

A  
DAĞILIM  
M  
E

İlaçların kapillerlerden önce interstisyel sıvıya, daha sonra da dokuların veya organların içine yayılmasına (invasion) **dağılım** denir. Genellikle **pasif difüzyon** ile olur. İnterstisyel sıvıya geçiş, organın veya yapının içinden geçen kan akımının hızına göre değişen hızda olur (Örn: kalp, akciğerler, böbrekler, karaciğer gibi fazla kanlanan organlara geçiş hızla, yağ, cilt, kemikler ve iskelet kası gibi az kanlananlara geçiş yavaş olur).

# İlaçların dağıldıkları fizyolojik sıvı kompartımanları

- **Plazma** : Vücut ağırlığının %4'ü, 3- 3.5 litre,
- **İnterstisyel sıvı (hücreler arası sıvı + BOS) kompartımanı**: Vücut ağırlığının %13'ü, 9 litre,
- **İntraselüler sıvı kompartımanı** : Vücut ağırlığının %41'i, 29 litre,

Plazma + interstisyel sıvıya birlikte **ekstraselüler sıvı kompartımanı da** denir.

**Dekstran , heparin** sadece plazma kompartımanına dağılır ,

**Alkol, antipirin ve üre** gibi plazma proteinlerine hiç veya çok az bağlanan ilaçlar **tüm sıvı kompartımanlarına** homojen dağılırlar.

**Plazma hacmi ölçümü** : Evans mavisi, radyoaktif albümin

**Ekstraselüler sıvı hacmi** : İnülin

**Intraselüler sıvı hacmi** : Aminopirin, tridyum oksid,  
Döteryum oksid

**Kırmızı hücre volümü** : İşaretli eritrositler

# Sanal Dağılım Hacmi

İlaçların vücutta plazma konsantrasyonlarına eşit konsantrasyonda dağıldıkları varsayılan sıvı hacmine **sanal dağılım hacmi** denir ve  $V_d$  ile gösterilir.

$$V_d = \text{Vücuttaki ilaç miktarı} / \text{O andaki plazma kons. (C)}$$

Genellikle ilaçların dağıldıkları fizyolojik sıvı kompartımanların toplamına karşılık gelmez. İlaçların vücutta dokulara bağlanmaları (**sekestrasyon**) sonucu ( C ) küçük bulunacağından sanal dağılım hacmi de çok daha **büyük** bulunur. Örn. Digoksinin  $V_d$ 'i yaklaşık 600 litredir. Ancak **plazma proteinlerine** fazla bağlanan ilaçların plazma konsantrasyonları da yüksek bulunacağından bunların sanal dağılım hacimleri **küçük** bulunur.

# Kan İçine Dağılım

Kandaki ilaç molekülleri genellikle değişik oranlarda non- selektif ve reversibl olarak plazma proteinlerine bağlanırlar. İlaç bağlama özelliği olan başı1ca plazma proteinleri şunlardır :

- **Albümin** (%50- 60'1) (özellikle asidik ilaçlar)
- **$\alpha$ 1- asid glikoprotein** (özellikle bazik ilaçlar)
- **Globülinler** ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )

**Lipoproteinler** (YDL; DDL; řDDL)

# Bazı ilaçların kan proteinlerine bağlanma yüzdeleri

<b>Güçlü bağlananlar</b>	<b>Orta derecede Bağlananlar</b>	<b>Zayıf bağlananlar</b>
Dikumarol 99	Kinidin 75	Morfin 35
Varfarin 99	Kloramfenikol 70	Oksitetrasiklin 31
Fenilbutazon 99	Metotreksat 63	Digoksin 29

# Bazı ilaçların bağlandıkları kan proteinleri

<b><math>\alpha</math>1- asid glikoprotein'e bağlananlar</b>	<b>Lipoproteinlere bağlananlar</b>	<b>Gama-globülinlere bağlananlar</b>
Dipiridamol Kinidin Propranolol	Sikloserin İmipramin Kinidin	Tubokürarin Panküronyum Morfin

# Proteinlerin konsantrasyon değişikliklerine neden olabilen bazı fizyopatolojik durumlar

<b>Protein</b>	<b>Azalma</b>	<b>Artış</b>
<b>Albumin</b>	Yaş (yeni doğan, yaşlılık) Yanıklar Siroz	Hipotiroidizm Nörolojik hastalıklar
<b>α1- asid glikoprotein</b>	Yaş (yeni doğan) Ağır siroz Oral kontraseptifler	Yaş (yaşlılık) Kanser İnflamasyon
<b>Lipoproteinler</b>	Hipertiroidizm Malnutrisyon	Hipotiroidizm Alkolizm

# Dağılım Hızı

İlaç veya doku ile ilgili dört faktöre bağlıdır :

- **Difüzyon Hızı** : Lipofilik ve ufak molekülüler fazla
- **Doku perfüzyon hızı** : Dokudan geçen kan akım hızıdır. Fazla kanlanan dokuya geçiş hızlıdır. Terside doğrudur.
- **İlacın doku komponentlerine afinitesi** : Dokunun kandan ilaç çekme (**ekstraksiyon**) kapasitesidir.
- **Plazma proteinlerine bağlanma** : Bağlanma arttıkça geçiş hızı azalır.

# İlaçların santral sinir sistemine geçiş-1

Beyin, ilaç etkisine karşı kendini koruyacak bir yapıya sahiptir (kan- beyin engeli). SSS'ni etkileyen ilaçlar kural olarak **fazla lipofilik** bileşiklerdir. Beyin dokusunun ve menenjlerin infeksiyonu (menenjit), beyne radyoterapi uygulanması, beyin arteri içine glukoz, mannitol hipertonic solüsyonların injeksiyonu,, sitotoksik ilaçlar gibi etkenler kan- beyin engelini gevşetirler ve kapillerlerin permeabilitesini arttırmırlar. Glukokortikoidler ise artmış permeabiliteyi azaltırlar.

**Beynin bazı bölgelerinde kan- beyin engeli bulunmaz  
(Area posterama , Epifiz ..vs)**

# İlaçların BOS'a geçişi

BOS, beyin içindeki ventrikülleri, omurilikteki ependimal kanalı ve subaraknoid aralığı doldurur. Hacmi yaklaşık 150 ml'dir. Günde 3- 4 kere yenilenir. BOS'un oluştuğu koroid pleksüslerin çeperi sıkı kavşaklı endotel tabakasından ve tek sıralı koroid epitelinden oluşmuştur (kan- BOS engeli). Bu yapı sadece lipofilik maddelerin geçişine uygundur. Lipofilik ilaçlar pasif difüzyonla, iyonize bazı ilaçlar ise aktif transportla BOS içine girerler.

# Sekestrasyon

İlaçların dokularda bazı hücre içi veya hücre dışı yapılara sıkı şekilde bağlanmalarıdır. Bu durum onların dokular arasında eşitsiz dağılımına yol açar. İlaçların dokulara bağlanması, **ilaç rezevuarı (deposu)** görevi yapabilir. Veya tedavinin başlangıcında verilen ilacın büyük kısmı depolara gideceğinden **etki geç** başlayabilir (**amiodaron** gibi).  $V_d$  çok yüksek olabilir. Bu olaya bazı örnekler :

Kısa ve çok kısa etkili barbitüratlar (tiopental): SSS ve yağ dokusunda,

Tetrasiklinler : Kalsiyumla şelasyon yaparak kemik ve dişlerde birikirler.

# Redistribüsyon (yeniden dağılım)

Fazla liposolübl maddeler (genel anestezikler, tiopental) alındıklarında , başlangıçta beyin, kalp, böbrek gibi fazla kanlanan dokularda toplanırlar. Daha sonra daha az kanlanan yağ dokusu, kas dokusu gibi dokulara çekilip toplanırlar. Redistribüsyon yukarıdaki ilaçların etki yerlerinden uzaklaşmasına ve etkinin sona ermesine neden olur.

# İyon Tuzacı

Pasif difüzyona elverişli bir membranla birbirinden ayrılmış iki kompartımanda dağılan ilaç, eğer **pH farkı** varsa, daha fazla iyonize olduğu kompartımanda toplanır. Yani asidik ilaçlar bazik ortamda, bazik ilaçlar ise asidik ortamda toplanırlar.

# Dağılımın Kinetiği

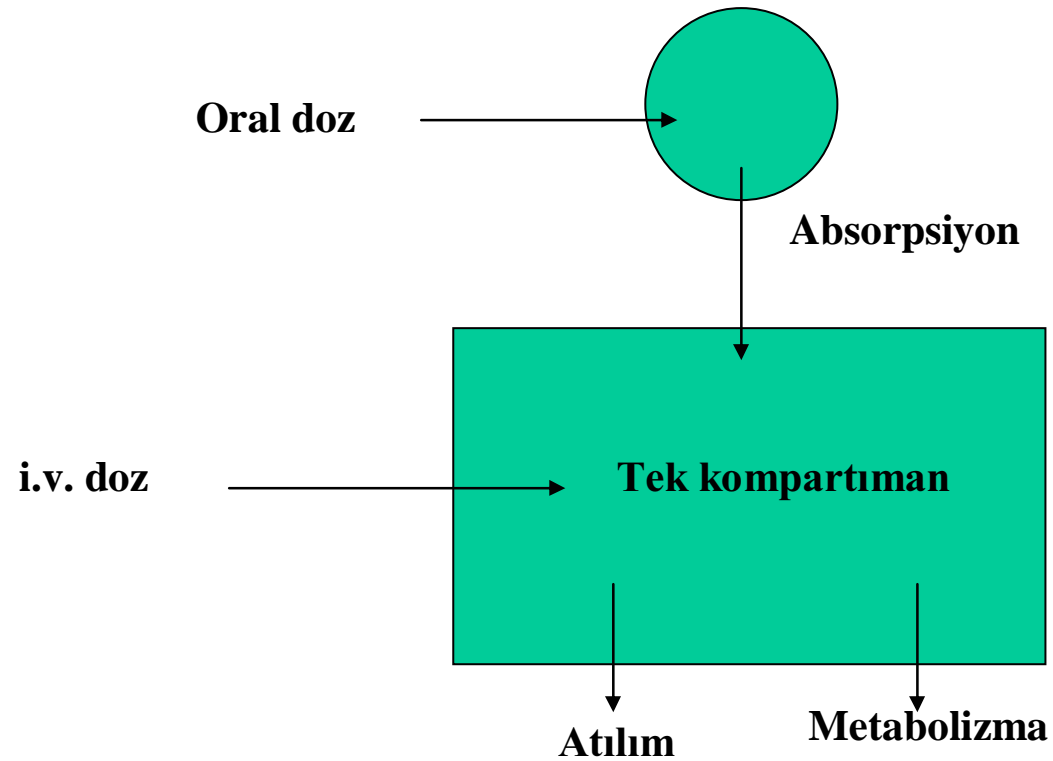
Kan ve diğer kompartımanlarda ilaç konsantrasyonunun zamana göre seyri (farmakokinetik profil), basitleştirilmiş matematiksel modellerde incelenir. Bu modellerdeki kompartımanlar, varsayımlar üzerine kurulmuş teorik kompartımanlardır.

- Tek kompartımanlı model,
- İki kompartımanlı, dışarıya açık model,

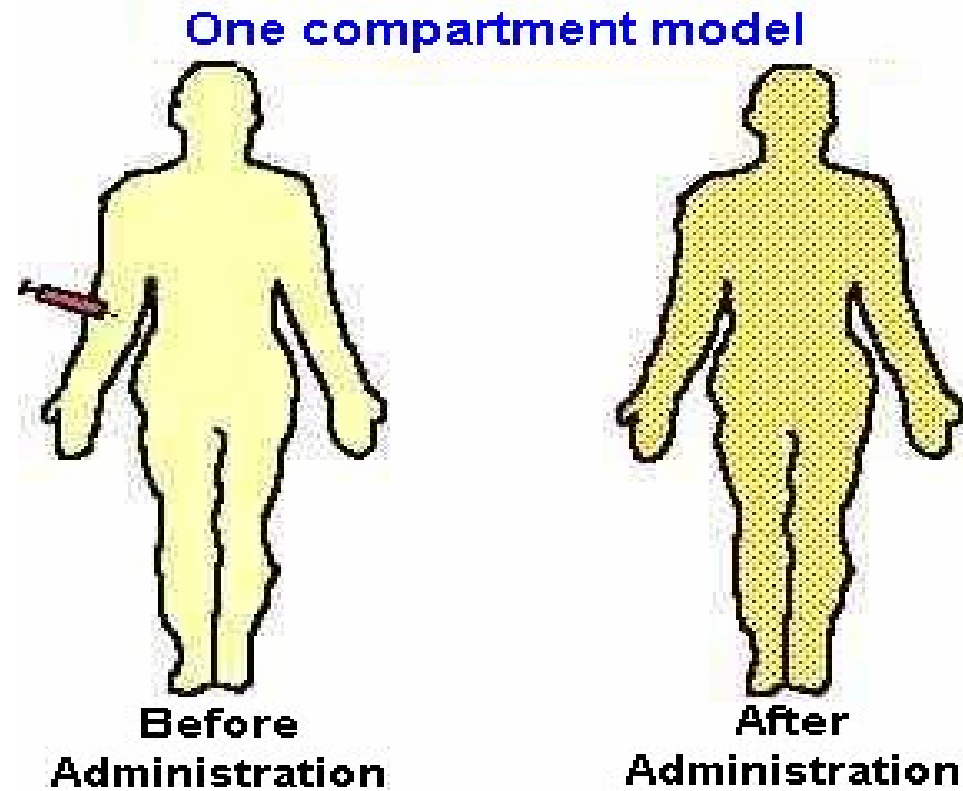
# Tek kompartımanlı model-1

Bu en basit modelde bütün vücut, absorbe edilen ilacın derhal ve üniform bir şekilde dağıldığı tek bir kompartımandan ibaretmiş gibi kabul edilir. Bu model ile ilaçların çoğu için hesaplanan değerler, ilacın belirli bir dozda verilmesinden sonra vücut sıvılarında bulunduğu gözlenen konsantrasyonlara çoğu zaman uygunluk göstermez.

# Tek kompartımanlı model-2



# Tek kompartımanlı model-3

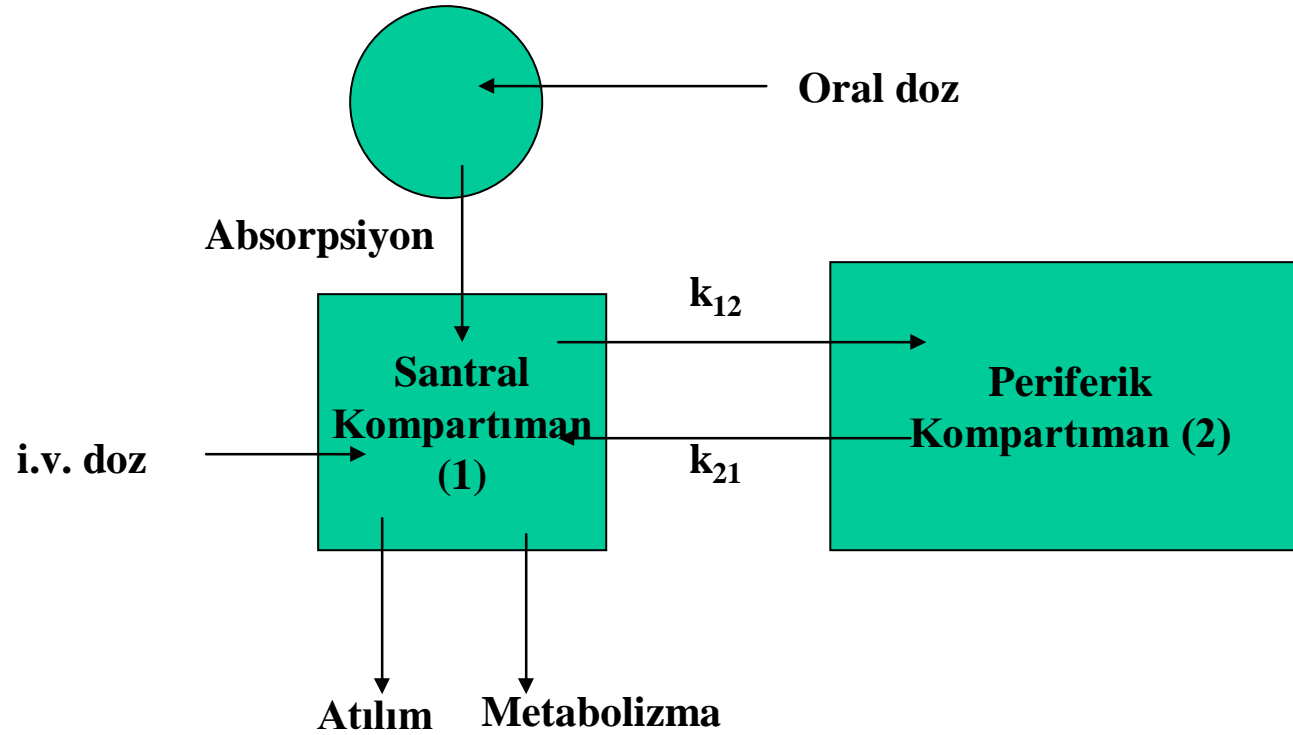


# İki kompartımanlı dışarıya açık model-1

Bu model ilaçların çoğunun vücutta gözlenen farmakokinetik profiline uygunluk gösterir. Bu modelde temel varsayım, vücudun iki kompartımandan oluştuğunun kabul edilmesidir :

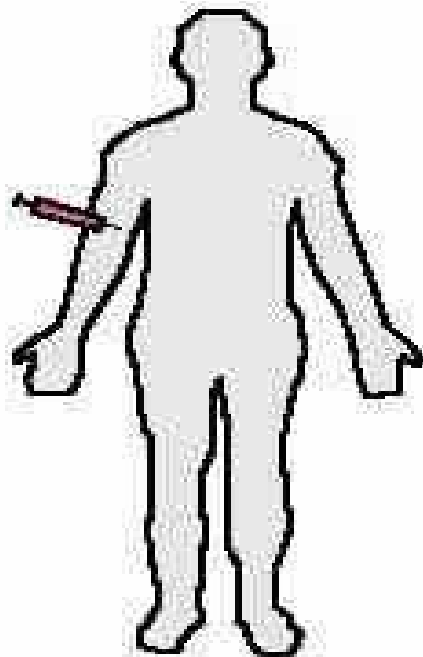
1. Ufak hacimli **santral kompartıman** (kan hacmi + fazla kanlanan organların -kalp, AC, böbrek, KC- interstisyel sıvı hacmi),
2. Büyük hacimli **periferik kompartıman** (az kanlanan organların-cilt, yağ dokusu, iskelet kasları, kemik-interstisyel sıvı hacmi

# İki kompartımanlı dışarıya açık model-2

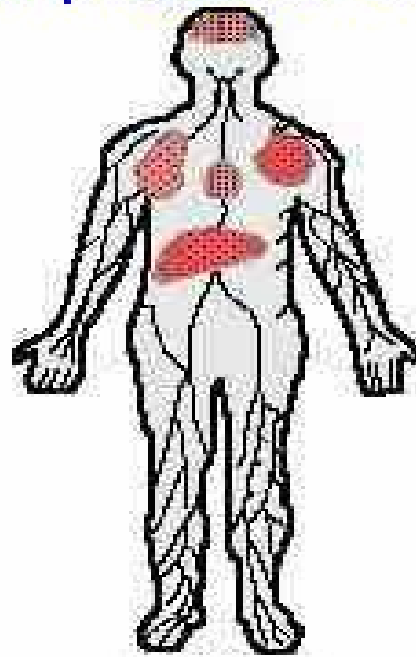


# İki kompartımanlı dışarıya açık model-3

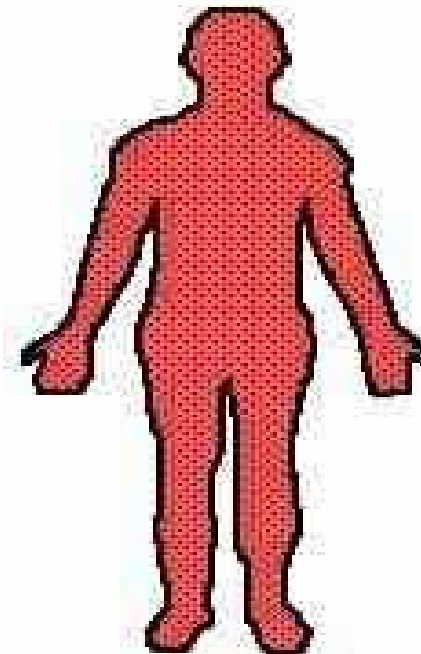
## Two compartment model



Before  
Administration



Immediately after  
Administration



After distribution  
equilibrium