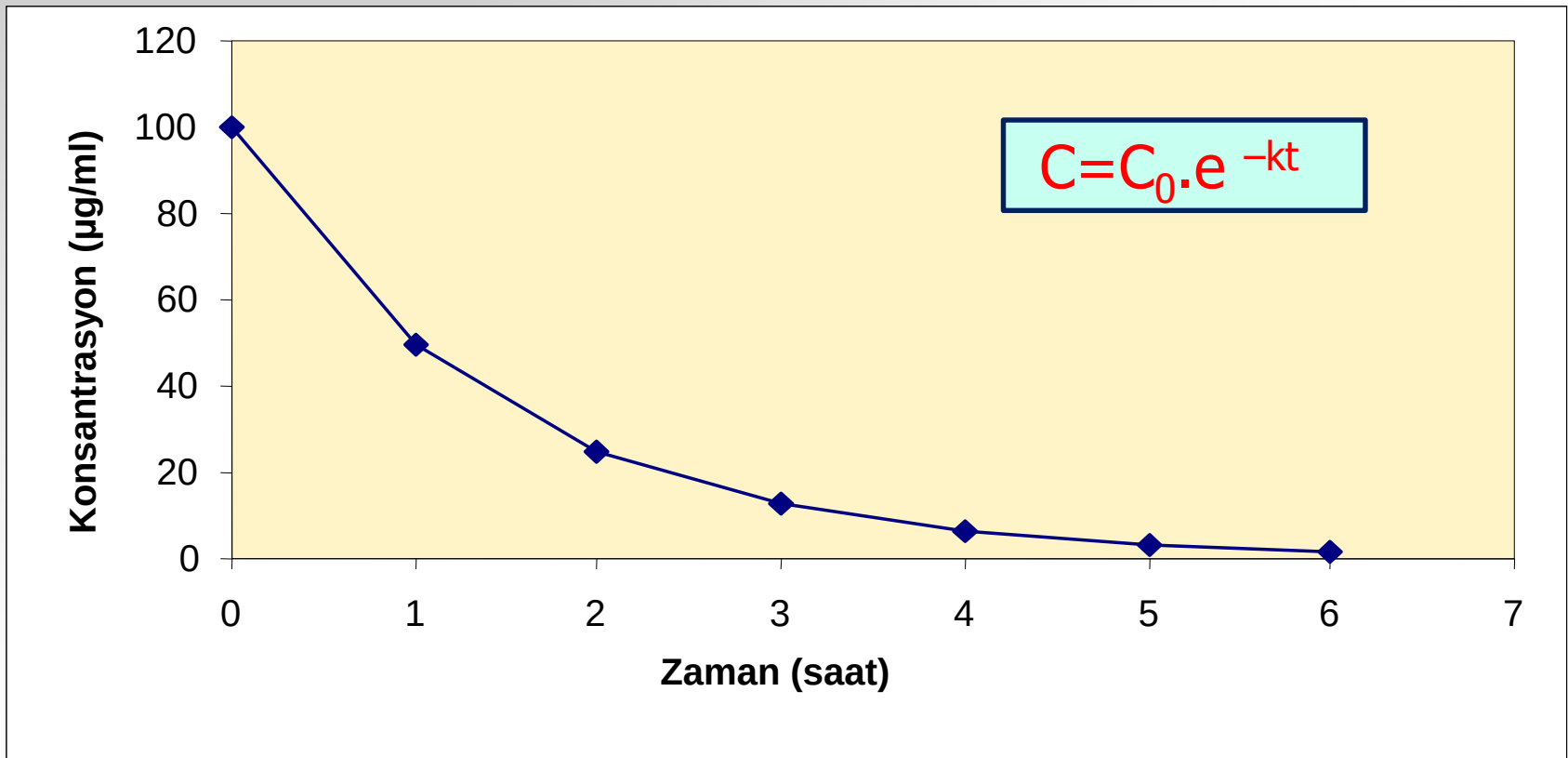




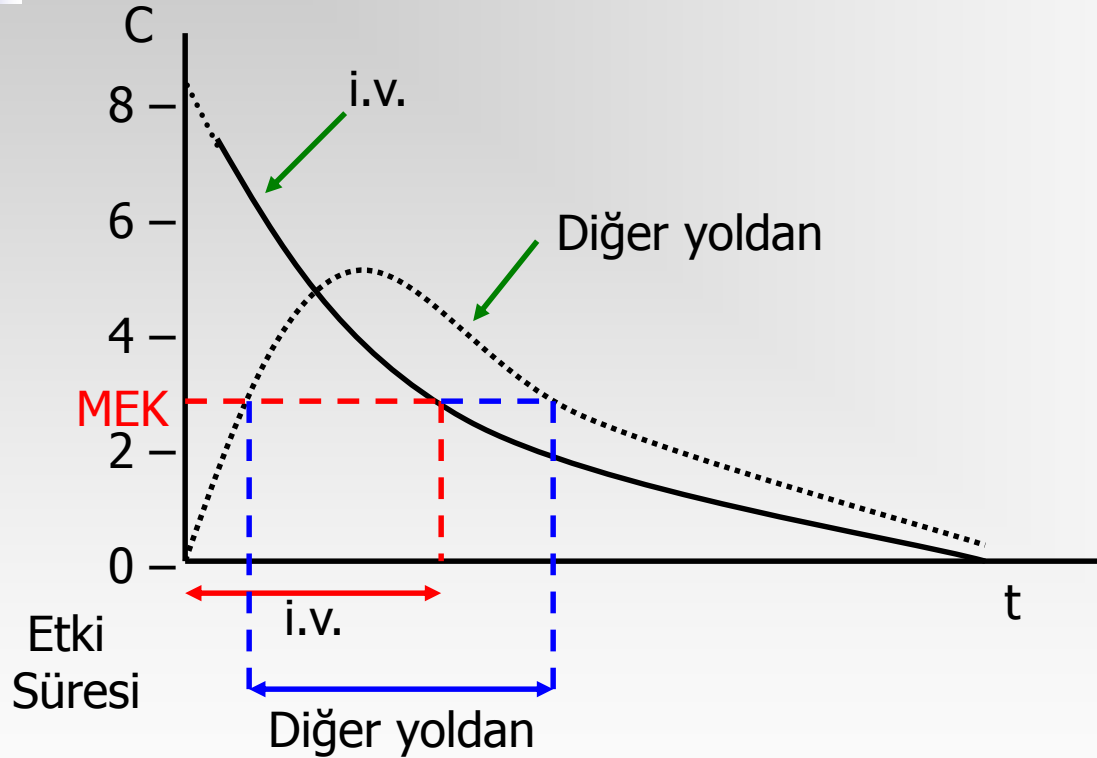
i.v. yoldan ilaç verilğinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi

- Bir ilaç **tek doz halinde intravenöz uygulanırsa**, başlangıçta kan konsantrasyonu en yüksek seviyededir, sonra **üssel (eksponansiyel) olarak** azalır.
- Yani konsantrasyonun azalma hızı zamanla azalır.
- **Başlangıçtaki hızlı düşüşün nedeni ağırlıklı olarak ilacın vücuda dağılımıdır.**
- Daha sonra metabolizma ve eliminasyon olayları konsantrasyon azalmasına daha fazla katkıda bulunur.

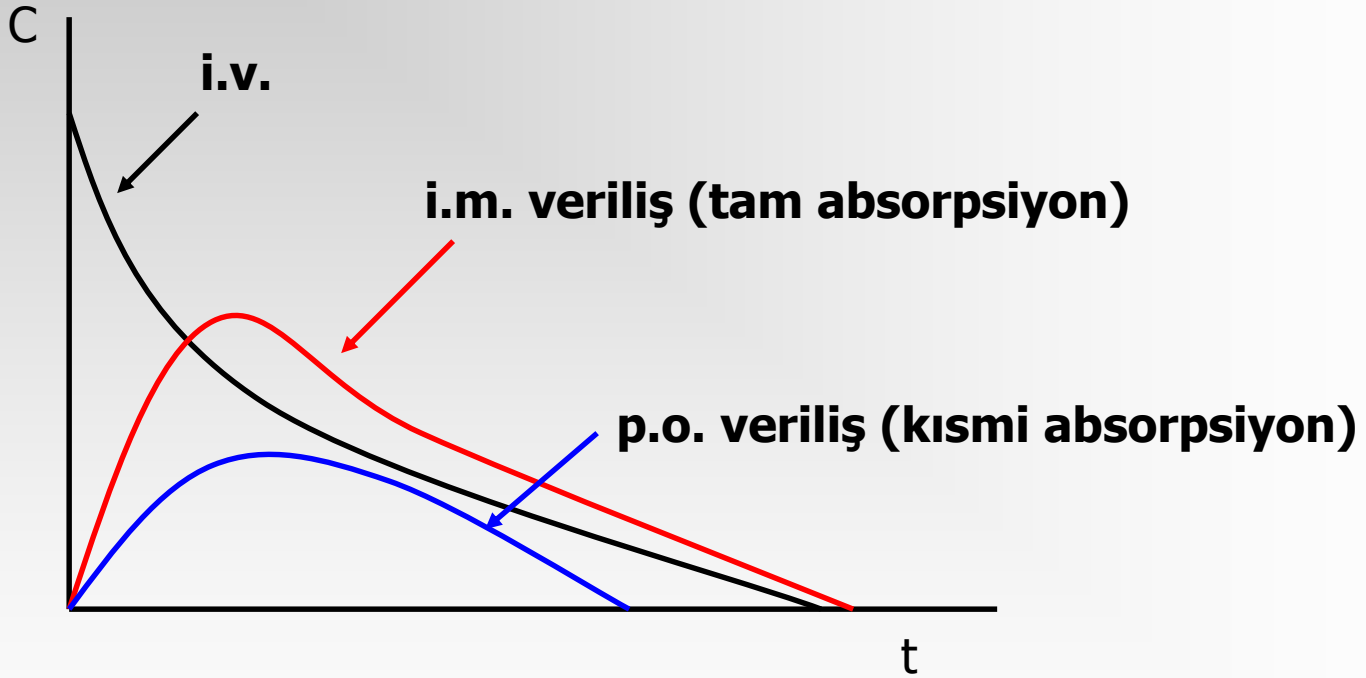
Konsantrasyonun değişim hızı dc/dt



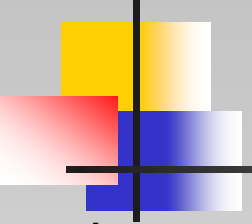
i.v. yoldan ve oral yoldan ilaç verilisinde plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinden etki süresinin bulunması



Çeşitli yollardan verilen bir ilacın biyoyararlanım oranına göre plazma-konsantrasyon profilinin değişimi

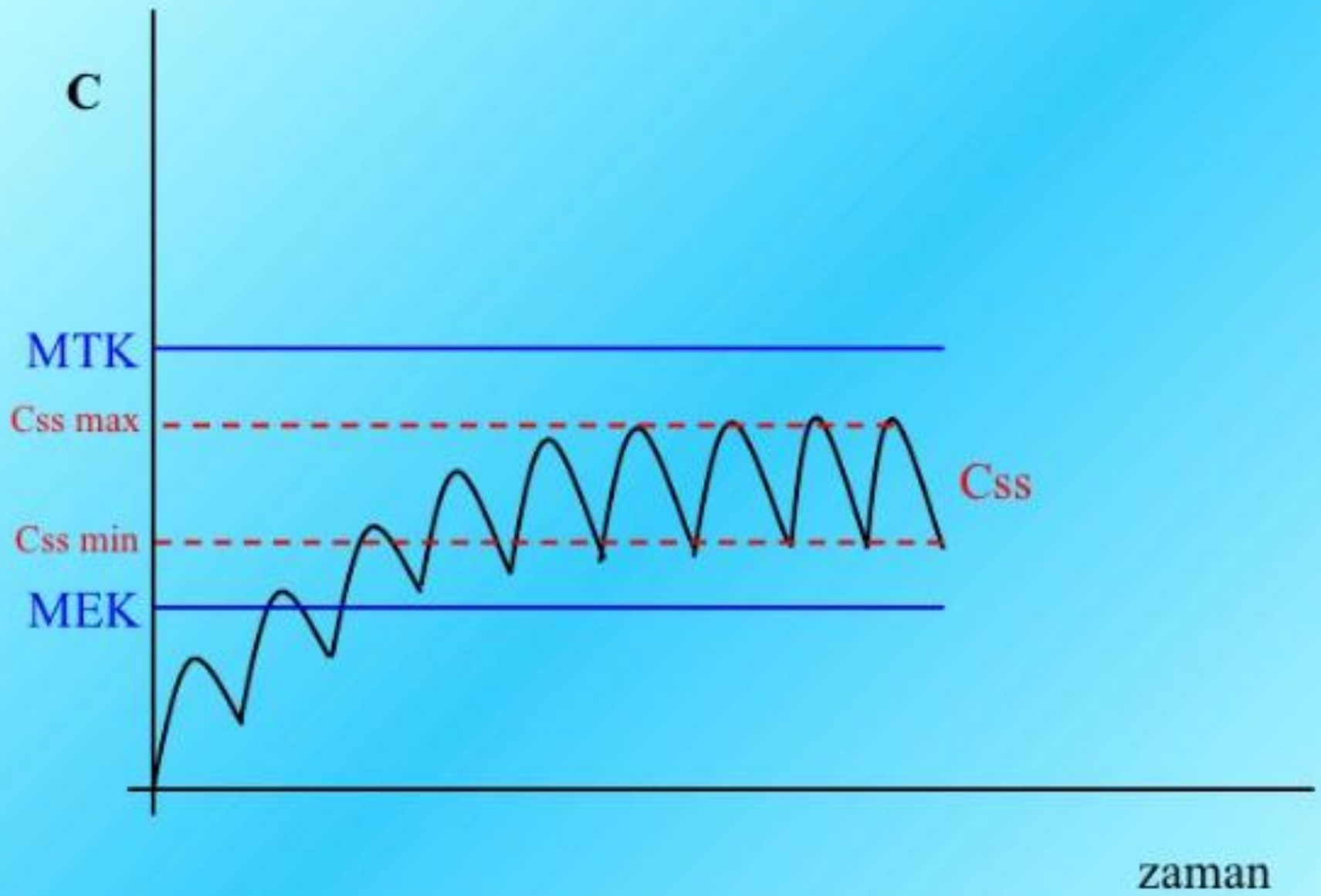


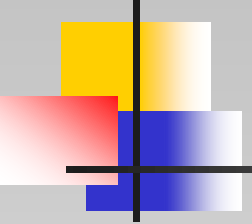
**Sabit Aralarla Yinelenen
(Multiple) Dozların
Verilmesi Durumunda
Plazma Konsantrasyonu-Zaman
Eğrisi**



Plazma Konsantrasyonu-Zaman Eğrisi

- İlaçlar çoğu durumda belirli zaman aralıklarında yinelenerek uygulanırlar.
- Bu durumlarda ilaç ilk dozuyla ya da ilk birkaç dozuyla etkin konsantrasyonuna ulaşamaz.
- **Yinelenen uygulamada, sonraki dozlar, kendinden önceki dozun oluşturduğu konsantrasyon bu dozun başlangıcındaki konsantrasyon değerine inmeden uygulanır. Bu yüzden ilaç konsantrasyonu giderek yükselir.**
- Fakat bu artış sabit bir şekilde ve sürekli olarak devam etmez. Çünkü ilacın konsantrasyonu arttıkça eliminasyon hızı da artar.
- Sonunda öyle bir seviyeye ulaşılır ki ilacın vücuda giren dozu elimine edilen miktarına eşit olur. Bu seviyeye **kararlı durum konsantrasyonu (Css)** adı verilir.



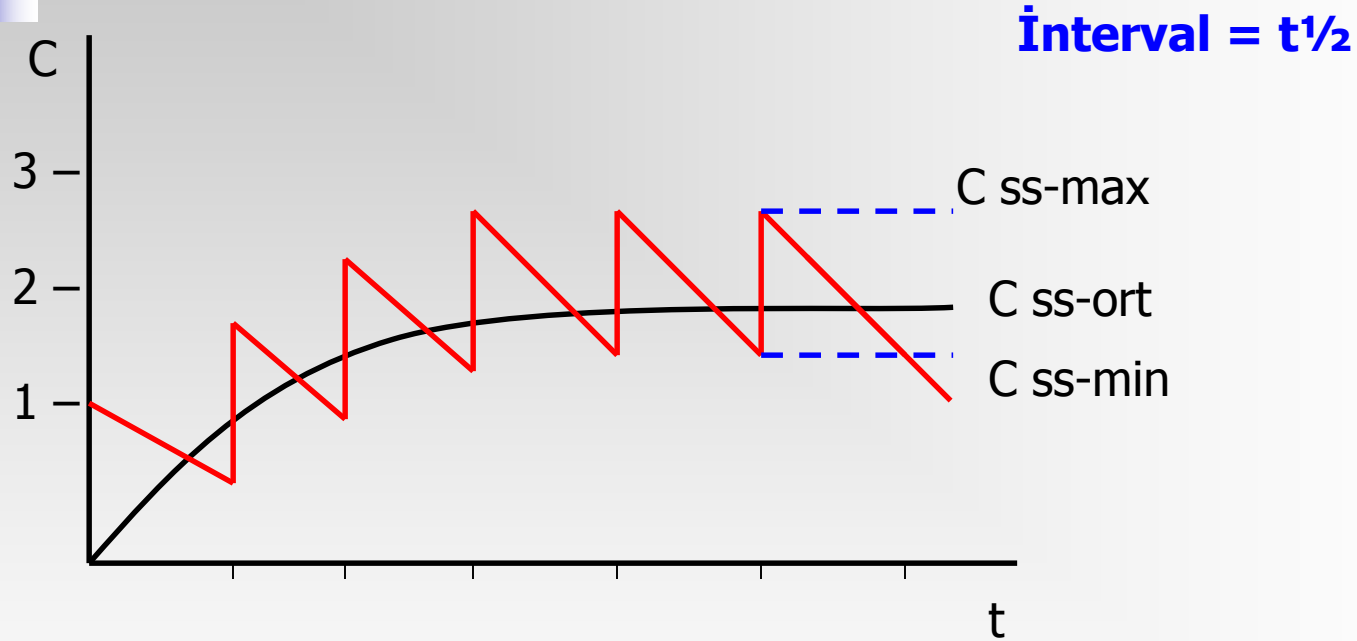


Kararlı Durumdaki (Plato) Konsantrasyon

Kararlı durumda plazmadaki ilaç konsantrasyonu:

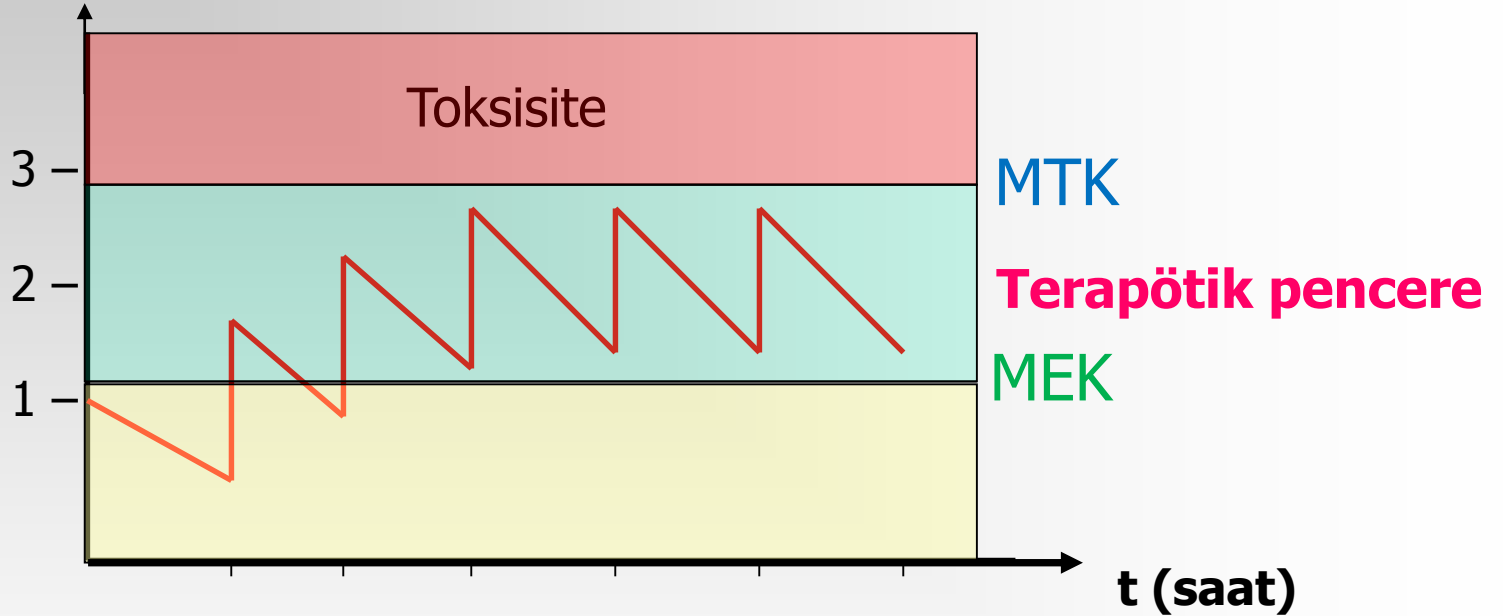
- Sabit bir seyir izlemez.
- Sabit bir ortalama kararlı durum konsantrasyonu etrafında düzenli bir **fluktuasyon** (dalgalanma) gösterir.
- İki doz arasındaki t intervali içinde vücuda giren ilaç miktarı ile vücuttan çıkan ilaç miktarı aşağı yukarı birbirine eşittir.

**Yinelenen ilaç verilisinde doz intervali ile ilacın eliminasyon
yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasındaki orana göre
konsantrasyon profilinin flüktüasyonu**

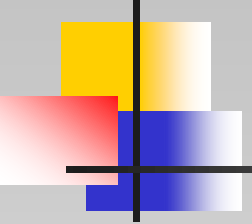


Kararlı durum konsantrasyonu minimum bir değer ile maksimum bir değer arasında dalgalanmalar gösterir. Bu değerlere sırasıyla **çukur ($C_{ss min}$)** ve **zirve ($C_{ss max}$)** konsantrasyon denir.

Yinelenen Dozda Uygulama

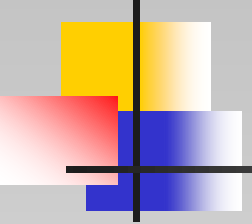


- İlaçların **MEK** ve **MTK** seviyeleri arasındaki aralığa terapötik pencere denir.
- Tedavide amaç $C_{ss,min}$ ve $C_{ss,max}$ 'ın terapötik aralık içinde tutulmasıdır.
 - İlaç dozu
 - Dozaj aralığı seçimi



Terapötik İndeks

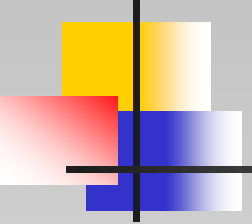
- **Toksik/terapötik ilaç konsantrasyonları arasındaki orandır.**
- Terapötik indeksi küçük (dar) ise fluktuasyonların büyüklüğü tehlike yaratır.
- Böyle durumlarda **Terapötik İlaç İzlemi (Therapeutic Drug Monitoring)** yapılabilir.
- **Numune (kan, idrar vs.), yinelenen dozlar verilmeden hemen önce alınır (Cssmin, çukur konsantrasyon).**



Önemli Parametreler

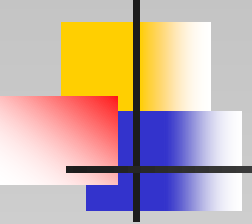
Tekrarlanan Dozlarda Uygulama

- Doz (D)
- Eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$)
- Dozaj aralığı (intervali) (τ)



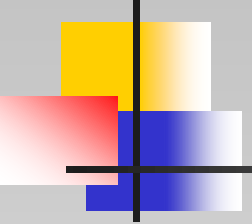
Kararlı Durumdaki (Plato) Konsantrasyon

- Kararlı duruma ulaşmak için geçen süre sadece eliminasyon yarılanma ömrüne bağlıdır.
- Doza ya da doz intervaline bağlı değildir.
- Kararlı durumdaki konsantrasyona erişme hızı $t_{1/2}$ 'nin 5 katına eşit sürede gerçekleşir.



Kararlı Durumdaki (Plato) Konsantrasyonuna Erişme Hızı

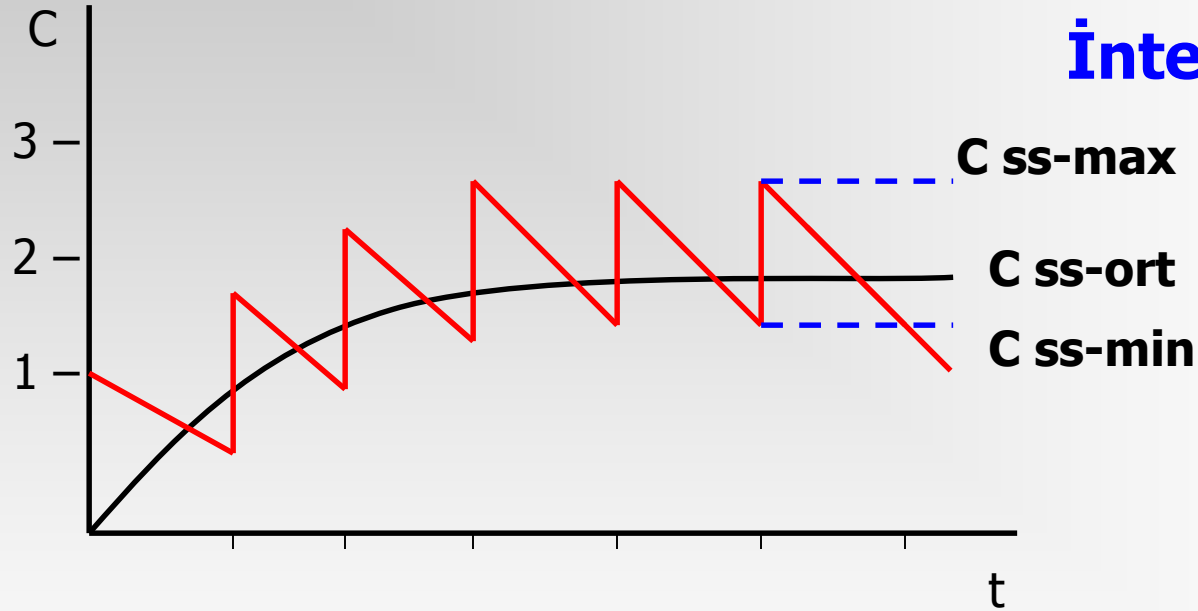
- Eliminasyon hız sabitine, dolayısıyla yarılanma ömrüne bağlıdır:
- İlaç uygulamasının başlangıcından;
 - 1 $t_{1/2}$ sonunda plazma ilaç konsantrasyonu platonun %50'sine,
 - 2 $t_{1/2}$ sonrasında da %75'ine ulaşır.
 - 5 $t_{1/2}$ sonunda ise platonun yaklaşık %97'sine ulaşır.
- Bu yüzden yaklaşık 5 yarılanma ömrü sonunda ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaştığı kabul edilir.

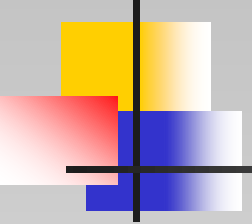


Kararlı Durumdaki (Plato) Konsantrasyon

- Bu süre içerisinde ilaç konsantrasyonu **MEK değerini** geçtiğinde ilaç etkisi başlar.
- Benzer şekilde ilaç uygulaması durdurulduğunda, yaklaşık **5 yarılanma ömrü sonunda** ilacın tama yakını elimine edilmiş olur.
- İlaç konsantrasyonu azalırken MEK değerinin altına inildiğinde de etki sona ermiş olur.

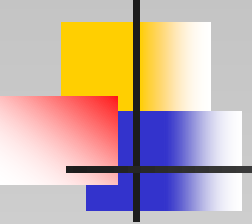
**Yinelenen ilaç verilğinde doz intervali ile ilacın eliminasyon
yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasındaki orana göre
konsantrasyon profilinin flüktüasyonu**





Sabit Aralarla Yinelenen Dozların Uygulanması

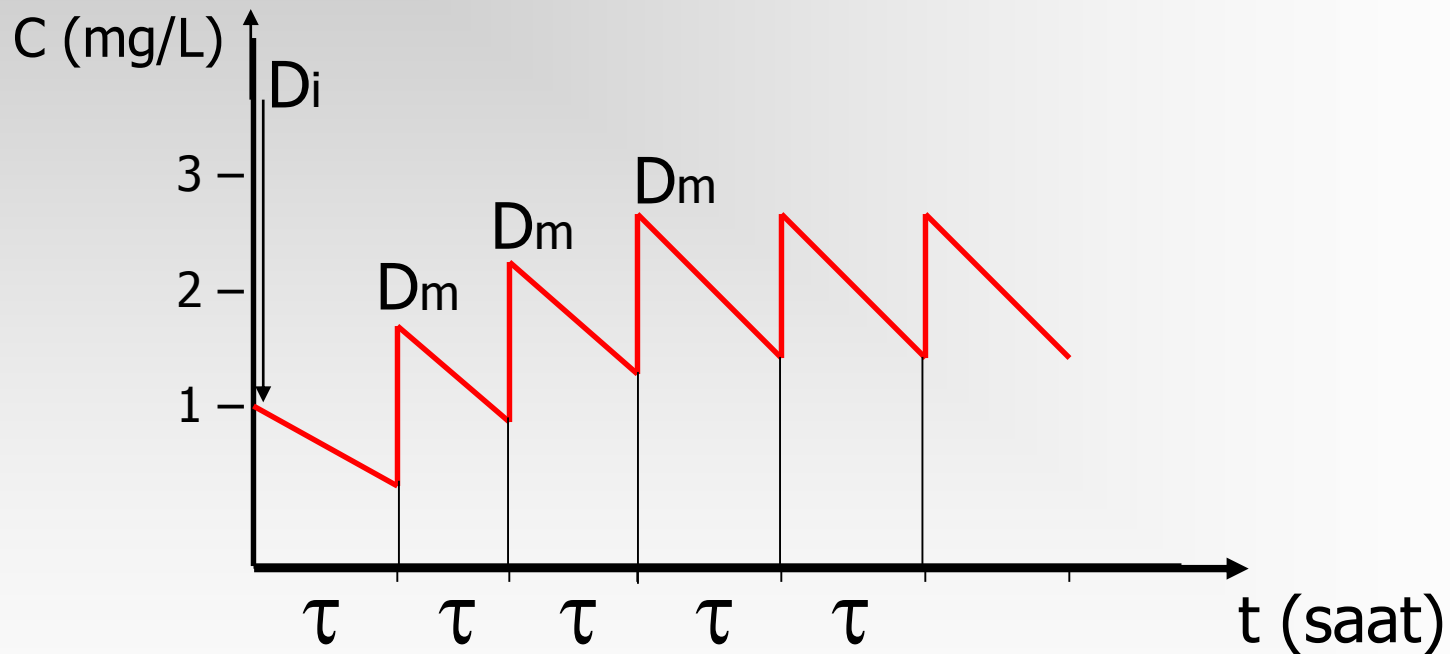
- Kararlı durumdaki (plato) konsantrasyon
- Yükleme dozu
- İdame dozu



Sabit Aralarla Yinelenen Dozların Uygulanması

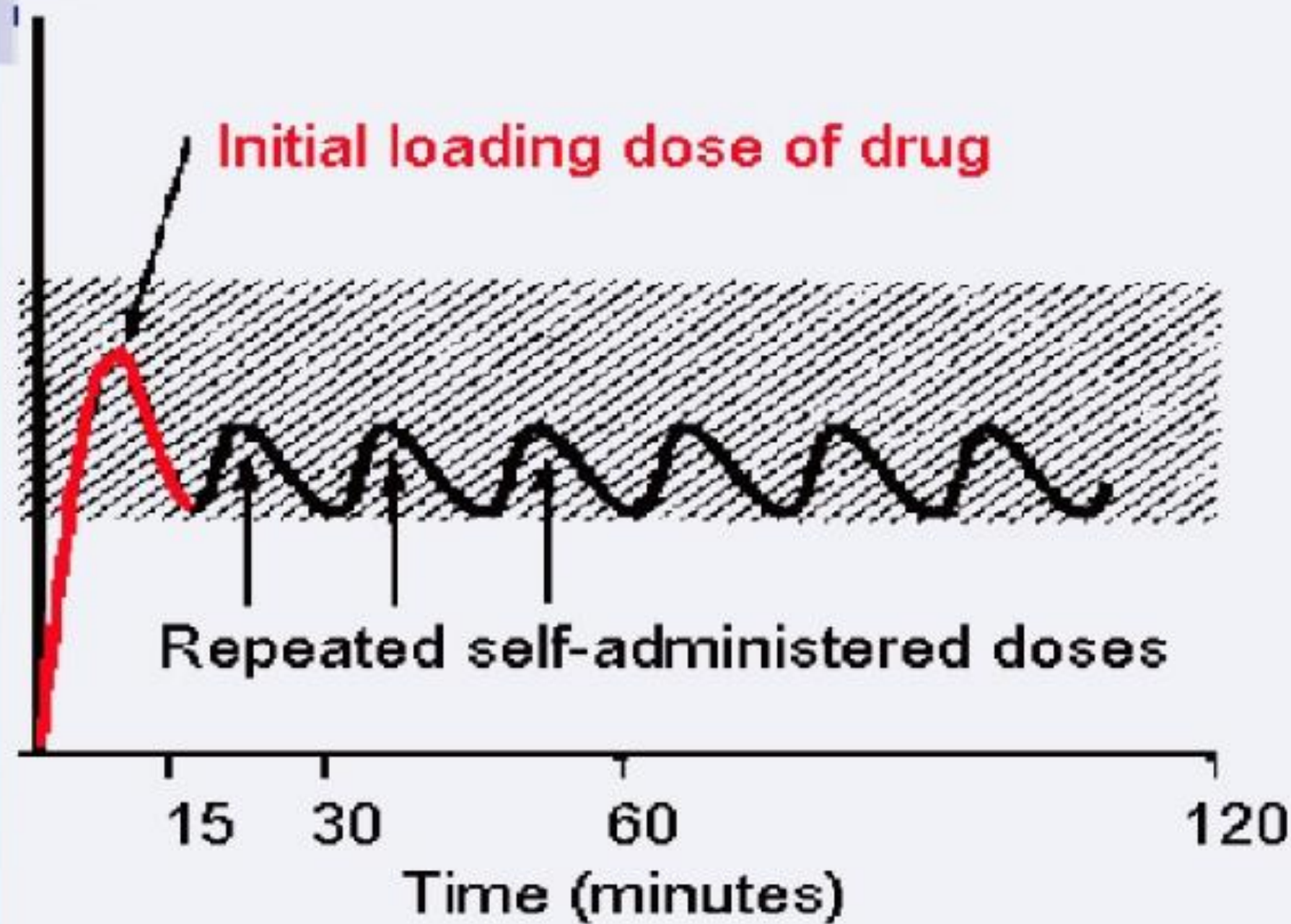
- Eliminasyon yarılanma ömrü uzun olan ilaçlarla kararlı duruma ulaşması uzun zaman alır.
- İlaç etkisinin hemen başlaması istenen durumlarda ilaç başlangıçta yüksek bir dozda verilerek istenen kan konsantrasyonuna ulaşılır.
- Başlangıçta verilen yüksek ilaç dozuna **yükleme dozu** adı verilir.
- Daha sonra her bir doz intervali sırasında elimine edilen ilaç miktarına eşit bir dozda **(idame dozu)** ilaç uygulamaya devam edilerek tedavi sürdürülür.

Yinelenen Dozda Uygulama



D_i veya D_L : Başlangıç dozu (initial dose)

D_m : Devam dozu (maintenance dose)



Yükleme Dozu

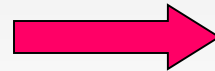
Eliminasyon $t_{1/2}$ 'si uzun olan ilaçların yinelenerek verilmesi halinde, plazma plato konst. ulaşma süresi uzun olabilir.

Hastanın klinik durumu derhal plato düzeyine çıkılmasını ve etkinin hemen başlamasını gerektirebilir.

Bu durumlarda;

Yükleme Dozu

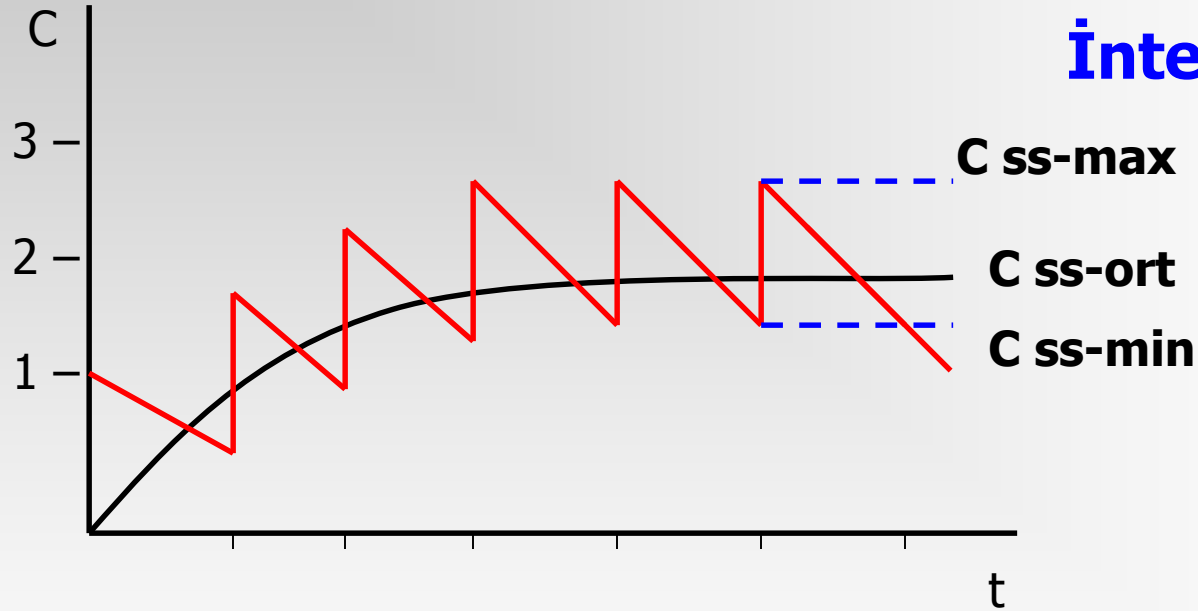
Başlangıçta verilen yüksek ilaç dozuna **yükleme dozu** adı verilir.

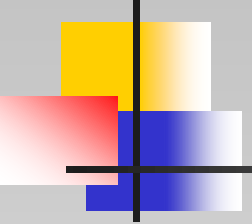


İdame Dozu

Doz intervali esnasında elimine edileni karşılayacak kadar

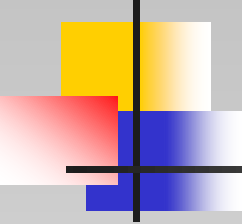
**Yinelenen ilaç verilğinde doz intervali ile ilacın eliminasyon
yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) arasındaki orana göre
konsantrasyon profilinin flüktüasyonu**



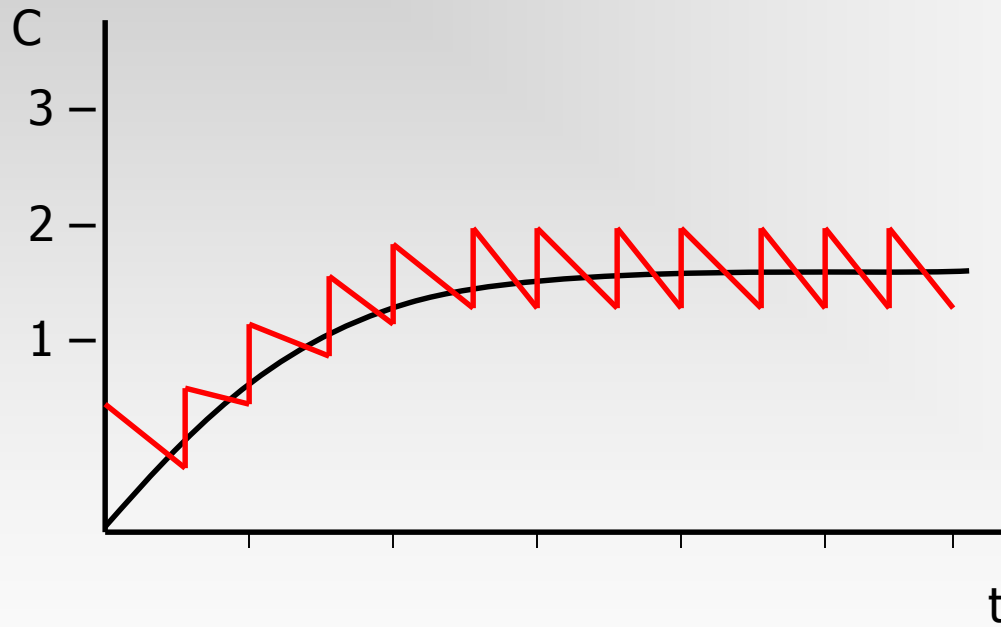


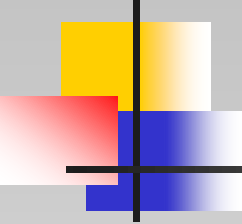
Kararlı Durumdaki (Plato) Konsantrasyon

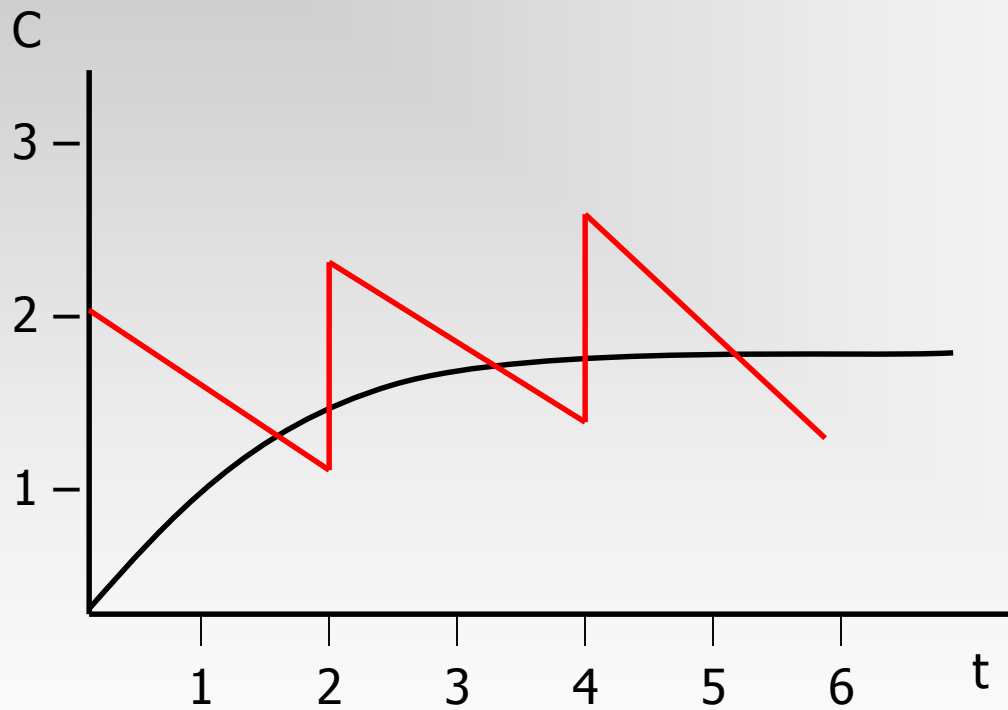
- Kararlı durum konsantrasyonunda görülen dalgalanmaların genliği, **ilacın dozuna** ve **doz intervali ile ilacın eliminasyon yarılanma ömrü** arasındaki orana göre değişir.
- Doz intervali, eliminasyon yarılanma ömrüne göre büyük olursa dalgalanmaların genliği artar.
- Doz intervali eliminasyon yarılanma ömründen küçük olursa dalgalanmalar genellikle büyük olmaz.

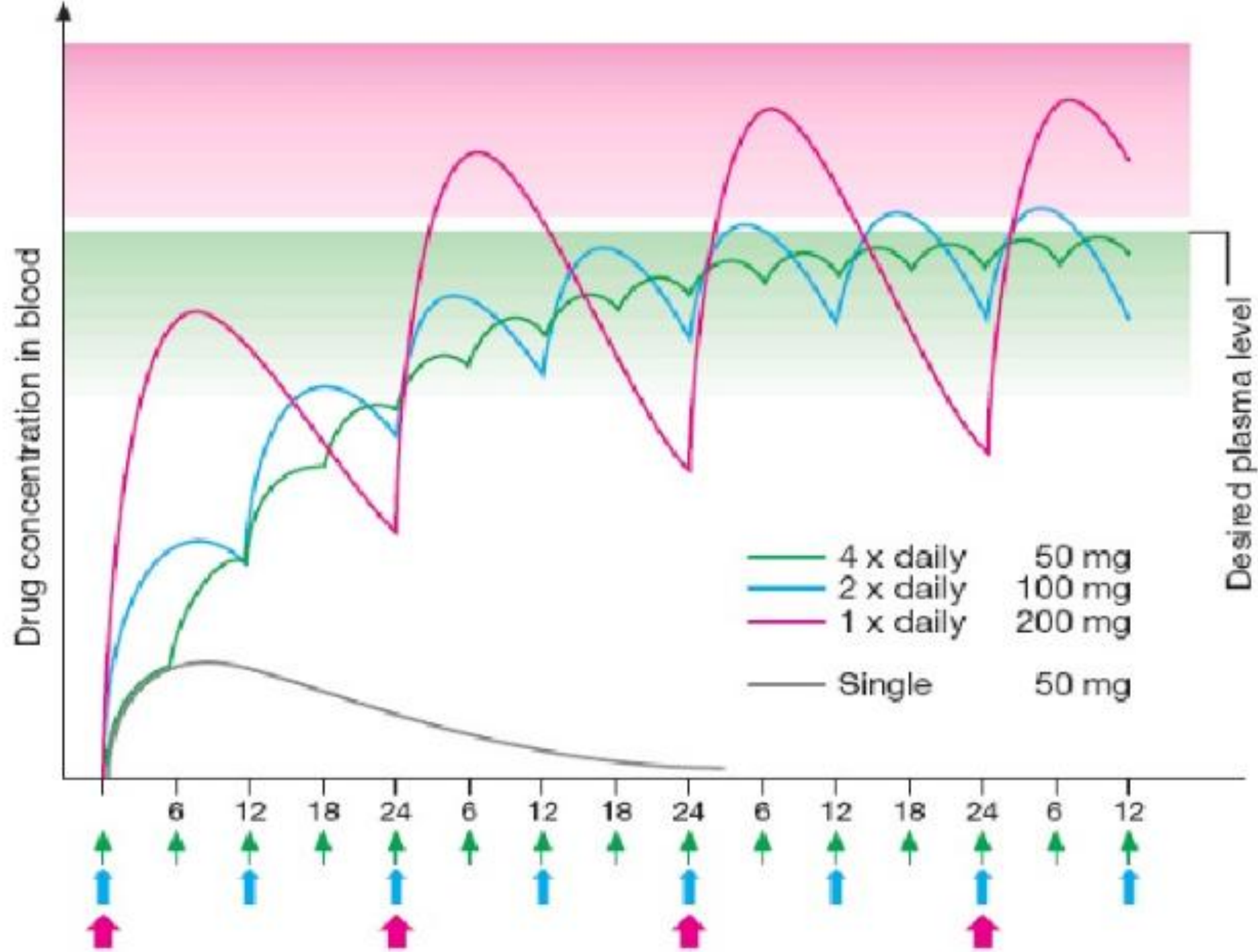


Interval = $t_{1/2} / 2$




$$\text{Interval} = 2 \times t_{1/2}$$





Serum concentration (mcg/mL)

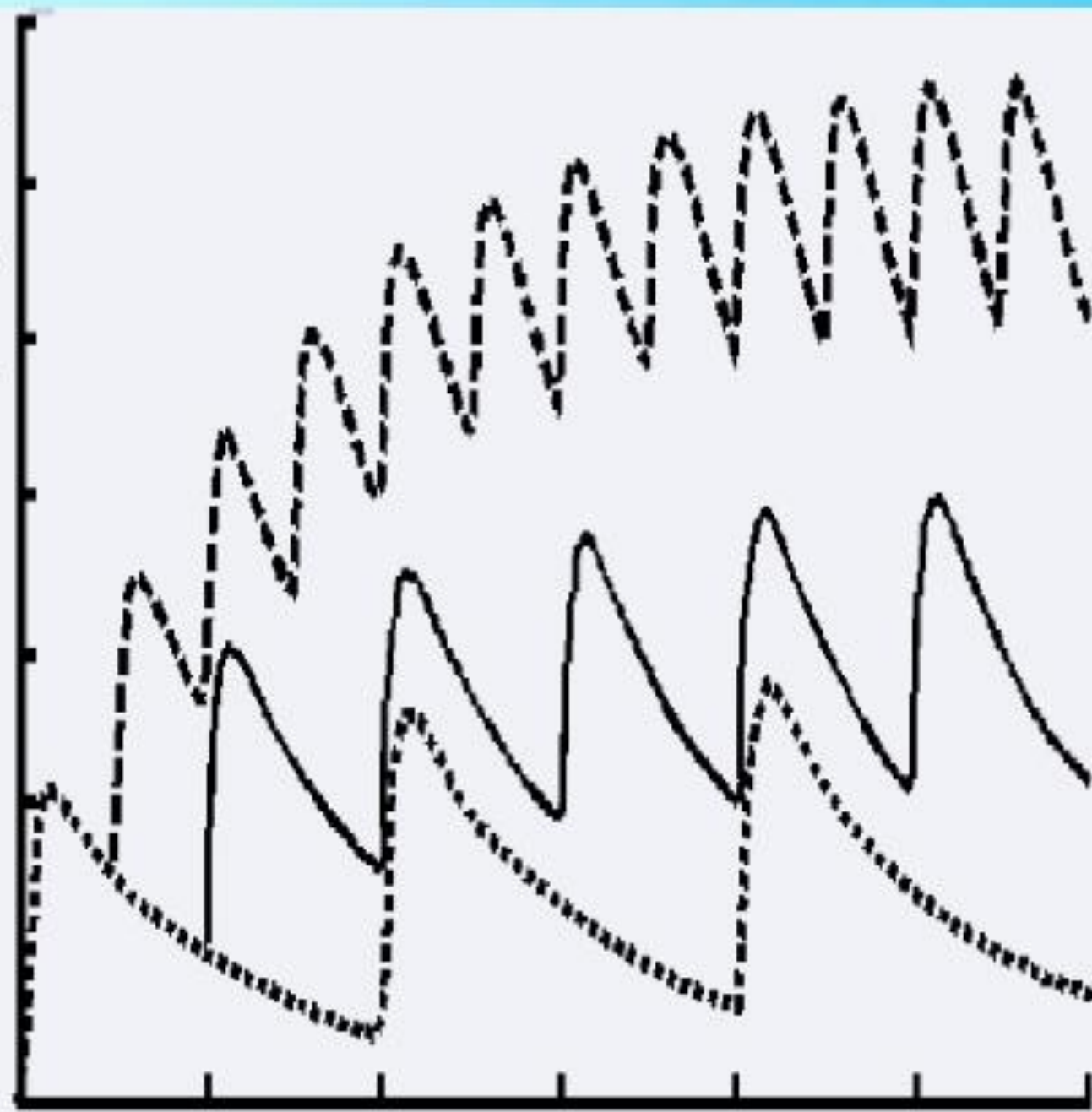
Interval = $t_{1/2} \beta$

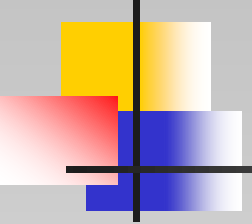
$0.5 \times t_{1/2} \beta$

Interval

$t_{1/2} \beta$

$2 \times t_{1/2} \beta$





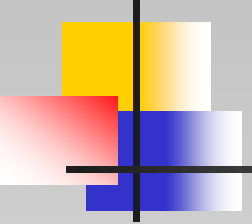
Fluktuasyon

$$\text{Fluktuasyon (FI)} = C_{ss, \max} / C_{ss, \min}$$

Veya % olarak ifade edersek,

$$\%FI = C_{ss, \max} - C_{ss, \min} / C_{ss, \max}$$

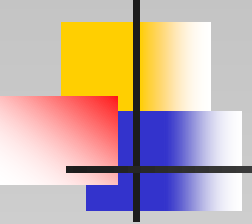
- Flüküasyon, ilacın eliminasyon yarılanma ömrüne ve dozaj aralığına bağlı olarak değişir.



Dozaj Aralığı (τ)

- Yarılanma ömrü, maksimum ve minimum plazma konsantrasyonları bilinen bir ilacın dozaj aralığı şu formülle bulunur:

$$\tau = \frac{\ln C_{ss,max} / C_{ss,min}}{k_{el}} = \ln FI / k_{el}$$

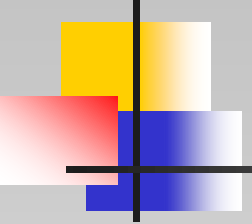


Ortalama Kararlı Durum Konsantrasyonu

- C_{ss} şu formülle hesaplanır:
- $C_{ss} = AUC / \tau = D \cdot F / Cl \cdot \tau$
- $D = \text{Doz}$
- $F = \text{Biyoyararlanım (i.v. uygulamada } F=1)$
- $Cl = \text{Klirens}$

Kararlı durum konsantrasyonunu belirleyen faktörler

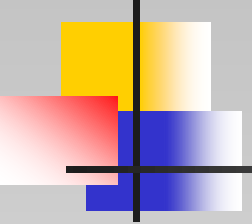
$$\text{Ortalama kararlı durum konsantrasyonu (mg/L)} = \frac{F (\%) \times \text{Doz (mg)}}{CL_{\text{total}} (\text{L/saat}) \times T (\text{saat})}$$



Soru:

- Bir ilaç ağız yolundan 100 mg tek doz uygulanmış ve şu konsantrasyonlar elde edilmiştir:

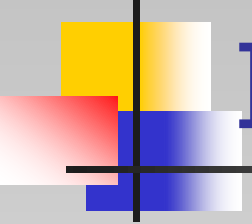
<u>Zaman (saat)</u>	<u>C (mg/L)</u>
1	40
2	64
3	120
5	120
8	40
12	8



Cevap:

- Eğer her 4 saatte bir 100 mg'lık doz tekrar edilmişse C_{ss} 'yi hesaplayınız.
- $C_{ss} = AUC / \tau$ 'dir.
- $C_{ss} = 760 \text{ mg.saat/L} / 4 \text{ saat}$
- $C_{ss} = 190 \text{ mg/L}$ olarak hesaplanır.

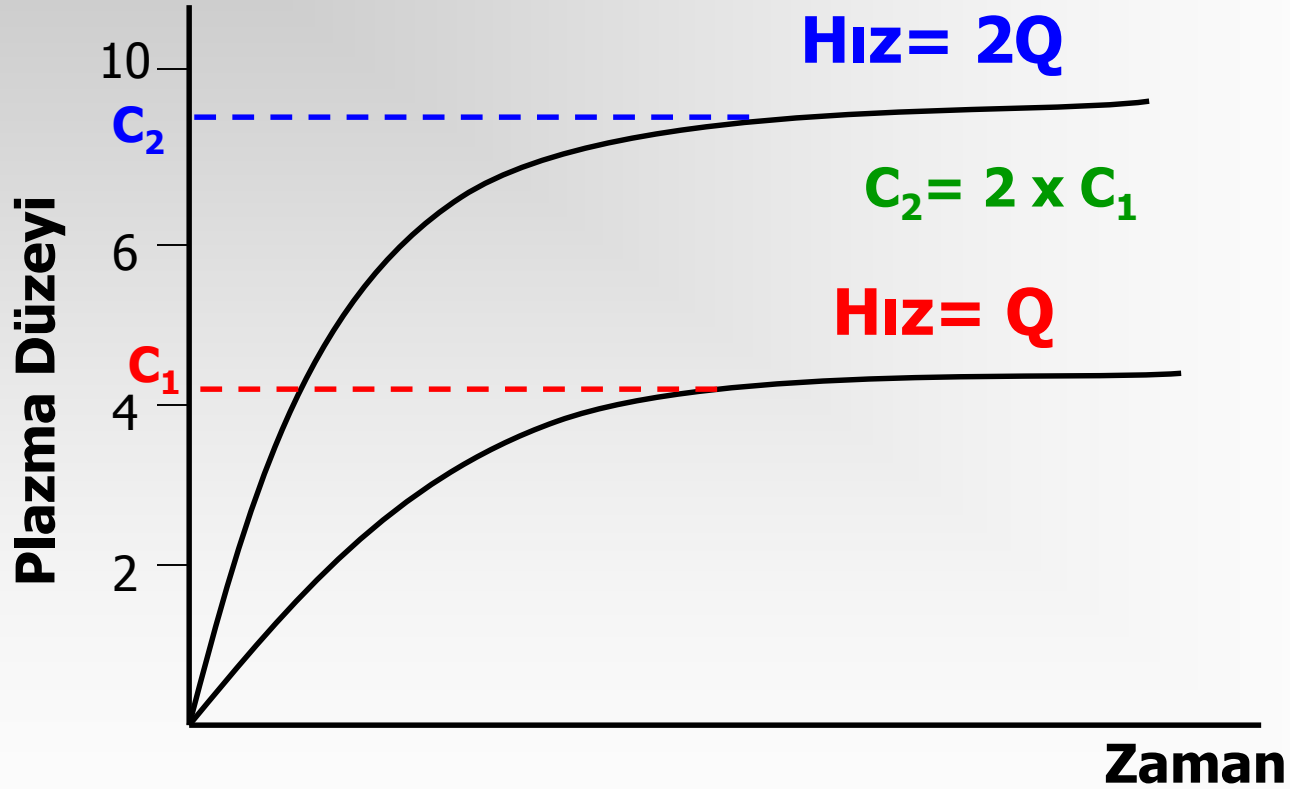
İlacın i.v. İnfüzyonla Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu – Zaman Eğrisi



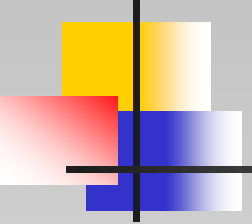
I.v. İnfüzyon

- Sürekli i.v. infüzyon özellikle çabuk elimine edilen ya da sabit bir plazma düzeyinin sürdürülmesi gereken ilaçlar için uygulanan bir veriliş şeklidir.
- Ulaşılan kararlı durum derişimi, yinelenen dozda yapılan uygulamalardakinin aksine sabittir, **fluktuasyon** yoktur.

İ.V. infüzyonda infüzyon hızıyla doğru orantılı olarak plazmada kararlı durumdaki ilaç düzeyinin artışı

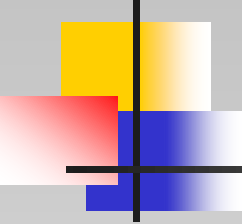


Burada ilaç vücuda sabit hızda girer (0. derece kinetiği), eliminasyon ise 1. derece kinetiğine göre olur.



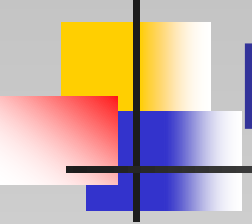
İlacın i.v. infüzyonla verilmesi durumunda plazma konsantrasyonu

- Noradrenalin, lidokain ve bazı antibiyotikleri i.v. infüzyonla vermek gerekebilir.
- Plazma plato düzeyine erişmek için geçen süre, **eliminasyon hız sabitine (k_{el})** veya bununla ilişkili **eliminasyon yarılanma ömrüne ($t_{1/2}$)** bağlıdır.
- Aynı durum yinelenen ilaç verilmesi durumunda da geçerlidir.



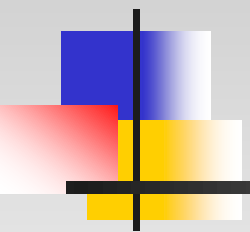
Kararlı Durum Konsantrasyonu

- **Css'yi** belirleyen başlıca faktörler **infüzyon hızı ve ilacın klirensidir.**
- **$C_{ss} = \text{İnfüzyon hızı} / Cl$**
- İnfüzyon hızı birim zamanda uygulanan ilaç miktarı olduğu için, **dozun (D), dozaj aralığına (τ) oranıdır.** F=1 için eşitlik,
- **$C_{ss} = D.F / \tau . Cl$**

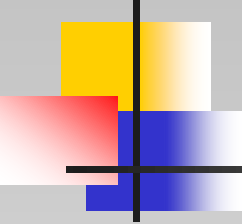


Kararlı Durum Konsantrasyonu

- **Cl biliniyorsa**, değişik infüzyon hızlarında ilacın ulaşacağı kararlı durum değişimleri hesaplanabilir.



İlacın Oral veya Doku İçine Tekrarlanan Dozda Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu



Kararlı durum konsantrasyonu

$$C = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{Vd(k_a - k_e)} \cdot \left(\frac{e^{-k_e \cdot t}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})} - \frac{e^{-k_a \cdot t}}{(1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right)$$

$$t_{\max} = \frac{\ln \left(\frac{k_a \cdot (1 - e^{-k_e \cdot \tau})}{k_e \cdot (1 - e^{-k_a \cdot \tau})} \right)}{(k_a - k_e)}$$

F: Biyoyararlanım oranı

D: Doz

k_a : Absorpsiyon hız sabiti

k_e : Eliminasyon hız sabiti

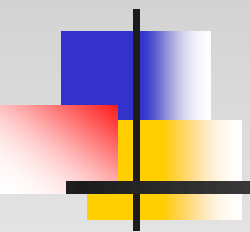
V_d : Sanal dağılım hacmi

t: Zaman

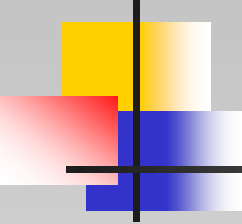
τ : Sabit doz aralığı

Oral veya i.m. uygulamada kararlı durumda ortalama ilaç konsantrasyonu C_{ort}^{ss}

- Plazmada belli bir C_{ort}^{ss} elde etmek için ilacın T aralıklarla hangi dozda verilmesi gerektiğinin hesaplanması:
- $DOZ = (\text{Total Klirens}) \times C_{ort}^{ss} \times T \times (\text{Vücut Ağırlığı})$
- $Mg = (\text{litre/saat/kg}) \times \text{mg/lt} \times \text{saat} \times (\text{kg})$



İlacın İ.V. Bolus Şeklinde Verilmesi Durumunda Plazma Konsantrasyonu



Kararlı durum konsantrasyonu

$$C_0 = \frac{D}{V_d}$$

Tek Doz

$$C = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

Tekrarlı Doz

$$C = \frac{C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})}$$

F: Biyoyararlanım oranı

D: Doz

k_a: Absorpsiyon hız sabiti

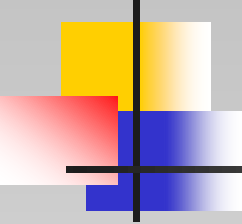
k_e: Eliminasyon hız sabiti

V_d: Sanal dağılım hacmi

t: Zaman

T: İnfüzyon süresi

C₀: Başlangıç konsantrasyonu



Kararlı durum konsantrasyonu

Peak Konsantrasyon

$$C_{\max} = \frac{C_0}{(1 - e^{-k_a \cdot \tau})}$$

Through Konsantrasyon

$$C_{\min} = \frac{C_0 \cdot e^{-k_e \cdot \tau}}{(1 - e^{-k_e \cdot \tau})}$$

Ortalama Konsantrasyon

$$\overline{C}_{p_{ss}} = \frac{D}{CL \cdot \tau}$$

F: Biyoyararlanım oranı

D: Doz

k_a: Absorpsiyon hız sabiti

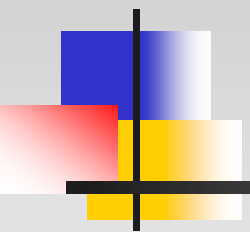
k_e: Eliminasyon hız sabiti

V_d: Sanal dağılım hacmi

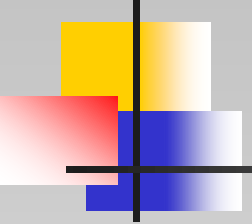
t: Zaman

T: İnfüzyon süresi

C₀: Başlangıç konsantrasyonu

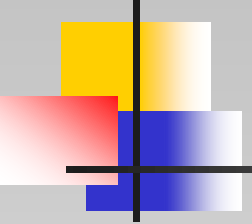


Doz – Etki İlişkisi



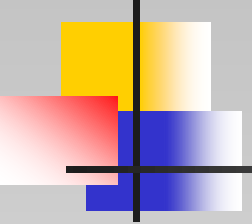
Doz – Etki İlişkisi

- Doz etki ilişkisinin incelenmesi iki türlü doz kavramına göre yapılır.
- Bunlardan birisi, ilacın dozunun bir bireyde giderek arttırıldığı **kademeli doz**, diğeri de belirli bir etki kuvantumu oluşturan **kuvantal dozdur.**



Kademeli Doz – Etki İlişkisi

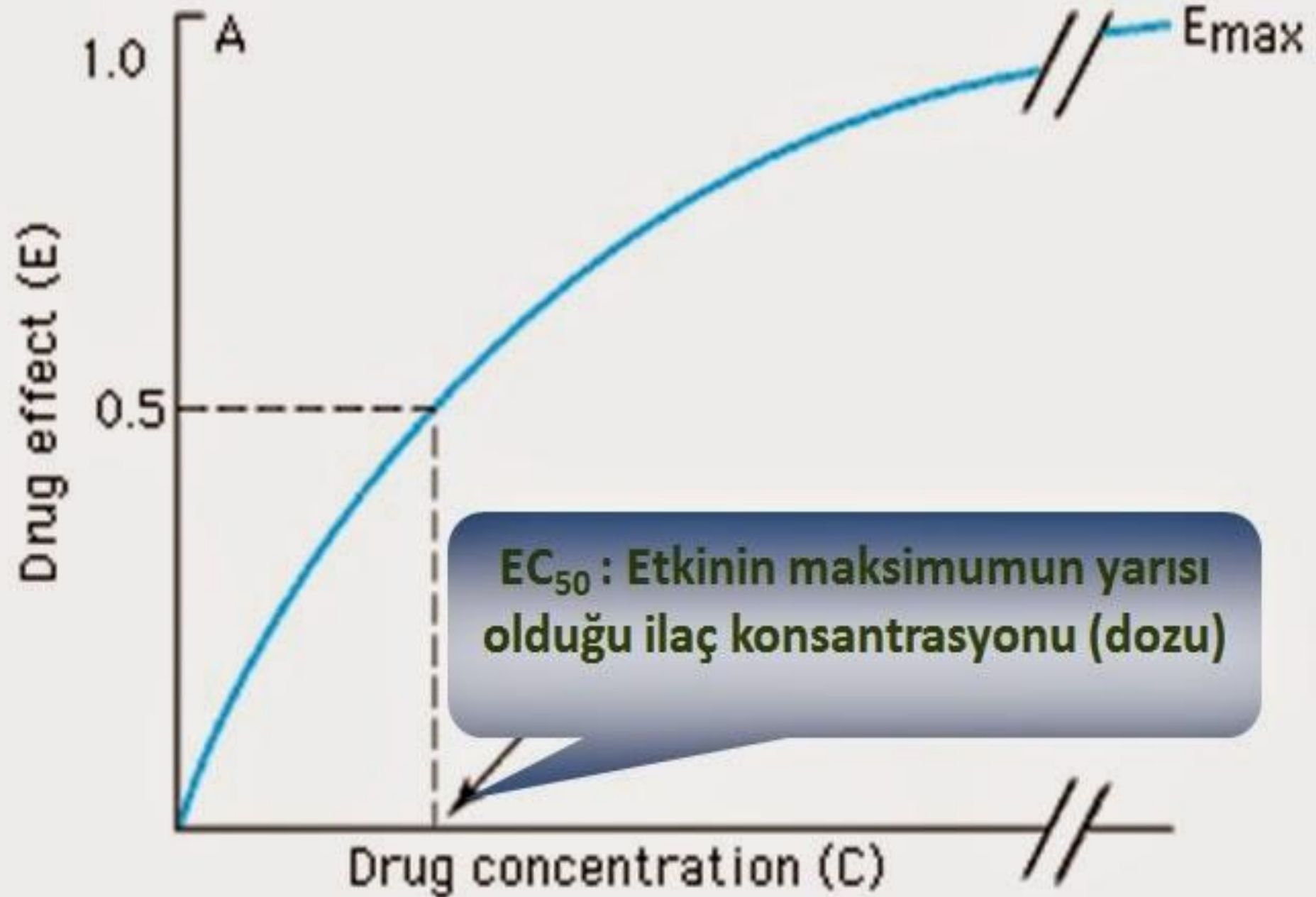
- Belirli bir bireyde ilacın dozunun kademeli olarak arttırılması, etkinin doza bağlı olarak artışına neden olur.
- Reseptör üzerinden etki gösteren bir çok ilaç için etki, konsantrasyonun (dozun) hiperbolik bir fonksiyonu olarak artar.
- Yani doz arttırıldıkça, etkide artış daha az oranda olur. Belirli konsantrasyondan sonra etkide artış olmaz.
- Oluşan maksimum etki **E_{max}** olarak adlandırılır.



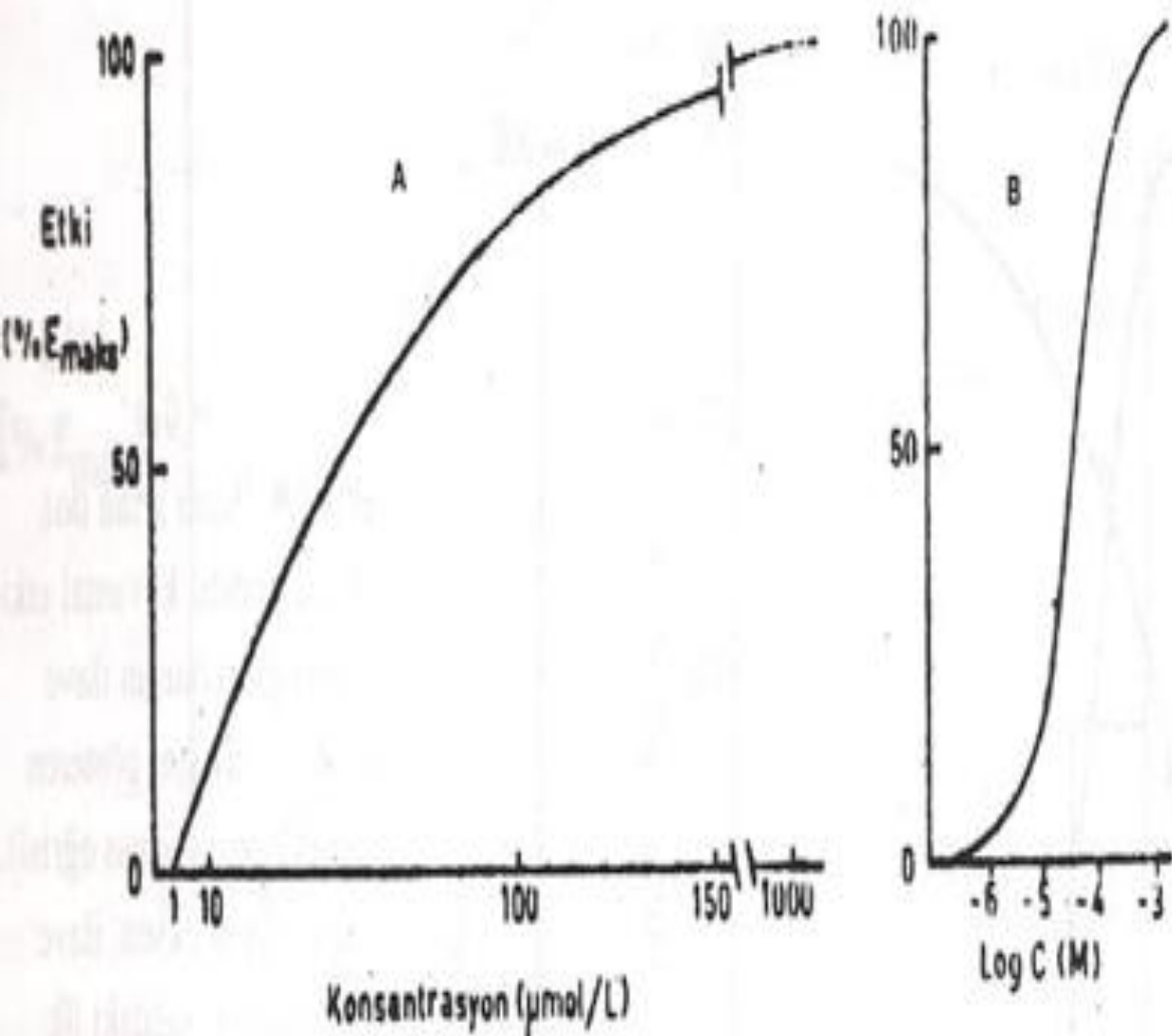
Kademeli Doz – Etki İlişkisi

- Maksimum etkinin yarısını oluşturan ilaç konsantrasyonuna da **EC50** denir.
- **EC50**, ilacın etki gücünü (**potensi**) gösterir.

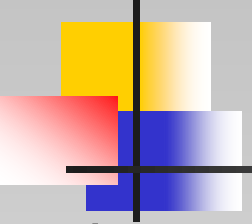
ilaç konsantrasyonu ile gözlenen etki arasındaki ilişki



1-kademeli doz etki ilişkisi:

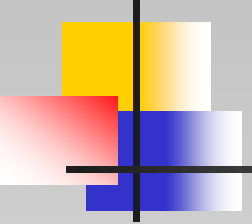


Şekil 7.8. Kademeli doz-etki ilişkisinin konsantrasyon-etki ve log konsantrasyon-etki eğrisi üzerinden anlatımı. Belirli konsantrasyonlarda ilacın oluşturduğu etki, maksimum etkinin yüzdesi olarak gösterilmiştir. **A.** Hiperbol şeklindeki konsantrasyon-etki eğrisi (molar konsantrasyon yatay ekseninde $\mu\text{mol/litre}$ olarak belirtilmiştir). **B.** Aynı deney sonuçlarının log konsantrasyon'a göre grafiklenmesi (hiperbolik eğrinin S harfine benzeyen sigmoid eğriye dönüştüğüne dikkat ediniz).



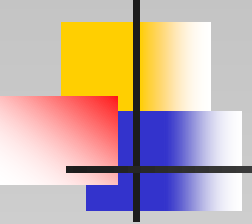
Kuvantal Doz – Etki İlişkisi

- İlaç etkisinin **«ya hep ya da hiç»** şeklinde olduğu durumlarda (örneğin baş ağrısının geçirilmesi gibi), kademeli doz etki ilişkisi söz konusu olamaz.
- Biyolojik değişkenlikten dolayı, etki oluşturan dozlar bireyler arasında farklılık gösterebilir.
- Kuvantal doz-etki ilişkisi çok sayıda birey ya da deney hayvanı üzerinde incelenir.
- İlaç artan dozlarda eşit sayıda birey içeren gruplara uygulanır. Her bir grupta etki oluşan birey sayısı hesaplanır.
- Bireylerin yarısında etki oluşturan doza **ortanca etkin doz (ED50)** adı verilir.



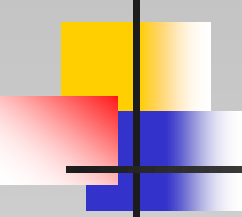
Kuvantal Doz – Etki İlişkisi

- Benzer şekilde deney hayvanlarında ilacın toksik bir etkisi için **TD50 değeri (ortanca toksik doz)** ve deney hayvanlarını öldüren dozlar araştırılıyorsa, **LD50 (ortanca letal doz)** değeri belirlenebilir.
- $LD50 / ED50$ ya da $TD50 / ED50$ değeri **ilacın terapötik indeksini** (güvenlik aralığını) gösterir.
- Bu oran ne kadar büyük ise ilaç o kadar güvenlidir.



Kuvantal Doz – Etki İlişkisi

- Bir ilacın insanlardaki terapötik indeksini kesin olarak bilmek genellikle mümkün değildir.
- Klinik tecrübeler ve çeşitli ilaç araştırmaları, bir ilacın etkili doz aralığını ve çeşitli toksik etkilere neden olan dozları ortaya çıkarır.
- Ayrıca, kuvantal doz etki ilişkisi araştırmaları, bir popülasyon üzerinde yapıldığı için, ilaca karşı bireysel duyarlılığın değişkenliği hakkında da bilgi verir.



Kuvantal Doz etki İlişkisi

- **Etki var ya da yok**

- **PARASETAMOL**

- 200 mg
- **300 mg**
- 500 mg
- 1000 mg
- 3000 mg

- **100 hasta için**

20 hastada etkili

- **50 hastada etkili**

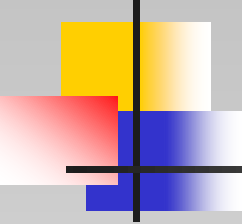
80 hastada etkili

100 hastada etkili

20 hastada toksik etki

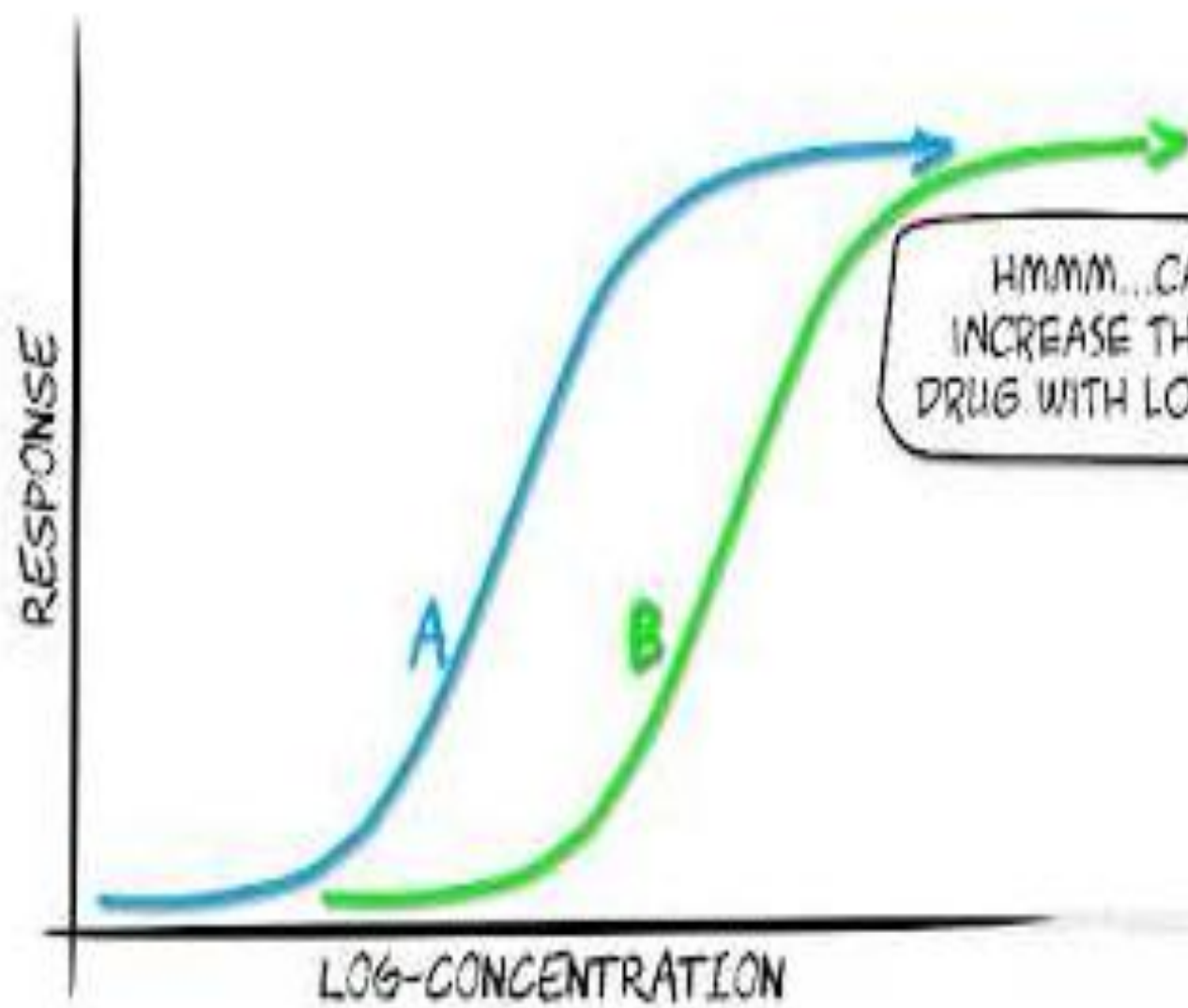
100 hastada etkili

50 hastada toksik etki



Kuvantal Doz etki İlişkisi

- **ED50: Ortanca (medyan) etkin doz** (Hastaların yarısında etki oluşturan doz)
 - Parasetamol örneğinde 300 mg
- **TD50: Ortanca Toksik Doz** (Hastaların yarısında toksik etki oluşturan doz)
 - Parasetamol örneğinde 3000 mg gibi
- **LD50: Ortanca letal doz** (Deney hayvanlarının yarısını öldüren doz)



HMMM...CAN I SAFELY
INCREASE THE DOSE OF A
DRUG WITH LOWER POTENCY?

