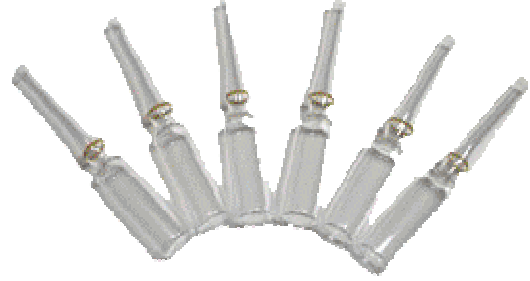


**MODÜL 2**  
**İLAÇ UYGULAMA YOLLARI**



## İçindekiler

I. LOKAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI .....	4
1. Epidermal (cilt üzerine veya perkütan) uygulama: .....	4
2. Cilt içine (intrakütan) injeksiyon: .....	4
3. Konjonktiva üzerine uygulama: .....	4
4. İntranazal uygulama: .....	4
5. Bukkal (ağız-içi) uygulama: .....	5
6. İntratekal uygulama: .....	5
7. İntravajinal uygulama: .....	5
8. İntrapevral ve intraperitoneal uygulama: .....	5
9. İntrakardiyak injeksiyon: .....	5
10. İntrauterin injeksiyon: .....	5
11. İntraartiküler injeksiyon: .....	6
12. Rektum içine (rektal) ve kolon içine uygulama: .....	6
13. Lezyon içine uygulama: .....	6
II. SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARI .....	6
1. ENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI .....	6
i. Oral yoldan ilaç uygulama, ilaçların gastrointestinal sistemden absorpsiyonu ve oral biyoyararlanım .....	6
ii. Sublingual ve bukkal ilaç uygulama .....	16
iii. Rektal ilaç uygulama .....	16
2. PARENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI .....	17
1. Damar içine injeksiyon .....	18
2. Ciltatına injeksiyon .....	19
3. İntramüsküler injeksiyon .....	20
3. TRANSDERMAL İLAÇ UYGULAMA .....	20
Transdermal terapötik sistem (TTS): .....	20
4. İNHALASYONLA İLAÇ UYGULAMA .....	21
ÇEŞİTLİ YOLLARDAN İLAÇ UYGULAMA KONUSUNDA PRATİK BİLGİLER .....	22

İlaçların uygulanma yolları (yerleri) ilaç vermekle hedef alınan amaca ve ilacın etkilemesi istenilen yerin durumuna göre esas itibariyle iki grupta toplanırlar:

(i) **Lokal uygulama yolları:** Eğer ilacın etkilemesi istenilen yer, vücudun yüzeyinde ise ya da injektör iğnesi ile erişilmesi mümkün bir derinlikte ise ilaç lokal olarak uygulanır. Bu durumda ilacın uygulama yerinde yüksek konsantrasyonda ve uzun süre kalması için sistemik dolaşıma geçmesi, yani uygulama yerinden absorpsiyonu engellenmelidir. Bu amaçla, lokal anestezi yapmak için kullanılan ilaç solüsyonlarına, adrenalin gibi bazı vazokonstriktör ilaçlar düşük bir oranda katılırlar.

(ii) **Sistemik etki için kullanılan uygulama yolları:** Vücutta yaygın bir etki elde edilmek isteniyorsa veya çoğu kez olduğu gibi lokal bir etki arzu edilmekle beraber etki yerine lokal ilaç uygulaması mümkün değilse, ilaç uygun bir yerde doku içine (örneğin kas veya ciltaltı) injekte edilir ya da mukozal boşluklara uygulanır ve buralardan absorpsiyona bırakılır. Böylece ilaç kan dolaşımı aracılığı ile etki yerine ulaşmış olur. O halde bu ikinci kategoriye giren uygulama yollarında ilacın absorpsiyonunun hızlı ve tam olması genellikle arzu edilen bir durumdur. Bu yoldan ilaç uygulamanın istenmeyen, fakat önüne geçilemeyen bir sonucu, ilacın öngörülen etki yerine ilave olarak vücudun her tarafına ulaşabilmesi, bu nedenle asıl etki yeri dışındaki doku ve organları da etkilemesi ve bazı istenmeyen etkilere yol açmasıdır. İlaçların, ileride belirtilen çeşitli yollardan lokal veya sistemik etki elde etmek amacıyla verilebilmeleri için o yola özgü farmasötik şekle sokulmuş olmaları gerekir. Bu nedenle ilacın farmasötik şekli, uygulama yoluna özgüdür ve yola göre değişir.

# I. LOKAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Bunlar aşağıda açıklanmıştır. Ancak bu yollardan bazıları (örneğin intranazal, bukal, rektal), kullanılma nedenine ve kullanılan ilaca bağlı olarak üzere sistemik etki elde edilmesine de olanak sağlar. Öte yandan, en sık kullanılan sistemik ilaç uygulama yolu olan oral uygulama bazı durumlarda (örneğin antasid ilaçlarla laksatif ve purgatif ilaçlarla ya da ince barsakta fosfat bağlayan bazı kalsiyum tuzlarıyla yapıldığı gibi) lokal etki elde etmek için kullanılabilir.

## 1. Epidermal (cilt üzerine veya perkütan) uygulama:

Çeşitli cilt hastalıklarının tedavisinde, ilaçlar merhem (pomad), solüsyon, süspansiyon, losyon, krem, pudra (toz), mikstür ve pat (macun) şeklinde, doğrudan lezyon veya hastalık bölgesinde cilt üzerine sürülür. Cilt, lipide çözünür olmayan maddelere karşı geçirgen değildir. Lipide çözünür maddeler ciltten absorbe edilebilirler; fakat ciltten bunların absorpsiyonu mukozalara göre daha yavaş ve genellikle daha düşük orandadır. Bu nedenle, ciltteki patolojik olay epidermin derin tabakalarında, dermiste veya ciltaltında ise ilacı sistemik olarak ağızdan veya injeksiyonla vermek gerekir. Örneğin cilt altındaki abselerin veya cildin derin tabakalarına kadar nüfuz etmiş dermatofitozların tedavisi için cilt üzerine antibakteriyel veya antifungal ilaç uygulanması etkisiz ve gereksizdir. Öte yandan, ileride sistemik uygulama şekilleri arasında sözü edilen transdermal uygulamada da ilaç cilt üzerine uygulanır, ancak burada sistemik dolaşıma absorbe edilmesi için uygun bir formda hazırlanmıştır ve bu tür uygulama epidermal uygulama ile karıştırmamalıdır. İlaçların cilt içine nüfuzu ve sistemik dolaşıma absorpsiyonu için önemli bir engel oluşturan tabaka esas itibarıyla *stratum korneum*'dur. Sıyrık, yanık ve yara sonucu bu tabaka veya onunla birlikte epidermis kalkmışsa ciltten absorpsiyon ileri derecede artar. Böyle durumlarda cilt aşağı yukarı mukozalar kadar absorpsiyona elverişli hale gelebilir.

Cilt içine ilaç moleküllerinin nüfuz etmesinde kıl folikülleri ve yağ bezlerinin delikleri de elverişli giriş yerlerini oluştururlar. Bölgelere göre cildin geçirgenliğinin değişmesinde s. korneum'un kalınlığı, kılların ve kıl foliküllerine açılan yağ bezlerinin sıklığı ve diğer bazı faktörler rol oynarlar. Yapılan incelemeler, bölgelere göre geçirgenliğin aşağıdaki sıraya göre azaldığını göstermiştir: Skrotum > kulak arkası (mastoid bölge) > koltuk altı > saçlı deri > göğüs > ön kol > bacak.

Lipide-çözünür maddelerin ciltten absorpsiyonu toksikoloji bakımından da önemlidir.

## 2. Cilt içine (intrakütan) injeksiyon:

Steril injeksiyonluk solüsyonlar veya test serumları cilt içine injekte edilerek çeşitli alerji veya bakteriyoloji testleri yapılabilir. Lokal anestetikler de cilt içine verilebilirler. Bu yolla injekte edilecek solüsyonların hacmi 0.1 ml'den fazla olmamalıdır.

## 3. Konjonktiva üzerine uygulama:

Göz ve göz kapaklarının konjonktival kısmındaki iltihaplarda veya çeşitli amaçlarla miyozis ya da midriyazis yapmak için bu yoldan ilaç uygulaması yapılır. Göze uygulamaya özgü preparatlara oftalmik preparatlar veya "kolir" adı verilir. Bunlar genellikle solüsyon veya süspansiyon (göz damlası) ya da pomad (göz merhemi) şeklinde hazırlanırlar. Kolirlerin aseptik olarak hazırlanmaları ve steril olmaları gerekir.

## 4. İntranazal uygulama:

Bazı burun mukozası ve paranazal sinus hastalıklarında antibakteriyel, vazokonstriktör, antiinflamatuvar veya lokal anestetik ilaç solüsyonları burun mukozasına uygulanırlar. Bunun

dışında, oksitosin, vazopresin ve türevleri ile GnRH (gonadotropin salıverici hormon) analoglarının solüsyonları, sistemik tesir elde etmek için, burun mukozası üzerine püskürtülerek (sprey şeklinde) uygulanabilir ve buradan absorpsiyonları sağlanabilir. Pomadlar ve yağlı solüsyonların intranazal uygulanmaması tavsiye edilir; bunlar çeşitli diğer sakıncalarından başka, alt solunum yollarına aspire edilerek lipid pnömonisine (özellikle bebeklerde) neden olabilirler.

### **5. Bukkal (ağız–içi) uygulama:**

Ağız mukozasının ve dişetin (gingiva) bazı yüzeysel iltihaplarında ve diğer lezyonlarında ilaçlar bukkal tablet, pastil, gargara, ağız suyu ve atuşman şeklinde lokal uygulanabilirler. Tonsilit, diş absesi ve retrofarengeal abse gibi derin yapıların infeksiyonunda bu tür uygulamanın yararı yoktur. Bazı ilaçlar sistemik etki için de bukkal uygulanabilir.

### **6. İntratekal uygulama:**

Meninksler (beyin zarları) veya spinal sinir kökleri üzerinde lokal etki oluşturmak için steril antibiyotik veya lokal anestezi solüsyonları subaraknoid aralığa injekte edilebilirler. Bunun için orta hat üzerinde genellikle 3.–4. lomber vertebralar arasındaki aralıktan kalınca ve uzun bir iğne ile subaraknoid aralığa girilir (lomber ponksiyon, “spinal puncture”). İnjekte edilecek solüsyonun hacmine eşit hacimde serebrospinal sıvı dışarı çekilir ve sonra injeksiyon yapılır. Omurilik ve meninkslerin tümörlerinde veya tümör metastazlarında bazı antineoplastik ilaçlar da intratekal uygulanabilirler.

### **7. İntravajinal uygulama:**

Vajina ve uterus serviksini iltihaplarında ilaçlar ovül (vajinal süpozituar), vajinal tablet, vajinal krem ve jel şeklinde vajina içine uygulanabilirler. Bu tür preparatların çoğunun kutusunda bir aplikatör bulunur. Ayrıca gebe kalmayı önlemek için bu farmasötik şekillerdeki veya köpük şeklindeki spermid ilaçlar da koitustan önce vajinaya uygulanabilirler. Bazı özel durumlarda ilaç solüsyonları vajina lavajı veya atuşman şeklinde ya da toz şeklindeki ilaçlar püskürtülerek (insüflasyonla) vajinaya uygulanabilirler.

### **8. İntraplevral ve intraperitoneal uygulama:**

Plevra ve periton iltihabı veya tümörlerinin tedavisinde lokal etki elde etmek amacıyla, antibakteriyel ve antineoplastik ilaçlar bu boşluklar içine uygulanabilirler. Karın boşluğuna injeksiyon, genellikle linea alba üzerinde ve göbeğin göbek–pubis mesafesinin 1/3’ü kadar altındaki bir noktadan yapılır (abdominal parasentez). Bunu yapmadan önce, delinmesini önlemek için mesanenin boşaltılması gerekir. Plevraya injeksiyon (torasentez) genellikle 7. interkostal aralıkta ve arka aksiler çizgi üzerinde skapula köşesi hizasında bir noktadan yapılır.

### **9. İntrakardiak injeksiyon:**

Acil durumlarda ve kalp cerrahisi esnasında kardiyak resusitasyon amacıyla, adrenalin gibi bazı stimülan ilaçlar myokard içine injekte edilerek ilacın kalbi doğrudan uyarması veya kalp boşluklarından birine verilerek dolaşıma hızla girmesi sağlanabilir. İneksiyon kalın ve uzun bir özel iğne ile sol 4. interkostal aralıkta sternumun hemen yanından, daha seyrek olarak da processus xiphoideus’un yanından girilerek yapılır.

### **10. İntrauterin injeksiyon:**

Sezaryen ameliyatından sonra uterusun büzülmesini çabuklaştırmak ve büzülmenin yaptığı mekanik tesirle kanamayı azaltmak için oksitosik hormon miyometrium içine injekte

edilebilir. İntrauterin uygulamanın değişik bir örneği uterus boşluğuna projesteron veya benzeri steroid ilaç salıveren veya bakır tel sarılmış spiral (intrauterin yani rahim içi alet, RİA) yerleştirilmesidir. Bunların salıverdiği projesteron veya bakır iyonu endometriyum üzerindeki lokal etkisiyle gebe kalmayı önler. Gebelerde tıbbi aborsiyon yapmak için oksitosik prostaglandinler ekstraamniyotik ya da serviks dokusu içine (intramural) injekte edilebilirler. Ayrıca doğum eyleminin başlangıcında serviksi olgunlaştırmak için prostaglandinler serviks kanalı içine uygulanabilirler.

### **11. İntraartiküler injeksiyon:**

Bazı eklem iltihaplarında kortikosteroid veya antibakteriyel ilaçların solüsyon ve süspansiyonları eklem içine injekte edilebilir.

### **12. Rektum içine (rektal) ve kolon içine uygulama:**

Anus ve rektum hastalıklarında (örneğin hemoroid, anal fisur, polip vb.) ilaçlar süpozituar, enema, lavman veya merhem şeklinde rektuma uygulanırlar. Kolonun bazı hastalıklarında ise ilaçlar büyük hacimde sıvı içinde verilerek lavman şeklinde uygulanabilir. Bazı pürgatif ilaçlar süpozituar, enema ve boşaltıcı lavman şeklinde kabızlığı gidermek için kullanılabilirler. Rektal uygulama sistemik etki elde etmek için de (örneğin bebeklerde antipiretik ilaç uygulaması) kullanılabilir.

### **13. Lezyon içine uygulama:**

Seyrek olarak kısıtlı sayıdaki özel durumlarda başvuru olan bir uygulama şeklidir. Bazı tümöral veya iltihabi yüzeysel lezyonların tedavisi için uygun ilaçlar lezyon içine injekte edilebilirler. Aynı şekilde kistik hidatid ameliyatlarında kiste dokunmadan önce içindeki parazitleri öldürmek için hipertonic tuz solüsyonu veya düşük yitilikli formaldehid solüsyonu kist içine injekte edilebilir.

## **II. SİSTEMİK İLAÇ UYGULAMA YOLLARI**

Sistemik etki elde edebilmek için verilen ilacın uygulama yerinden emilerek kan dolaşımına karışması ve bu yolla etki yerine ulaşması gerekir. Başlıca sistemik ilaç uygulama yolları **enteral, parenteral, transdermal** ve **inhalasyonla** uygulamadır. İlk ikisi hekimlikte en çok başvuru olan ilaç uygulama şekillerini oluştururlar. Transdermal uygulama az sayıdaki belirli ilaçlar için olanaklıdır. İnhalasyon suretiyle ilaç uygulanmasına özellikle anesteziyoloji ve göğüs hastalıklarında başvurulur.

### **1. ENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI**

İlacın sindirim kanalı içine verilmesi ve böylece bu kanalın mukozasından absorpsiyona bırakılması demektir. Bu yoldan ilaç uygulanması üç şekilde yapılır: (i) oral (ağızdan, per os), (ii) sublingual (dilaltı) ve bukal ve (iii) rektal. Sublingual, bukal ve rektal ilaç uygulanması kısıtlı sayıda ilaç için geçerlidir ve bu tür uygulamalara özel durumlarda başvurulur.

#### **i. Oral yoldan ilaç uygulama, ilaçların gastrointestinal sistemden absorpsiyonu ve oral biyoyararlanım**

İlacın ağıza konulup yutturulmak suretiyle verilmesine oral ilaç verilmesi denir. En doğal olan ve tıpta en sık kullanılan ilaç veriş yöntemidir. Bu yoldan ilaç verilmesinin pratik ve ekonomik oluşu, özellikle sık olarak (örneğin günde birkaç kez) ve uzun süre (bazen hayat boyu) verilmesi gereken ilaçlar için önem kazanır. Bugün kullanılan tıbbi müstahzarların aşağı yukarı yüzde 80'i oral verilmiş içindir. Ayrıca kendi başına ilaç kullanmaya (self-medikasyon'a) en uygun olan sistemik ilaç verilmiş yoludur.

Oral uygulamanın parenteral verilme göre bazı **sorunları** ve **sakıncaları** vardır. Bunların başlıcaları şunlardır: Oral verilen ilaçların, absorpsiyondan sonra, sistemik dolaşıma girmeden önce mutlaka karaciğer gibi yıkıcı enzimatik etkinliği yüksek olan bir organın içinden geçmeleri gerektiğinden, bu yoldan verilme bazı ilaçların önemli ölçüde ve kişiden kişiye değişebilen derecede inaktivasyonuna (ilk geçişte eliminasyon) yol açar. Ayrıca ilaçların çoğu mide–barsak kanalından tamamiyle absorbe edilmez. Bazı ilaçların fizikokimyasal özellikleri ya da sindirim enzimleri veya mide asiditesi tarafından yıkılmaları nedeniyle bu yoldan verildiklerinde absorbe edilebilme olanakları düşüktür. Ayrıca besinler ve/veya birlikte kullanılan ilaçlar, bazı ilaçların absorpsiyonunu bozabilir. Mide–barsak mukozasını tahriş ederek bulantı–kusma veya ishal yapan ilaçların oral yoldan verilmesi mümkün olmaz. Son olarak, ilaçların ağıza alınarak yutulması hastanın işbirliğini (kooperasyonunu) gerektirdiğinden, hasta bilinçsizse veya diğer bazı nedenlerle kooperatif değilse oral yoldan ilaç verilemez.

## Oral farmasötik şekiller

Ağızdan verilecek ilaçlar, katı veya sıvı farmasötik şekiller halinde hazırlanırlar. **Katı farmasötik şekillerin** en sık kullanılanları tablet, film kaplı tablet, draje ve kapsüldür. Eskiden beri kullanılan bu **olağan farmasötik şekiller** üretilirken mide–barsak kanalında salıverme hızını yavaşlatacak özel bir işleme tabi tutulmazlar; bu nedenle bunlara farmakokinetikte **hemen–salan\*** (“**immediate–release**”) tablet ve benzeri adlar verilir. Tablet ve kapsüllerin mide–barsak kanalında salıverme hızını yavaşlatmak suretiyle, absorpsiyon süresini uzatmak için **modifiye–salan\*** (“**modified release**”) şekilleri yapılmıştır. Bunların iki türü **kontrollü salan (uzatılmış etkili)** ve **hız kontrollü farmasötik şekillerdir**. Katı farmasötik şekillerin daha az kullanılan türleri barsakta açılan kaplamalı tablet, çiğneme tableti, jelül, pilül, granül, yığın toz (çok dozlu), tek dozlu toz (poşet, diğer adıyla saşe, veya paket içinde), efervesan (köpüren)toz veya efervesan granüldür. **Sıvı farmasötik şekiller**, şurup, eliksir, oral solüsyon veya oral süspansiyon, damla (konsantre oral solüsyon), posyon ve emülsiyondur. Çok özel durumlarda ilaç solüsyonu veya besleyici madde solüsyonu, ağızdan veya burundan mideye özel bir kateter sokulmak suretiyle verilir; bu yönteme **gavaj** denir.

## Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan vücudun ne kadar “yararlandığını” gösteren somut bir ölçüdür. Biyoyararlanım, geniş anlamıyla, “farmasötik şekil içinden aktif maddenin absorbe edilme ve vücuttaki etki yerine erişebilme hızı ve derecesi” olarak tanımlanabilir. İlaç ağız yolundan verildiği zaman “**oral biyoyararlanım**”dan söz edilir. Tedavi bakımından, ağızdan verilen ilacın absorpsiyonuyla ilgili iki önemli parametre: (i) **absorpsiyon hızı** ve (ii) **absorpsiyon derecesi** (oranı), yani verilen dozun absorbe edilip sistemik dolaşıma ulaşma oranıdır (%). Esasen, bu iki ölçüt o müstahzarın veya ilacın “biyoyararlanım”ını belirler ve her iki ölçüt de ayrı ayrı önemlidir. Örneğin, eğer aynı ilacı eşit miktarda içeren iki müstahzarın belirli bir farmasötik şeklinden (örneğin tabletinden) ilaç aynı derecede absorbe ediliyor, fakat bunlardan birinden absorpsiyon belirgin derecede yavaş, diğerinden hızlı ise, absorpsiyonu yavaş olan ilaç kan ve diğer vücut sıvılarında (en önemlisi, etki yerinde) daha düşük bir konsantrasyon oluşturur veya etki için gerekli olan konsantrasyona erişemeyebilir. O halde bu sonuncu müstahzardaki ilacın biyoyararlanımı, absorpsiyon derecesi aynı olsa bile, diğer müstahzarınkinden düşüktür. İlaçların çoğu ağız yolundan alındıklarında, mide–barsak kanalından yüksek oranda absorbe edilirler; fakat bu oranın %100 olması olağan değildir. Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen önemli bir faktör, mide–barsak mukozasından portal kan dolaşımına geçtikten sonra karaciğeri aşır vena cava inferior’a erişen ve oradan arteriyel kan

dolaşımına ulaşan ilaç miktarıdır. Sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının ağızdan alınan doza oranına (başka bir deyişle sistemik dolaşıma geçen fraksiyonel ilaç miktarına) **sistemik biyoyararlanım** adı verilir. F simgesiyle gösterilen bu değer, farmakokinetik ölçümlerde biyoyararlanım ile eş anlamlı olarak kullanılır. Presistemik eliminasyonu yüksek olan ilaçlar, mide-barsak kanalından % 100 veya buna yakın yüksek bir oranda absorbe edilseler bile sistemik biyoyararlanımları düşüktür; örneğin propranolol ve morfinin sistemik biyoyararlanımı %10 (F=0.1) dolayındadır. İlaçların oral biyoyararlanımlarının **ölçülmesine** bu kısmın sonunda değinilmiştir.

## Absorpsiyon yeri

Oral alınan ilaçların başlıca absorpsiyon yeri **ince barsaklardır**. Bunun iki ana nedeni vardır. **Birinci neden**, ince barsak mukozasının anatomik özelliğidir. İnce barsak uzun boru şeklinde bir organdır; mukozasında enine kıvrımlar (Kerckring kıvrımları), villuslar ve villuslar üzerindeki tek katlı silindirik epitel hücrelerinin lumene bakan yüzünde mikrovillus adı verilen çıkıntılar vardır. Bu durum, nisbeten ufak bir boşluğun çevresinde geometrik yüzey ile kıyaslanamayacak kadar fazla geniş bir absorpsiyon yüzeyi sağlar. Şöyle ki yaklaşık 3 m boyunda ve 4 cm çapında olan ince barsağın kıvrımlar ve yüzey artırıcı diğer oluşumlar yok farzedilirse iç yüzey alanı 0.4 m<sup>2</sup> kadardır; bu alan kıvrımlar sayesinde 4 m<sup>2</sup>'ye ve villuslarla mikrovilluslar sayesinde yaklaşık 200 m<sup>2</sup>'ye çıkar. **İkinci neden**, ilacın ince barsakta kalış (transit) süresinin görece uzun oluşudur. Ağızdan alınan ilaç veya besinin ince barsağın sonuna (ileoçekal valf'e) erişmesi için ortalama 5 saat geçer. Bunun ortalama 1/2–1 saati midede, kalan kısmı ince barsakta geçer.

İlacın kalış süresinin kısa ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle **mide**, absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir. Ancak midenin bazik ilaçların absorpsiyonuna dolaylı bir katkısı vardır. Katı farmasötik şekil halinde alınan bu tür ilaçlar (örneğin tablet şeklinde tetrasiklin hidroklorür), pH'si daha yüksek olan barsak suyunda iyi çözünemedikleri halde, asidik olan mide suyunda çabucak çözünürler ve esas absorpsiyon yeri olan ince barsağa çözünmüş ve absorpsiyona hazır durumda gelirler.

İlaçlar **kalın barsak** mukozasından da absorbe edilebilirler; ancak buradaki absorpsiyonun hızı ve derecesi ince barsağa göre, ilaçların çoğu için çok düşüktür. Bunun ana nedenlerinden biri, kalın barsak mukozasında villusların ve mikrovillusların bulunmamasıdır; diğeri ise kalın barsakta içeriğin iyice koyulaşması ve ilaç moleküllerinin mukoza yüzeyine temas şansının azalmasıdır. Aslında, su ve tuz dışında kalan besin maddeleri için de kalın barsak verimli bir absorpsiyon yeri değildir.

Ağızdan alınan ilaçlar ince barsağın yukarı kısmından tam olarak absorbe edilmemişlerse, barsakta kalan kısımları aşağı doğru ilerledikçe, **barsak mikroflorası** tarafından salgılanan enzimlerin etkisine, artan bir oranda maruz kalır. Normal durumda duodenum, jejunum ve ileumun yukarı kısmının lumeninde mikroorganizmalar hiç bulunmaz veya çok seyrek, fakat ileumun alt kısmından itibaren lumendeki mikroorganizma popülasyonu artar ve kolonda maksimuma erişir. Feçesin kitesinin yaklaşık %20'sini canlı bakteriler ve diğer mikroorganizmalar oluşturur. Barsak mikroflorası, barsağın yukarı kısmında absorbe edilmeyen bazı ilaçları metabolize ederek onları ileum ve kolonda absorbe edilebilir hale getirip absorpsiyona yardım edebilir.

## İlaçların mide–barsak kanalından absorpsiyonu etkileyen fizikokimyasal özellikleri

**1. Farmasötik şeklin katı veya sıvı oluşu:** Katı farmasötik şekil halindeki ilaçların **absorpsiyonundan önce** mide ve barsak lumeninde **iki önemli fiziksel olayın** meydana gelmesi gerekir: (i) Farmasötik şeklin (örneğin tabletin) ufak taneciklere

parçalanması (**ufalanma veya disintegrasyon**). (ii) Tanecikler içindeki ilacın moleküllerinin mide ve/veya barsak suyunda çözünmesi (**dissolüsyon**). Bu olaylar şematik olarak Şekil 3.1' de gösterilmiştir. Midede bazı besinlerin bulunması, ilaç etkisine veya hastalıklara ya da geçirilmiş mide ameliyatına bağlı olarak mide boşalmasının hızlanması gibi durumlarda veya farmasötik şeklin üretimindeki bir değişiklik ya da hata nedeniyle bu aşamaların yavaşlaması veya gerçekleşmemesi halinde ilacın absorpsiyonunda gecikme, bazen de azalma olabilir. Absorpsiyonu hızlı olan ilaçlar için katı farmasötik şeklin disintegrasyon ve dissolüsyon hızı, genellikle absorpsiyon hızından daha düşüktür. Bu durumda absorpsiyon hızı, **dissolüsyon hızına bağlı** olur. Yavaş absorbe edilen ilaçlar için **tersi geçerlidir**.

Farklı katı farmasötik şekillerin disintegrasyon ve disolüsyon hızları farklı olabileceği gibi, sıvı farmasötik şekiller içindeki ilaçlar, süspansiyon veya mikrokristaller halinde değillerse, yukardaki aşamalardan geçmeksizin doğrudan doğruya absorbe edilebilirler. Bu nedenle, ilaç sıvı farmasötik şekil halinde verildiğinde, katı farmasötik şekil halinde verilmesine göre gastrointestinal kanaldan **daha hızlı ve bazen daha fazla** absorbe edilir ve bu da etkisinin daha erken başlamasını sağlar. Ancak, ağızdan verilen ilaçların sıvı farmasötik şekiller içinde olmasının, biyoyararlanım bakımından istenilir bir durum olmasına karşın, farmasötik yönden bazı sakıncaları vardır: (i) İlacın sıvı farmasötik şekilde hazırlanması halinde, hacminin artması nedeniyle ambalajlanması ve dağıtım için taşınması daha masraflı olur. (ii) Bazı ilaçların su içinde bozunmaları kolay olduğundan stabilitelelerini (bozunmadan korunmalarını) sağlama zor ve masraflı olabilir. (iii) Sıvı ilaçlar kaşık veya damla gibi değişken birimlerle alındığından katı şekilde alınmalarına göre daha fazla dozlam hatası yapılır. (iv) İlacın hoş gitmeyen tadını veya kokusunu sıvı şekilde maskeleyerek daha zordur.

**2. İlacın yağda ve suda çözünürlüğü (geçirilgenliği):** İlaçların mide ve barsak mukozasından absorpsiyonları genellikle pasif difüzyon suretiyle olmaktadır. İlaçlar mide-barsak kanalı boyunca ilerlerken ortamın pH'si onların non-iyonize (lipofilik) olarak kalan fraksiyonunun artmasına ne kadar elverişli ise teorik olarak oradan o kadar fazla absorbe edilmeleri beklenir. Mide suyunun pH'si, kişiden kişiye değişebilmekle beraber, aç karnına 1.1–1.8 kadardır; yemekten sonra mide içeriğinin (kimusun) pH'si 3–4'e yükselir. Zayıf asid tabiatındaki ilaçların (asetilsalisilik asid gibi), mide sıvısı gibi düşük pH'li bir ortamda daha ziyade non-iyonize olarak bulunmaları nedeniyle, mideden daha fazla absorbe edilmeleri beklenir. Ancak bu öngörme aşağıda belirtilen iki nedenden ötürü gerçeğe uymamakta ve bu ilaçlar da mideden değil, barsaktan oldukça fazla bir oranda absorbe edilebilmektedirler: (i) Non-iyonize şekilde bulunma difüzyon hızını artırır, fakat öte yandan non-iyonize ilaç fraksiyonunun mide suyunda çözünme hız ve derecesi, iyonize fraksiyonununkine göre düşüktür; bu durum, dissolüsyonu olumsuz etkileyerek mideden absorpsiyonun yavaş ve az olmasına neden olur. (ii) Her ne kadar ince barsağın yüksek pH'sinde (4.2–6.8) asid niteliğindeki ilaçlar yüksek oranda iyonize olurlarsa da bu fizikokimyasal nedenden dolayı meydana gelmesi beklenen absorpsiyon azalması, ince barsaktan geçiş süresinin uzunluğu ve ince barsakta absorpsiyona elverişli yüzeyin midedekine göre çok geniş olması gibi absorpsiyonu artırıcı faktörler tarafından fazlası ile kompanse edilir.

Bazik ilaçlar iyonizasyon durumları nedeniyle mideden absorbe edilmeye elverişli gözükmezler. Bunların iyonizasyon oranları barsağa geçtikten sonra azalır ve fizikokimyasal açıdan absorpsiyona daha uygun hale gelirler. Ancak mide suyu bazik ilaçların iyonize olup suda çözünebilmeleri için barsak suyundan daha elverişli bir ortamdır. Bu nedenle mideden geçme, daha önce kısaca değinildiği gibi, **bazik ilaçları çözünür duruma getirmek** bakımından önemlidir. Suda çözünürlüğü az olan bazı bazik ilaçlar midede tümüyle çözünür hale gelememişse çözünmeden kalan kısımlarının, barsakta daha fazla çözünemeyip, feçesle olduğu gibi atılma olasılığı vardır. Mide suyunun asiditesini azaltan etkenler (antasid ilaçlar

ve simetidin gibi), sözkonusu ilaçların dissolüsyon ve dolayısıyla absorpsiyon derecesini önemli ölçüde azaltabilirler.

Yağ/su partiyon katsayısı 0.01–0.1 arasında olan yani lipofilikliği düşük olan ilaçlar barsaktan genellikle kısmen absorbe edilirler. Katsayısı 0.01'in altında olan kuvvetli organik bazlar (heksametyonyum, neostigmin ve diğer kuvaterner amin türevleri ve bazı guanidin türevleri gibi), ortamın pH'sinden bağımsız olarak daima iyonize durumda olduklarından, gastrointestinal kanal mukozasından düşük oranda, genellikle %10'un altında, absorbe edilebilirler.

**3. Tuz halinde olma:** Zayıf asid niteliğindeki ilaçların sodyum, potasyum, ve kalsiyum **tuzları**, serbest asid şekillerine göre suda daha hızlı ve daha fazla çözünürler ve dissolüsyonun artmasından dolayı daha hızlı absorbe edilirler. Aynı nedenlerle zayıf baz niteliğindeki ilaçların serbest baz şekillerinden ziyade, suda daha fazla çözünebilen hidroklorür, hidrobromür, metilsülfat, ve benzeri tuzları kullanılır.

**4. Partikül büyüklüğü:** İlacın kristal veya partikül büyüklüğü de, dissolüsyon hızını etkilemesi nedeniyle mide–barsak kanalından absorpsiyonun hız ve derecesini değiştirir. Kristal veya partikül çapının azaltılması (**mikrokristalizasyon veya mikronizasyon**), suda az çözünen ilaçların dissolüsyon hızını ve absorpsiyonunu belirgin derecede artırır. Ancak, ilacın partikül büyüklüğünün fazla azaltılması ağızdan ilaç uygulanmasında her zaman istenilen bir husus değildir; bazı durumlarda sakıncalıdır. Bunun başlıca örnekleri şunlardır: (i) Nitrofurantoin ufak partiküllü tozdan yapılmış müstahzar şeklinde uygulanırsa mide–barsak kanalında çabuk çözünmesi nedeniyle daha fazla irritasyon yapar. (ii) Penisilin G ve eritromisin gibi midenin asid ortamında çabuk yıkılan ilaçlar ufak partikül halinde uygulanırlarsa mideden geçerken fazla çözünecekleri için orada yıkılma şansları artar. (iii) Hidrofobik ilaçların ufak partikülleri sulu ortamda dağılınca termodinamik itme nedeniyle emilimi zor olan daha büyük kümeler (miseller) haline geçerler.

**5. Kristal şekli:** Bazı ilaçlar birkaç kristal şekline sahiptirler. Bu özelliğin, kristalize olan organik maddelerin % 40 kadarında bulunduğu bildirilmiştir. Kristal içindeki molekül veya iyonların düzenindeki değişikliğe bağlı olarak aynı kimyasal maddenin farklı kristal şekillerinde oluşuna **kristal polimorfizmi** denilir. Aynı maddenin kristal polimorfları dış görünüşleri bakımından farklı olmayabilirler. Her bir şekil, belirli bir kristal–içi termodinamik enerji düzeyini temsil eder. Belirli bir temperatür ve basınç altında bir polimorf diğerlerine göre daha stabildir. Stabil olmayıp yavaş veya hızlı bir biçimde stabil forma dönüşen kristal şekillerine **metastabil** şekiller denilir. Belirli bir ilacın kristal halinde bulunan şekillerinden başka **amorf** şekilleri de bulunur. İlaçların kristal şekilleri kimyasal bakımdan fark göstermedikleri halde, fiziksel özellikler, bu arada suda çözünme hızları ve dereceleri, bakımından fark gösterirler. Polimorf şekiller suda çözünme hızlarına göre şu şekilde sıralanırlar: Amorf > metastabil > stabil. İlacın dissolüsyon hızı düşükse ve bu durum absorpsiyonu kısıtlıyorsa, onun uygun bir metastabil formunun veya amorf şeklinin müstahzar yapımında kullanılması gerekir. Bazen müstahzar yapımında amorf şekil kullanılmışsa onun kristalize olmaması için veya uygun bir metastabil şekil kullanılmışsa onun elverişsiz diğer bir şekle dönüşmemesi için farmasötik şekil içine katkı maddesi konulması gerekir. Bir çok incelemede çeşitli ilaçların (aspirin, sulfonamidler, kloramfenikol palmitat, eritromisin, meprobamat ve klordiazepoksid hidroklorür gibi) farklı polimorflarının biyoyararlanımlarının değişik derecelerde olduğu bulunmuştur.

**6. Solvasyon durumu:** İlaç molekülleri solventin uçurulması sonucu solüsyon içinden kristal haline geçerlerken, içinde buldukları solvent moleküllerini (çoğu zaman su molekülleri) kristal yapısı içinde düzenli bir oranda hapsederler. Bu tür kristallere genel bir adla **solvatlar** ve eğer solvent su ise **hidratlar** denilir. Solvatlar değişik kristal şekilleri halinde bulunurlar ve bu şekillere **psödopolimorflar** denilir. Aynı ilacın çeşitli psödopolimorflarının sudaki çözünürlükleri ve bu nedenle mide–barsak kanalından

biyoyararlanımları farklıdır. Genellikle bir ilacın, varsa, hidrat şekli anhidrat şekline göre daha hızlı ve daha fazla çözünür. Diğer tür solvatlarda (alkolatlar gibi) sözkonusu ilişki çok daha karmaşıktır.

**7. Kompleks oluşumu:** Absorpsiyonu etkileyen diğer bir fizikokimyasal faktör kompleks oluşumudur. Suda yavaş ve az çözünmesi nedeniyle biyoyararlanım sorunu oluşturan ilaçları başka ilaç veya maddelerle kompleks haline getirmek suretiyle biyoyararlanımları artırılabilir. Söz konusu komplekslerde genellikle iki molekülün zayıf bağlarla (hidrojen bağları gibi) reversibl bir şekilde bir araya getirilmesi öngörülür. Kompleks oluşturma suretiyle ilaç absorpsiyonunun artırılmasına bir örnek kafein ile kompleks yapılan ergotamin tartratın biyoyararlanımının artırılmasıdır. Ayrıca ilaçların barsakta safra asitleriyle veya tablet içine “ıslatıcı” olarak katılmış surfaktan maddelerle oluşturdukları kompleksler onların çözünürlük ve absorpsiyonlarını artırabilir.

İlaçların mide–barsak kanalında, suda çözünmeyen partikül şeklindeki ilaçlarla (aktif kömür, kaolin, vb.) veya makromoleküllerle ya da bazı çok değerlikli metal iyonları ile kompleks yapması onların absorpsiyonlarını azaltabilir. Kalsiyum, alüminyum ve magnezyum bileşiği veya sukralfat gibi antiasidler, süt ve yoğurt gibi kalsiyumdan zengin besinler veya demir bileşiği antianemik ilaçlar tetrasiklinlerle şelat yaparak onların absorpsiyonunu azaltırlar. Benzer şekilde sukralfat, demir ve çinko bileşikleriyle fluorokinolon türevi antibakteriyel ilaçlar arasında da şelat oluşumu söz konusudur.

## **İlaçların mide–barsak kanalından absorpsiyonunu etkileyen fizyolojik faktörler**

İnce barsaktan absorbe edilen ilaçların etkisinin başlama süresi, **midenin boşalma süresine** göre azalır artabilmektedir. Bunun nedeni boşalma süresindeki değişimin ilacın esas absorpsiyon yeri olan ince barsağa erişme süresini etkilemesidir. Yemekten sonra midenin boşalması eksponensiyel bir biçimde gelişmekte ve normal olarak mide boşalmasının yarılanma ömrü (mide içeriğinin hacminin yarıya inmesi için geçen süre) 20–60 dakika arasında değişmektedir. Mide boşalmasının gecikmesi sonucu ilacın asid ortamda fazla kalması, asidik ilaçların dissolüsyonunu geciktirir, **bazık ilaçların dissolüsyonunu** ise artırır; böylece birinci tür ilaçların absorpsiyonu azalabilir, ikincilerin absorpsiyonu ise artabilir. Boşalmanın gecikmesi, asid ortamda veya mide suyundaki enzimler tarafından **parçalanmış ilaçların** da biyoyararlanımını azaltır.

Çeşitli faktörler midenin boşalma hızını etkileyebilirler. Mide içeriğinin hacminin artması, yağlı besinler, sıcak besinler, heyecan, fazla efor, yüksek konsantrasyonda elektrolit ve hidrojen iyonu, fazla viskoz sıvılar, bazı ilaçlar (antikolinergik ilaçlar, gangliyon blokörleri, nikotin, morfin ve diğer opioidler, levodopa, beta–adrenerjik agonistler ve amfetaminler), ayakta durma, mide ülseri (fakat duodenum ülseri değil), hipokalemi, hiperglisemi ve diabetik gastroparezi midenin boşalmasını **geciktirir**. Öte yandan, açlık, soğuk besinler, dilüe solüsyonlar, hafif egzersiz, yatma (özellikle sağ yan üzerine), duodenum ülseri, Zollinger–Ellison sendromu ve vagotomi midenin boşalmasını **hızlandırır**.

**Barsak motilitesi**, barsaktan ilaç absorpsiyonunu etkilemesi beklenen bir diğer faktördür. İshal halinde olduğu gibi barsaktan geçişin hızlanması absorpsiyonu azaltır. Buna karşılık barsak motilitesinin azalmasının (bazı hastalık hallerinde veya antikolinergik ya da gangliyon blokörü ilaçların alınması halinde olduğu gibi), barsaktan geçiş süresini uzatması nedeniyle absorpsiyon oranını artıracakı düşünülebilir. Ancak, bu durumda barsak içeriğinin çalkalanması azalmış olduğundan katı farmasötik şekilde verilen ilacın disintegrasyonu, dissolüsyonu ve ayrıca ilaç moleküllerinin mukoza yüzeyi ile temas olanağı azalmıştır. Bu nedenlerle, özellikle katı farmasötik şekil içinde verilen ilaçların absorpsiyon oranı, motilite azalması halinde normal durumdakinden bazen daha düşük olabilir. Bazı ilaçlar, özellikle aktif transport veya kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle absorbe olanlar, ince barsağın sadece

belirli ve kısa bir segmentinden geçerken absorbe edilirler. Örneğin demir veya tiamin ve riboflavin gibi vitaminler ince barsağın yukarı kısmından absorbe edilirler. B<sub>12</sub> vitamini ise ileumda absorbe edilir. Barsak motilitesinin artması özellikle bu tür ilaçların absorpsiyonunu büyük ölçüde azaltır.

Bazı ilaçlar (alkol, atropin, klasik antihistaminikler ve kloramfenikol gibi) gastrointestinal kanal mukozasından kolayca ve tam olarak absorbe edildiklerinden yukarıda sayılan çeşitli faktörler tarafından fazla etkilenmezler; fakat ilaçların çoğu mide–barsak kanalından normalde bile yavaş ve ancak kısmen absorpsiyona uğrarlar ve kalan kısımları feçesle atılır. Bu son gruptaki ilaçların absorpsiyon hız ve oranları yukarıda sayılan çeşitli faktörler tarafından daha çok etkilenir.

Bazı ilaçlar için, mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı ve oranı bakımından, **kişiler arasında önemli farklar** bulunmaktadır. Bu durum bazen, yukarıda absorpsiyonu etkilediği belirtilen fizyolojik faktörler yönünden kişiler arasında varolan farktan ileri gelir. Bazı ilaçlar (oral antikoagülan ilaçlar gibi) absorpsiyon oranlarının kişiler arasında büyük ölçüde değişmesi ile tanınmışlardır.

Mide–barsak mukozasından geçen **kan akımının** dolaşım şoku ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlarda azalması, ağızdan alınan ilaçların absorpsiyonunu geciktirebilir ve azaltabilir. Son olarak, barsak epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan ve ATP'ye bağımlı bir aktif transport proteini olan **P–glikoprotein** hücre içine giren bazı ilaç moleküllerini barsak lumenine atmak (**efluks**) suretiyle onların absorpsiyonunu önler (örneğin siklosporin ile olduğu gibi).

**Malabsorpsiyon durumlarında ilaç absorpsiyonu:** İnce barsaktan besin öğelerinin absorpsiyonunun bozulmasına bağlı bir semptom kompleksi diye tanımlanan malabsorpsiyon sendromunda ilaçlardan bazılarının absorpsiyonu değişikliğe uğrayabilir. Aynı değişiklik esas olarak terminal ileumun hastalığı olan Crohn hastalığında da oluşur. Ayrıca total gastrektomi ve ince barsak rezeksiyonları gibi mide–barsak kanalının fizyolojisinde önemli değişiklikler yaratan durumlarda da bazı ilaçların absorpsiyonu azaltabilir.

## **Besinlerin ilaç absorpsiyonuna etkisi**

Ağızdan alınan ilaçların çoğunun, besinler gibi, yemek sırasında alınmaları adet olmuştur. İlacın, yemek zamanı ve gerektiğinde gece yatma saati gibi belirli zamanlarda alınması hastanın uyuncunu artırır ve dozların atlanmaksızın alınmasına yardım eder. Bebeklerde ağızdan ilaç verilmesinin süt ve mama ile birlikte olması çoğu zaman bir zorunluluktur. Bazı ilaçların ise mide–barsak mukozası üzerine tahriş edici etki yapmaları, onların yemekle birlikte alınmalarını gerektirir.

Yukarıda belirtilen durum, ilaç absorpsiyonunun besinler tarafından değiştirilip değiştirilmediğinin bilinmesinin önemini ortaya koyar. Bazı ilaçlar, özellikle yeni çıkan ilaçlar insanlarda bu yönden incelenmiştir; fakat pek çoğu halen incelenmemiş durumdadır. Bu incelemelerde, yemekte veya aç karna ilaç alan kişilerde, ilacın absorpsiyon hızı ve derecesi plazma konsantrasyonu – zaman eğrisindeki değişmeye bakarak karşılaştırılır. Genel bir kural olarak **son yemekten iki saat sonra başlayan ve gelecek yemekten bir saat önce biten süre** içinde ilaç alınması aç karna alınma olarak kabul edilir. Yemeğe belirtilen sınırlardan daha yakın olan bir zamanda ilaç alınır, absorpsiyon yemek sırasındaki kadar olmasa bile besinden etkilenebilir.

Kural olarak aç karna veya tok karna ilaç alınması ilacın **absorpsiyon oranını** (bu anlamdaki biyoyararlanımını) **genellikle değiştirmez**; fakat absorpsiyonun hızını değiştirebilir. Aç karna alınan ilaç midede uzun süre kalmadan barsağa geçtiği için daha hızlı absorbe edilir, plazma düzeyi daha hızlı yükselir ve daha yüksek doruk konsantrasyon oluşturur. Bu nedenle etkisi daha çabuk başlar; etki şiddetinde artma olabilir. Ek olarak, aç karna ilaç alındığında, tokken

ilaç alınması haline kıyasla, ilaç moleküllerinin midede bulunan besin parçacıkları ve mide mukozasını kaplayan musin tabakası tarafından adsorpsiyon veya kompleks oluşması suretiyle tutulması az veya hiçtir. Bu durumda bazı ilaçların absorpsiyonu daha erken başlayabilir ve nadiren de absorpsiyon oranı biraz artabilir. Öte yandan yemeğin çok az sayıda ilacın absorpsiyon oranını artırdığı saptanmıştır. Ancak absorpsiyon oranı artması çoğu zaman sanal bir durumdur; gerçekte yemek, ilacın karaciğerde presistemik eliminasyonunu azalttığı için sonuçta sistemik biyoyararlanımını artırmış olur.

Vurgulanması gereken diğer bir nokta, absorpsiyonun çabuk olması ve etkinin çabuk başlamasının sadece **tek doz halinde ilaç alındığında** önemli olmasıdır. Örneğin baş ağrısı ve benzeri akut ağrılar için veya uyumak için ilaç alındığında bu nokta önemlidir. Birçok hastalıkta ilaçlar günlerce, haftalarca veya aylarca hergün belirli aralarla tekrarlanan dozlarda alınırlar. Bu durumda, ilacın plazmada plato konsantrasyonu (bak. 7. Konu) oluşturmasından sonra, bireysel dozların absorpsiyonunun yavaşlaması veya hızlanması olayı, absorpsiyon oranı değişmediği sürece ortalama plato konsantrasyonunu ve ilacın etki şiddetini değiştirmez. Absorpsiyon gecikmesinin, **ilacın etki şiddetine yansımalarının** derecesi eliminasyon yarılanma ömrüne bağlıdır. Gecikme eliminasyon yarılanma ömrü kısa olan ilaçların terapötik etkilerini azaltır; yarılanma ömrü orta veya uzun olan ilaçların ise terapötik etkilerinin başlamasını geciktirmekten başka bir sakıncaya neden olmaz. Ancak, doz–yanıt eğrisi dik olan ilaçlar ve terapötik indeksi veya diğer bir deyişle terapötik penceresi dar olan ilaçların kullanımını sırasında, absorpsiyonunun besinlerle azalması veya artması **önemli klinik sorunlara** neden olabilir.

**Besinlerin ilaç absorpsiyonunu etkilemesinde rol oynayan faktörler:** Besinlerin ilacın absorpsiyonunun hızını veya derecesini değiştirmesinde birçok faktör rol oynar.

(i) **Mide boşalması:** Besinler tarafından mide boşalması geciktirilir. Bu gecikmenin ilaçların absorpsiyonu üzerine etkilerinden yukarıda ayrıntılı olarak söz edilmiştir.

(ii) **Mide salgısı ve safra salgısı:** Yemek sırasında midenin asid ve enzim salgısı artar. Bu durum anılan salgılara dayanıksız ilaçların yemekle birlikte alındıklarında biyoyararlanımlarının azalmasının diğer bir nedenini oluşturur. Yemekten bir süre sonra midenin boşalmaya başlaması, duodenum içine safra salgılanmasını artırır. Safra asidleri, sürfaktan etkileriyle suda az çözünen bazı ilaçların ince barsakta dissolüsyon ve absorpsiyonunu artırabilirler.

(iii) **İlaçla birlikte alınan sıvı miktarı: Bol su ile birlikte alınma** genellikle absorpsiyonu çabuklaştırır ve artırır. Bunun başlıca dört nedeni vardır: (i) Dilüe durumda olan yani fazla hacimde bulunan solüsyon, midede gerilim reseptörlerini uyararak mide boşalmasını kolaylaştırır; hipertonic sıvı ise mide boşalmasını geciktirir. (ii) Osmolalitesi düşük olan solüsyon ile kana net su (solvent) transferi artar ve su ile birlikte ilaç absorpsiyonu da hızlanır. (iii) Bol su ile birlikte alınma, suda az çözünen ve dissolüsyon sorunu olan ilaçların dissolüsyonunu ve sonuçta absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle aspirin, ampisilin, tetrasiklinler ve demir tuzlarının fazla su ile alınması tavsiye edilir. (iv) Bol su, midenin asiditesini biraz olsun dilüe ederek ve mide boşalmasını hızlandırarak aside dayanıksız ilaçların (örneğin penisilin G, kloksasilin, ampisilin, eritromisin ve eritromisin stearat gibi) absorbe olma olanağını artırır. Ancak, genel olarak tüm ilaçları alırken su yerine meyve suyu veya gazlı (CO<sub>2</sub>'li) içkiler (kola, gazoz vb.) gibi asid nitelikte sıvılar kullanılmamalıdır.

(iv) **Besin ve besin öğeleri ile fiziksel etkileşme:** Besin içindeki çok değerlikli metal iyonlarıyla veya protein parçalanma ürünleriyle ya da sindirilmeyen makromoleküllerle ilaç molekülleri kompleks oluşturabilirler. Bu durum absorpsiyonu azaltır. Ayrıca mide ve barsakta besin maddeleri ve posaları, ilaç moleküllerinin mide veya barsak mukoza yüzeyine erişme şanslarını kitleleri ile engellerler. Bunun sonucu ilaçların gerek pasif difüzyon ve gerekse aktif transport suretiyle absorpsiyonları azalabilir.

(v) **Splanknik kan akımı:** Yemek sırasında, verilen besinlerin türüne göre değişen bir ölçüde, splanknik kan akımının genellikle arttığı bulunmuştur. Proteinlerden zengin sıvı besinler, kan akımını artırdıkları halde, glukozdan zengin sıvı besinlerin splanknik kan akımında geçici bir azalma yaptığı saptanmıştır. Ancak söz konusu kan akımını, besin alınmasından başka, yemek sırasındaki ve yemekten sonraki fiziksel ve ruhsal durum da (istirahat halinde ve gevşemiş olma gibi) etkiler. Splanknik kan akımının hızlanması, absorbe edilip karaciğerden geçen ilaçların **hepatik ekstraksiyon oranını** azaltır. Bu durum, ilk geçişte eliminasyon oranı yüksek olan ilaçların biyoyararlanımını artırır.

### ***Besinle birlikte ilaç alınışının absorpsiyonu etkileme dışındaki***

**Önemi:** Mide mukozasını tahriş eden veya bulantı, kusma ya da mide ile ilgili diğer bozukluklara neden olan bazı ilaçların besinle alındığında absorpsiyonu biraz azalsa ve gecikse bile, tahrişi önlemek için yemekte alınması tavsiye edilir. Bu tür ilaçlara örnek olarak aspirin, diğer antiinflamatuvar analjezikler, sulfonamidler, sulfonilüreler, glukokortikoidler, metronidazol, tetrasiklinler, nalidiksik asid, klorpromazin, etakrinik asid, hidroklorotiazid, klorotiazid, triamteren, demir tuzları, potasyum klorür, bromokriptin, allopurinol, levodopa ve karbamazepin sayılabilir.

### **Absorpsiyon yerini, süresini ve hızını kontrol eden özel farmasötik şekiller**

***Barsakta açılan–kaplamalı tablet, draje veya kapsül:*** Mide suyunda pepsin veya asid etkisi altında parçalanan ya da mide mukozasını tahriş eden ilaçlar, mide ortamında ayrılmayan, fakat barsakta çözünüp ortadan kalkan bir maddeden (keratin, jelatin, stearat türevleri, selüloz asetat ftalat ve lak gibi) yapılmış kapsül içinde veya bu maddelerden oluşan film ile kaplanmış tabletler veya draje şeklinde hazırlanırlar. Bunlar, barsakta pH'nin 5'ten yukarı olduğu bölgede parçalanarak içlerindeki ilacı salıverirler. Bu tür farmasötik şekiller barsakta açılan–kaplamalı (enteric-coated) tablet, draje veya kapsül olarak anılırlar. Ancak her film kaplamalı tablet, barsakta açılan kaplamalı değildir. **Film kaplama, şeker kaplama (draje)** veya ilacı **kapsül** içine koyma, çoğu zaman etkin maddeyi nem ve güneş ışığı gibi bozucu çevre koşullarından korumak veya kötü lezzetini saklamak için yapılır ve kaplama maddesi olarak genellikle metilselüloz ve karboksimetilselüloz kullanılır. Bazı müstahzarlarda kaplama, tabletin veya kapsülün etrafına değil onların içine konulan yüzlerce granül veya partikülün etrafına yapılmıştır (mikrokapsüller).

***Modifiye–salan\* (uzatılmış etkili) farmasötik şekiller:*** Ağızdan alınan kısa etki süreli ilaçların etki süresini uzatmak, onların daha uzun (en az 2 kat daha uzun) aralıklarla, tercihen günde bir kez alınmasını sağlamak ve hemen salıveren olağan farmasötik şekillerde günde birkaç kez alındıkları zaman ilaç kan düzeyinde meydana gelen büyük genlikli dalgalanmaları önlemek için, mide–barsak kanalında ilacı yavaş salıveren ve diğer adıyla uzatılmış etkili tablet ve kapsül şekilleri yapılır. İlacın daha uzun aralıklarla alınması, hastanın uyuncunu artırır ve doz aralarında (özellikle uyku sırasında) vücuttaki ilaç konsantrasyonunun subterapötik düzeye düşmesini önler. Bu tür farmasötik şekillere yabancı literatürde **sürekli salan, (sustained release), yavaş salan (slow release; SR) ve gecikmeli (retard)\*** tablet, kapsül veya draje gibi adlar verildiği gibi, “extentab”, “spansule” vb. gibi patentli adlar da kullanılır.

Yukarıda değinildiği gibi ilaçların mide–barsak kanalından absorpsiyon hızı, kısmen onların farmasötik şekillerinin disintegrasyon ve dissolüsyon hızına bağlıdır. Modifiye salıveren şekillerin yapılmasında bu ilkedden yararlanılır ve çeşitli farmasötik teknoloji yöntemleri ile **disintegrasyon ve dissolüsyon hızı azaltılır**; böylece ilacın barsaktan absorpsiyon süresi ve bunun sonucunda etki süresi uzatılır. Hasta uyuncunu artırma avantajına karşın, modifiye salıveren şekillerde absorpsiyon oranındaki, dolayısıyla biyoyararlanımdaki değişkenlik önemli derecede olabilir. Bunlar, hemen–salıveren olağan tablet veya kapsüllere göre daha

seyrek alındıkları için onlara göre içlerine daha fazla (bazen 2–3 katı) ilaç konulmuştur; bu nedenle olağan–dışı olarak yapım hatası sonucu ilacı çabuk salıverirlerse (**doz dampingi** olayı), akut ilaç zehirlenmesine neden olabilirler.

Modifiye salan farmasötik şekillerin gereği ve yararı, ilacın **eliminasyon yarılanma ömrüne** ve dolayısıyla olağan şekillerinin günlük alınma sıklığına göre değişir. Günde 3 kez veya daha sık alınması gereken ve eliminasyon yarılanma ömrü 4 saatin altında olan ilaçların modifiye–salıveren farmasötik şekilleri genellikle gerekli ve yararlıdır.

**Hız kontrollü farmasötik şekiller:** İçindeki ilacı önceden saptanmış sabit bir hızda (sıfır derece kinetiğine göre) ve belirli bir süre boyunca salıveren farmasötik şekillerdir; bu farmasötik şekillere “**terapötik sistemler**” adı verilir. Bunların ağızdan verilenlerine **gastrointestinal terapötik sistemler** (GİTS) adı verilir. Oral uygulananların çoğu OROS simgesi ile adlandırılan oral osmotik terapötik sistemlerdir. Tablet şeklindeki bu sistemde ilaç özel bir ozmotik (suda çok çözünen) madde ile karıştırılmıştır ve yarıgeçirgen bir membran gibi hareket eden sert bir filmle kaplanmıştır. Bu kaplama üzerinde ilacın salıverildiği ufak bir delik bulunur. Bronkodilatör bir ilaç olan salbutamolun bu şekilde etkisi uzatılmış tableti (Volmax tablet) ve benzer nitelikteki bir nifedipin tableti (Adalat Chrono) Türkiye’de pazarlanmıştır.

## **İlacın mide–barsak kanalından absorpsiyonu ile sistemik dolaşıma girişi arasında meydana gelen olaylar**

**İlk geçişte eliminasyon (presistemik eliminasyon):** Mide–barsak mukozasından absorbe edilme sırasında ilaç molekülleri mukozanın kapillerlerinden portal dolaşıma girerler. Mide–barsak mukozası içinden ve özellikle, portal kan içinde karaciğer lobüllerinin sinusoidleri içinden geçerken çoğu ilaç, mukoza epitel hücreleri veya karaciğer hücreleri içine alınırlar ve bu hücreler içindeki enzimler tarafından önemli ölçüde metabolize edilip inaktif metabolitlere dönüştürülürler; bazı ilaçların değişmiş şekli ve/veya metabolizma ürünleri (metabolitleri) safraya itrah edilirler. Barsak epitel hücreleri ilaç yıkan bazı enzimler (örneğin, glükuronat, sülfat, metil ve glutathion konjügasyonu yapan veya ilaçları oksidleyen inaktive edici enzimler) içerir, hatta bazıları bu hücrelerde (örneğin ilaçların pekçoğunun metabolizmasına katkıda bulunan CYP3A4 enzimi) karaciğer hücresindekine yakın düzeyde bulunur. Ayrıca barsak epiteli ve karaciğer hücreleri üzerinde bulunan p-glikoprotein (P-gp) ilaçların sırasıyla barsak lumenine ve safraya atılmasını artırarak eliminasyonu artırır. Absorbe edilen ilacı sistemik kan dolaşımına ulaştırarak yol üzerinde, sözü edilen olaylara maruz kalmaları sonucu ilaç moleküllerinin tümü sistemik dolaşıma (vena cava inferior’a) ulaşamaz. Bu olaya ilk geçişte eliminasyon, presistemik eliminasyon ve **ilk geçiş tesiri** gibi adlar verilir. İlaçların çoğu için presistemik eliminasyon önemli ölçüde meydana gelmez. Ancak bu olaya önemli ölçüde maruz kalanlar, yani oral biyoyararlanımları bu nedenle çok düşük olan ilaçlar, vücuda ilk girişlerinde karaciğerden geçmeyi gerektirmeyen diğer yollardan (parenteral, sublingual gibi) kullanılırlarsa bu sakıncadan kurtulunabilir.

İlk geçişte fazla eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle **fazla lipofiliktirler**; bundan dolayı absorpsiyonları % 100’e yakın oranda olur; fakat sistemik biyoyararlanımları, çoğu zaman % 50’nin altındadır. Bu nedenle **oral ve parenteral dozları arasında büyük fark** vardır. İlk geçişte eliminasyon gösteren ilaçların diğer özelliklerine Kitabın 10. Baskısında değinilmiştir.

**Enterohepatik döngü:** Karaciğer lobülleri içindeki sinusoidlerden geçerken, karaciğer hücreleri tarafından kısmen yakalanan ilaçlardan bazıları, metabolize edildikten sonra, **safrada itrah edilirler**. Karaciğer hücresinde ilaçtan oluşan **glükuronat ve sülfat metabolitleri (konjüгатları)** safrada ince barsak lumenine geldiğinde orada bulunan beta–glükuronidaz ve sülfataz enzimleri tarafından hidroliz edilir. Glükuronat veya sülfat

metaboliti absorbe edilmediği halde, hidroliz sonucu oluşan serbest şekildeki ilaç absorbe edilerek tekrar karaciğere gelir. İlacın bir kısmı sistemik dolaşıma geçerken kalanı tekrar safraya itrah edilir. İlacın bir kısmının, giderek azalan bir şekilde, ince barsakla karaciğer arasında bu şekilde dolanmasına **enterohepatik döngü** (siklus) adı verilir. Bu olay ağızdan alınan ilaçların etki sürelerinin uzamasına neden olur. Kloramfenikol, klorpromazin, dijitoksin ve steroid yapılı bazı ilaçlar bu olaya maruz kalan ilaçlara örnektirler.

İlacın konjüгат şeklindeki inaktif metabolitlerinin hidrolizini sağlayan yukarıda belirtilen enzimler kısmen **barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar** tarafından barsak lumenine salgılanırlar. Bazı antibiyotiklerle tedavi sırasında mikroflora azalmış olduğundan, enterohepatik döngüye uğrayan ilaçların barsakta hidrolizi ve geri alınması ve dolayısıyla ilacın etkinliği azalır. Ampisilin ve tetrasiklin gibi antibiyotiklerin, oral kontraseptif steroidlerin etkinliğini azaltabilmeleri bu şekilde açıklanır.

## ii. Sublingual ve bukkal ilaç uygulama

Ağız boşluğu mukozası, kan kapilerlerinden ve lenf damarlarından zengin bir yapıdır. Ağız içi ortamın pH'si 6.2–7.4 arasındadır. İlaçlar buradan belirli koşullarda oldukça hızlı bir şekilde absorbe edilebilirler. Ancak, absorpsiyon yönünden **bazı sakıncalar** da vardır: (i) Ağız boşluğu mukozasının yüzeyi küçüktür (200 cm<sup>2</sup>) ve (ii) Salya akışı ve salyanın devamlı yutulması nedeniyle ilacın ağız boşluğunda yeterli miktarda emilimine izin verecek süre tutulması olanaksızdır. Bu nedenle, bu yoldan verilen ilaçlar, genellikle ufak miktarları ile (bir mg'dan az veya bir ya da birkaç mg gibi) etki oluşturan yani **gravimetrik etki gücü yüksek**, ayrıca **fazla lipofilik** veya daha iyi bir deyişle **geçirilgenliği yüksek** ve böylece çok kısa sürede absorbe edilebilen ilaçlardır. Sublingual (dil altına) veya bukkal (ağız içine) verilmiş ilacın sistemik dolaşıma girebilmesi için karaciğerden geçmesi gerekmediğinden, etkisi çabuk başlar ve absorpsiyon kısa sürede tamamlandığından etki güçlü olur. Yukarıda sayılan özelliklere uyan, fakat fazla presistemik eliminasyona uğraması nedeniyle oral verilemeyen **kısıtlı sayıda ilaç** bu yoldan verilir. Böyle bir ilaç olan nitrogliserin'in sistemik etkisi, uygulamadan yarım ile bir dakika sonra başlar. Diğer bazı organik nitratlar (izosorbid dinitrat gibi), izoprenalin, buprenorfin, nifedipin, bazı ergot alkaloidleri, steroid yapılı seks hormonları (metiltosteron gibi) ve pirosikam da bu yoldan verilebilirler. Sublingual veya bukkal uygulamaya özgü ilaçlar, genellikle çabuk çözünen küçük **tablet** şeklinde hazırlanırlar. Tablet dil altına veya diş eti ile yanak mukozası arasına konulur. Hastada ağız kuruluğu varsa, sublingual tabletin çözünmesi yavaşlar ve ilacın etkisi gecikebilir; önceden ağız ıslatmak suretiyle bu durum önlenebilir. İlaçların basınçlı aerosolları (nitrogliserin ve ergotamin aerosolları gibi) ağız içine püskürtülerek ya da ilaç solüsyonu (midazolam gibi) ağız boşluğuna damlatılarak oradan absorpsiyona bırakılabilir. İlaç solüsyon halinde ise bunu bir kesme şeker parçası üzerine damlattıktan sonra şekerini ağızda erimeye bırakarak uygulamak da mümkündür.

## iii. Rektal ilaç uygulama

İlaçlar rektuma, ya lokal etki elde etmek için (hemoroid gibi anus hastalıklarında ve rektum hastalıklarında olduğu gibi) veya ağız yolundan ilaç vermenin güç ya da olanaksız olduğu durumlarda rektum mukozasından absorbe edilmeye bırakılarak sistemik etki elde etmek için uygulanırlar. Sistemik etki elde etmek amacıyla rektal ilaç uygulanmasına, genellikle bebeklerde (ağızdan ilaç vermek zordur) veya bulantı ve kusma hallerinde ya da mideyi tahriş eden (aminofilin, aspirin ve benzerleri gibi) ilaçların verilmesi için başvurulabilir. İlaçlar rektuma genellikle **süpozituar** şeklinde, bazen de merhem veya solüsyon halinde uygulanırlar. **Süpozituar**ların katı olan **sıvağının** (taşıyıcısının) vücut sıcaklığında erime süresi, bileşimi, ilaç partikülünün büyüklüğü ve ilacın dissolüsyon hızı, absorpsiyonun hızını ve etkinin başlaması süresini etkileyen faktörleri oluşturur. Rektal yoldan uygulanan ilaç

solüsyonu veya süspansiyonuna **enema** adı verilir; bu sıvı şekil, tahriş yapacak kadar hipertonic olmamalı ve ufak hacimli (1–75 ml) olmalıdır. Aksi takdirde solüsyon, defekasyon refleksini uyarak çabuk atılır. Hacmi 1–20 ml arasında olan enemalara **mikroenema**, 100 ml'nin üstünde olan enemalara **makroenema (lavman)** denilir. Lavman ilacı absorbe ettirmek için değil, rektum ve kalın barsağı boşaltmak için (barsağın radyolojik incelemelerinden önce veya kabızlık tedavisinde bazen yapıldığı gibi) kullanılır. Rektum, ilaç absorpsiyonu için ince barsağa göre çok daha az elverişlidir; ampulla recti'nin uzunluğu yaklaşık 15–20 cm'dir ve mukozanın yüzünde villus ve mikrovillus'lar bulunmadığı için absorbe eden yüzey yaklaşık 0.05 m<sup>2</sup>'dir. Eğer kişide konstipasyon yoksa, rektum genellikle boş durumdadır. Belirtilen anatomik özellikleri nedeniyle rektal mukozadan ilaçların absorpsiyonu genellikle **az olur ve değişkenlik gösterir**. Bu durum, rektal ilaç uygulanmasının sakıncalarından birini oluşturur. Öte yandan, kolay absorbe edilebilen bir ilaç, alt ve orta hemoroidal venlerin vena porta yerine vena cava inferior'a katılmaları nedeniyle, karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma gireceği için karaciğerin ilk geçiş (yıkıcı) etkisinden kurtulur, etkisi çabuk başlar ve güçlü olur (ancak, üst hemoroidal ven, portal dolaşıma katıldığı için absorbe edilen ilacın bir kısmı karaciğerden geçer). Rektumdan absorbe edilen ilacın ortalama yaklaşık % 60 oranındaki bir kısmının **karaciğere uğramadan** sistemik dolaşıma girdiği kestirilmiştir. Rektal ilaç uygulanmasından sonra defekasyon ne kadar geç yapılabilirse, ilaç rektumda o kadar uzun kalır ve absorpsiyon şansı o kadar artar. Rektumdan ilaç absorpsiyonunun az oluşunun **iki nedeni daha** vardır. Bunlar rektumda su miktarının azlığı nedeniyle, süpozituar içinde verilen katı ilacın dissolüsyonunun zor olması ve bazı ilaçların feçes florası tarafından kısmen yıkılabilmeleridir. Rektal yoldan uygulandığında önemli oranda absorbe edildiği gösterilen ilaçların bazıları şunlardır: genel anestezikler (tiopental ve metoheksital gibi), benzodiazepinler (diazepam, nitrazepam ve flunitrazepam gibi), analjezikler (aspirin, parasetamol, sodyum salisilat, indometasin, naproksen, ketoprofen, pentazosin ve ketobemidon gibi), teofilin ve propranolol.

## 2. PARENTERAL İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Sistemik etki elde etmek üzere oral yoldan uygulandığında gastrointestinal kanaldan yeterince absorbe olmayan veya orada parçalanmayan ya da çok yoğun ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçları steril solüsyon (injeksiyonluk solüsyon) şeklinde **damar veya doku içine**, sterilize edilmiş bir injektör ve iğne ile vermek gerekir. İlacın çabuk tesir etmesi istenilen acil durumlarda da parenteral yol tercih edilir. Hastanın bilinçsiz durumda olması, ilaç yutamaması, diğer nedenlerle kooperatif olmaması veya bulantı, kusma ve ishal mevcut olması gibi hallerde de bu yolla ilaç vermek gerekebilir. İlaçlar parenteral verildikleri zaman **biyoyararlanımları** genellikle (fakat her zaman değil) **tam** (yani %100) veya tama yakındır. Bu nedenle parenteral dozlar genellikle oral dozlarından daha düşüktür. Çok az sayıda bazı ilaçların parenteral verilmesinde sistemik biyoyararlanımın tam olmayışı, ilacın doku içindeki injeksiyon yerinde veya **akciğerden ilk geçişte** kısmen yıkılmasına bağlıdır. Uygulama yerine iğne batırmayı ve asepsiyi gerektirmesi, ağrılı bir yöntem olması, psikolojik strese neden olabilmesi, hastanın çoğu zaman kendi kendine–injeksiyon yapamaması nedeniyle injeksiyonu yapacak birinin yardımına gerek göstermesi, kullanılan farmasötik şekillerin görece pahalı olması ve bazen damar ya da doku zedelenmesine neden olması veya doku içi yerine yanlılıkla damar içine ilaç verilmesine yol açabilmesi gibi **sakıncaları** vardır. Anafilaktik reaksiyonlar bu yoldan ilaç uygulandığında, diğer yollardan olana oranla çok daha sık oluşur.

Parenteral verilecek ilaçlar genellikle **solüsyon** şeklinde hazırlanmıştır. Bazı ilaçlar ise **süspansiyon** veya emülsiyon halinde hazırlanırlar. Solüsyon ve süspansiyonların sıvağı (taşıyıcısı) genellikle sudur. Sayılan fiziksel şekillerde hazırlanan ilaçlar camdan yapılmış özel kaplarda bulunurlar. Bunlardan en sık kullanılanı **ampul**'dür ve **tek dozluk** ilaç içerir.

**Flakon (viyal)\*** ağzı kauçuk bir tıpa ile kapatılmış ufak şişedir, içinde tek dozda veya çok (müktipl) dozda ilaç bulunur. **Büyük hacimdeki ilaç solüsyonları** (100 ml veya daha fazla), ağzı kauçuk tıpa ile kapatılmış **büyük şişeler**, bazen de plastik poşetler içinde bulunur. Sulu ortamda çabuk bozunan bazı ilaçlar ampul veya flakon içinde **kuru toz** halinde bulunurlar, kullanılacakları zaman su veya fizyolojik tuzlu su ile solüsyon veya süspansiyon haline getirilirler.

Parenteral verilecek ilaç solüsyonlarının veya süspansiyonlarının **steril, vücut pH'sine eşit (7.4) veya buna yakın pH'de**, tercihan **izotonik** ve **pirojensiz** olmaları gerekir. Pirojen, injeksiyonluk solüsyona sudan bulaşabilen bakteri kaynaklı lipopolisakkarid maddelerdir; ateş, üşüme–titreme, kırıklık gibi pirojen reaksiyonu yapabilir. Sterilite parenteral uygulamaya özgü bütün ilaçlarda kesinlikle bulunması gereken bir özelliktir. Büyük hacimde ve intravenöz verilecek ilaç solüsyonları için özellikle önemli olmak üzere, injeksiyonluk solüsyonda **mikropartikül** veya **makropartikül** bulunmamalıdır.

## 1. Damar içine injeksiyon

**İntravenöz injeksiyon ve infüzyon:** En çok başvurulmuş damar içine ilaç uygulama yöntemi ven içine (intravenöz) injeksiyondur. Bu şekilde verilen ilacın etkisi hemen başlar. Biyoyararlanım genellikle %100 olur; fakat intravenöz verilen ilaç, zorunlu olarak geçmesi gereken akciğer dolaşımından ilk geçişi sırasında yıkılırsa veya akciğerlerde tutulursa arteriyel dolaşıma ulaşan miktarı azalacağından sistemik biyoyararlanım %100'ün altına düşebilir.

İntravenöz injeksiyon için, genellikle kolda dirseğin ön yüzündeki **antekubital ven** gibi içinden fazla kan geçen ve çevresine sıkıca yapıştığı için iğneyi sokmak isterken oynamayan büyükçe yüzeysel venler kullanılır. İntravenöz yolun diğer parenteral yollara göre önemli bir avantajı, büyük hacimdeki solüsyonların bu yolla verilebilmesidir. Ayrıca doku içine injeksiyonu ağrı yapan veya nekroza neden olabilen bazı iritasyon ilaçları, intravenöz olarak ağrı oluşturmaksızın vermek mümkündür (örneğin kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar ve noradrenalin gibi); çünkü damar çeperi ağrılı uyaranlara duyarsızdır ve ayrıca ilaç iğne ucundan çıkar çıkmaz kan ile dilüe olur. Ancak, bu nitelikteki ilaçları verirken solüsyonun damar dışındaki doku içine kaçırılmamasına dikkat edilmelidir. Ayrıca tahriş edici veya vazokonstriktör ilaçlar, ufak venler (el sırtı veya ayak sırtındakiler gibi) içine verilirlerse bunlarda kan akışı az olduğu için verilen sıvı, kanla yeterince dilüe olamaz; damar büzülmesinden dolayı akışın durması ve ayrıca tromboflebit oluşması olasılığı artar.

İntravenöz yoldan uygulanacak ilaçlar genellikle suda solüsyonlar halinde hazırlanırlar; su ile karışabilir (water miscible) sistemler halinde hazırlanmış suda–yağ (oil-in-water) tipi besleyici emülsiyonlar da bu yoldan kullanılabilir. Fenitoin ve diazepam ampullerinde olduğu gibi bazen ilacı su ile karışabilir duruma getirmek için solüsyona propilen glikol ve etanol gibi çözücüler katılır; bu şekilde hazırlanmış solüsyonların intravenöz injeksiyonundan sonra içindeki solvent kan ile dilüe olunca ender de olsa ilaç çökebilir ve akciğerde mikroembolilere neden olabilir.

Bu yolla ilaç verilmesi **iki şekilde** yapılır: (i) ufak hacimdeki (genellikle 10 ml'ye kadar) ilaç solüsyonunun kısa zamanda (bir veya birkaç dakika içinde) injeksiyonu, (ii) büyük hacimdeki izosmotik sıvılara (genellikle fizyolojik tuzlu su veya % 5'lik glukoz solüsyonuna) karıştırılmış ilaç solüsyonunun yavaş olarak (dakikada bir veya birkaç ml sıvı damar içine gidecek şekilde), uzun sürede, genellikle sabit hızda verilmesi. Bu yöntemlerden ilki **intravenöz bolus injeksiyon** ve ikincisi **intravenöz infüzyon** veya **venokliz** adını alır. Bolus injeksiyon 5 dakikaya kadar sürecek şekilde yavaş da yapılabilir.

İntravenöz injeksiyon, **injektör** ile yapılır; bu tür uygulamanın mümkün olduğu kadar yavaş (bir veya bir kaç dakikada) ve hastanın reaksiyonu gözelti olarak yapılması gerekir. Bazı ilaçların hızlı injeksiyonu, dolaşımı ve solunumu deprese edip tehlikeli durumlara yolaçabilir.

İntravenöz infüzyon yapmak için genellikle, verilecek sıvının şişesi ile ven arasına yerleştirilen ve **infüzyon takımı** (seti) diye adlandırılan bir plastik boru sistemine gereksinim vardır. İlaç solüsyonu vücuda göre yükseğe yerleştirilmiş şişeden yerçekimi sayesinde boru içinden geçmek suretiyle ven içine istenilen hızda sevkedilir. Boru sistemi üzerinde şişenin altına rastlayan kısımda damla saymaya olanak veren şeffaf bir **damla odacığı** bulunur. Bu odacığın altındaki kısımda bulunan kısaç yardımıyla sıvının **akış hızı** (dakikadaki damla sayısı) ayarlanır. İnfüzyon esnasında, intravenöz ilaç injeksiyonu yapmak gerekirse, infüzyon takımının ven içindeki iğneye yakın kısmında bulunan kauçuk segmenti içine injeksiyon yapılır. İnfüzyon için, solüsyonu yerçekimi ile sevketme yerine **özel infüzyon pompası veya motorize (itici) injektör** kullanılabilir.

**İntraarteriyel injeksiyon:** Sistemik ilaç uygulama yolu değildir. İlacın belirli bir organı etkilemesi veya görüntülemesi istenilen hallerde kullanılır. Örneğin anjiyografi şeklindeki incelemeler için radyopak maddeler bu yolla injekte edilir. Aynı şekilde belirli bir ekstremiteye veya organa lokalize olmuş neoplazmaların tedavisinde ilaç o ekstremitenin veya organın arterine verilebilir.

**Kemik iliğı içine injeksiyon:** Bebeklerde venler küçük olduğundan ve yetişkinlerde de venlerin büzülmesi ya da kalın bir yağ dokusu içine gömülmüş olması gibi hallerde intravenöz injeksiyon güç olduğundan, ilaçlar kemik iliğı içine injekte edilebilir. İntravenöz injeksiyonda olduğu gibi ilaç hızla kana geçer. Çok nadir başvurulan bir yöntemdir. Genellikle sternum içine injeksiyon yapılır.

## 2. Ciltaltına injeksiyon

Ciltaltına (subkütan) injekte edilen solüsyonlar buradaki gevşek yağ dokusu içine yayılıp absorbe edilirler. Ciltaltına injeksiyon için sıklıkla ekstremiteler (**humerus bölgesinin dış yüzü** ve kendi kendine injeksiyonda femur bölgesinin dış yüzü) tercih edilir. Ciltte gerilme ve ağrı oluşturmaması için ciltaltına verilecek ilaç solüsyonunun hacmi 2 ml'yi geçmemelidir. İnjekte edilecek solüsyonun hacmi fazla ise (örneğin 5–10 ml gibi) injeksiyon göbek altındaki bölgede karın derisi altına yapılabilir ve fazla bir gerilme olmaz. İrritan ilaçların solüsyonları ciltaltına uygulandıklarında ağrıya neden olur; bu durumda intramüsküler veya intravenöz uygulamaya başvurulabilir. Ciltaltına injeksiyon, genelde kas içine olandan fazla ağrılıdır. Çünkü ciltte daha yoğun bir biçimde ağrı sinir lifleri vardır. Yağlı solüsyon veya bazı suda süspansiyon şeklindeki ilaçlar ciltaltına injekte edilmemelidirler, absorpsiyonları yavaş ve değişken olur, lokal reaksiyona ve steril abselere neden olabilirler; bunlar intramüsküler injekte edilirler.

Yatan hastalarda bazı ilaçların küçük hacimli standart injeksiyonluk solüsyonu, saatte 0.1–0.3 ml hızında **sürekli ciltaltı infüzyon** ile verilir; bunun için **injektör sürücüsü** (syringe driver) adı verilen özel bir pompa kullanılır. Bu sayede ilacın günde birkaç kez injekte edilerek hastanın rahatsız edilmesinin önüne geçilir. Bir günde verilen solüsyon hacmi 10–20 ml'yi genellikle geçmez. Bu uygulama, injeksiyonla kronik tedavi uygulanması gereken hastalarda yapılır.

Bazı ilaçlar sıkıştırılmış tablet (**pelet**) şeklinde, cilde ufak bir insizyon yapmak suretiyle cilt altına yerleştirilir; buna "**pelet implantasyonu**" denir. Böylece ilacın yavaş ve görece düzenli bir hızda saliverilmesi ve uzun bir süre boyunca (bazen aylarca) absorbe edilmesi ve etkisini sürdürmesi sağlanmış olur. Artık pek kullanılmayan bir yöntem, ilacın cilt yüzeyine solüsyon halinde uygulanması ve cilt üzerine yerleştirilen elektrodlarla akım uygulanarak iyonize ilaç moleküllerinin cilt içinden cilt altına geçirilmesidir. Bu yönteme **iyontoforez** adı verilir. İyonize ilaç cildi kıl folikülleri ve ter bezleri gibi cilt içindeki deliklerden geçer ve ciltaltına ulaşınca absorbe edilir. Böyle bir uygulama aslında transdermal uygulama sayılır. Görece fazla hacimdeki ilaç solüsyonları veya fizyolojik sıvılar (500–1000 ml) içlerine, ciltaltına

yayılmayı artıran hyalüronidaz enzimi (1500 ünite) katılmak suretiyle yavaş olarak ciltaltına infüze edilebilir. Bu yönteme “**hipodermokliz**” denir ve çok seyrek kullanılır.

### 3. İntramüsküler injeksiyon

Genellikle **gluteal kasın** veya gerektiğinde deltoid kasın ya da vastus lateralis (uyluk dış yüzü) kasının içine injeksiyon yapılır. Doku (ciltaltı veya kas) içine verilen ilaç molekülleri lokal olarak oradaki **interstisyel sıvıya dağılırlar**. Küçük molekülü ilaçlar (molekül ağırlığı 3000’den az) kapillerlerden, pasif difüzyon suretiyle kana geçerler. Daha büyük molekülü maddeler ise kısmen lenf damarları yoluyla absorbe edilirler. Molekül ağırlığı 20.000’in üzerinde olan ilaçlar ise tümüyle lenf damarları yoluyla absorbe edilirler. Dokularda lenf akımının hızı, kan akımının yaklaşık % 0.1’i kadar olduğundan lenf yoluyla absorpsiyon çok yavaş olur.

Kas içine injekte edilecek ilaç solüsyonunun hacminin 5 ml’yi geçmemesi tavsiye edilir; ancak 10 ml’lik bir solüsyon ikiye bölünerek sağ ve sol taraftaki kaslar içine injekte edilebilir. Doku içine (ciltaltına veya intramüsküler) ilaç injekte edildiğinde absorpsiyonun hızını kısıtlayan en önemli faktör ilaç molekülünün fizikokimyasal özelliğinden ziyade, **ilaç verilen bölgedeki kan akımıdır**. İstirahat halindeki kas içinden geçen kan akımının hızı ciltaltı dokusundakinden pek farklı değildir. Genellikle etki, bu iki yoldan injeksiyondan yaklaşık olarak aynı süre (10–30 dakika) sonra başlar. Friksiyon ve masaj kas içinden ve ciltaltından absorpsiyonu hızlandırır. Ekzersiz kas içinden olan absorpsiyonu artırır. Şişman kimselerde (özellikle kadınlarda) gluteal gölgede ciltaltı yağ dokusu çok kalın olduğundan yeterince uzun iğne kullanılmazsa injeksiyon kas yerine ciltaltına yapılmış olabilir. İrritan etkisi nedeniyle fazlaca ağrı yapan ilaçlar kas içine lokal anestezi ile birlikte verilebilirler. Tahriş edici ilaçlar kas içinde steril abse, doku nekrozu ve fibrozis yapabilirler.

İlaç süspansiyonları (örneğin prokainli penisilin), sıvı yağlar içinde çözülmüş ilaçlar (örneğin A, D, E ve K vitaminleri ve bazı steroid hormon esterleri) kas içine verince burada bir **depo** oluştururlar ve oradan yavaş olarak absorbe edilirler. Böylece uzun süreli (bazı ilaçlarla 3 aya kadar süren) etki elde edilir ve daha seyrek injeksiyon yapmak suretiyle tedavi sağlanır.

### 3. TRANSDERMAL İLAÇ UYGULAMA

İlacın özel bir farmasötik şekil içinde ve ciltten absorbe edilerek dolaşıma girmesini sağlamak amacıyla cilt üzerine uygulanmasına, transdermal uygulama denilir. Fazla lipofilik ve bir veya birkaç miligram dolayındaki miktarı ile etkili olabilen (bu anlamda güçlü etkili) az sayıda ilaç halen bu şekilde uygulanabilmektedir.

Transdermal uygulama, oral uygulamanın sakıncalarını ve kısıtlılıklarını göstermemesi bakımından, genelde **parenteral uygulamaya** benzemekle birlikte ağrısız uygulanması ve hastanın kolayca kendi kendine uygulayabilmesi gibi, parenteral uygulamada bulunmayan üstünlüklere sahiptir. İstenildiği zaman, örneğin toksik reaksiyon meydana geldiğinde, ciltten farmasötik şekli kaldırmak suretiyle uygulamanın hemen kesilebilmesi bakımından intravenöz infüzyona benzer. Kısa etki süreli ilaçları uzun aralıklarla (bu arada hastayı gece uyandırmadan) uygulamaya olanak vermesi, avantajlarının diğer biridir. Transdermal uygulama için transdermal terapötik sistem olarak anılan özel bir farmasötik şekil veya merhem şekli kullanılabilir.

**Transdermal terapötik sistem (TTS):** Transdermal uygulamaya özgü ve önceden saptanmış **sabit hızda ve sabit süre boyunca ilaç salıveren** farmasötik şekillere, transdermal terapötik sistem (yama, flaster) adı verilir. Bu sistemler 5–30 cm<sup>2</sup> kare yüzey alanı olan **flaster** şeklindedir. Flasterin yaklaşık 1–2 mm tutan enine kesitinde başlıca **4 tabakası vardır** (i) Geçirgen olmayan dış örtü. (ii) **İlaç rezervuarı:** Süspansiyon veya jel ya da silikon polimer filmi içinde ilaç içerir. (iii) Hızı kontrol eden **mikroporöz geçirgen membran:** Rezervuardan ilacın pasif difüzyonla ve sabit hızda cilt üzerine salverilmesini sağlar. (iv)

Zamk tabakası: Cilde yapışmayı sağlar ve az miktarda ilaç içerir. Zamk tabakasının altında ince bir plastik band bulunur ve flaster uygulanacağı zaman çıkartılıp atılır. Transdermal uygulama ilaç içeren merhemi cilde sürmek suretiyle de yapılabilir. Ancak, TTS, merhemnin estetik ve pratik (sıklıkla dozlam hatası, giysilerin altına uygulanamama gibi) sakıncalarını göstermez. Günde 1 kez veya daha uzun aralarla uygulanabilir. Uygulama göğüs ve kulak arkası gibi elbise veya saçla kapatılmış görünmeyen bir yere yapılır. Bazı ilaçların (fentanil gibi) ilk TTS'sinin uygulanmasından sonra ilacın kan düzeyi yavaş yükselir; bu nedenle etkinin başlaması geç olabilir. Ancak kan düzeyi kararlı duruma ulaştıktan sonra, süresi bittiği için çıkartılan flaster yerine yenisi takıldığı sürece düzey oldukça sabit kalır. Bu nedenle TTS uygulaması, ilacın kan düzeyine yansımaları bakımından **intravenöz infüzyona benzer**; ilacın plazma konsantrasyonu–zaman eğrisinin profili iki durumda birbirine benzer şekildedir. Halen nitrogliserin, skopolamin, klonidin, fentanil, testosteron ve estradiol ve türevleri ve projestinler gibi görece ufak miktarlarda kullanılan fazla lipofilik ilaçlar bu şekilde uygulanmaktadır.

#### 4. İNHALASYONLA İLAÇ UYGULAMA

İndikasyona ve kullanılan ilaca bağlı olarak, inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçlar lokal veya sistemik etki oluştururlar. Gaz veya oda sıcaklığında yeterince buharlaşan uçucu sıvı halindeki lipofilik ilaçlar (örneğin azot protoksit gazı veya halotan, izofluran ve sevofluran gibi uçucu sıvı genel anestezikler) soludukları zaman akciğerde alveol membranını aşmak suretiyle hızlı bir şekilde kan dolaşımına geçerler. İnhalasyon suretiyle sistemik etki oluşturmak için uygulanan ilaçların lipid/su partiyon katsayıları büyüktür ve molekülleri görece ufaktır. Bu nedenlerden dolayı alveollerden hızla bir şekilde absorbe edilirler ve etkileri çok çabuk başlayabilir. İnhalasyonla uygulanabilen ve solunum havası içinde alveol boşluklarına ulaşabilen ilaçlar için akciğerler **en verimli absorpsiyon yerini** oluştururlar. Bunun nedenleri şunlardır: (i) Akciğerlerde yaklaşık 300–400 milyon alveol vardır ve bunların çeperinin toplam yüzeyi  $200 \text{ m}^2$ 'yi bulur; aynı şekilde akciğerler kapilerlerden de zengindir ve bunların çeperinin toplam yüzeyi  $90 \text{ m}^2$ 'yi bulur. (ii) Alveol çeperinde alveol membranı ve perialveoler kapiler çeperi birbirine bitişiktir ve incedir; alveol havası ile kapiler kanı arasındaki mesafe  $0.5\text{--}1 \mu\text{m}$ 'dir. Oysaki barsakta lumen ile mukozadaki kapilerler arasındaki mesafe çok daha uzundur ( $40\text{--}100 \mu\text{m}$ ). (iii) Akciğerler en yüksek kan akım hızına sahip organlardır; bir dakikada akciğerlerden geçen kan miktarı kalp debisine ve başka bir deyişle vücudun geri kalan kısımlarının tümünden geçen kan miktarına eşittir. İnhalasyon suretiyle uygulanan gaz veya buhar şeklindeki ilaçların alveollerden absorpsiyon hızını etkileyen fizyolojik ve fizikokimyasal faktörlere ve bu tür uygulamanın kinetiğine genel anestezikler bölümünde değinilmiştir.

Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde bronkodilatör ilaçlar ve antiinflamatuvar amaçla kullanılan kortikosteroidler aerosol (solüsyon) veya ince toz şeklinde inhalasyonla lokal etki elde etmek üzere uygulanırlar. Bu tipte ilaç vermenin bir avantajı çok ufak miktarda ilacın doğrudan etki yerine (bronş ve bronşiyollerin düz kas tabakası gibi) uygulanmasıdır. Böylece, istenmeyen sistemik etkiler en aza indirilmiş olur. İlacın beresol veya ince toz şeklinde inhalasyon yoluyla uygulanması halinde alveol membranından sistemik dolaşıma emilimi yok denecek kadar azdır. Ancak bu avantajlarına karşın, ilacın etkin biçimde uygulanması güç olduğundan hastaların özellikle eğitilmeleri gereklidir.

İnhalasyondan farklı, ancak onun gibi solunum yoluna ilaç uygulamaya yarayan uygulama şekli **intranazal** ve **endotrakeal** uygulamadır. Bazı ilaçların solüsyonu (nazal sprey), burun boşluğuna püskürtülerek oradan absorpsiyona bırakılabilir; nazal sprey şeklinde sistemik etki için verilebilen ilaç örneklerine s.17'de değinilmiştir. Bu yoldan ilaç ince toz halinde püskürtülerek de verilebilir (nazal insüflasyon). Bağımlılık yapıcı ilaç suistimal edenler kokain ve heroin gibi toz ilaçları burunlarına çekerek oradan absorpsiyona bırakırlar. Bunların

ve diğler lipofilik ilaçların burun mukozasından absorpsiyonu çabuk olur ve etkileri birkaç dakikada başlayabilir. Endotrakeal boru (tüp) takılmış hastalarda (kardiyopülmoner resusitasyon veya ameliyat sırasında olduğu gibi), ilaç solüsyonu bu boru içinden geçirilen ince bir kateterden trakea mukoza yüzeyine uygulanarak oradan absorpsiyona bırakılabilirse de endotrakeal ilaç uygulama çok nadir başvuru olan bir yöntemdir.

## ÇEŞİTLİ YOLLARDAN İLAÇ UYGULAMA KONUSUNDA PRATİK BİLGİLER

Tedavinin başarısını önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biri ilaçların doğru uygulanmasıdır. Bu nedenle ilaçları uygulayan hekim ve hemşire gibi sağlık personelinin bu konuda gerekli bilgi ve becerileri eksiksiz edinmiş olması esastır. Ayrıca çoğu durumda hastaların ilaçlarını kendi kendilerine uygulamaları söz konusu olduğundan, bu konuda yeterince bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler. Burada esas dikkat edilmesi gereken husus hastalara anlayacakları bir dille açıklama yapılması ve eğer hastanın eğitim durumu yeterli değilse, ilaç kullanımı ile ilgili talimat ve uyarıların reçeteden ayrı bir kağıda yazılarak veya basit şekillerle gösterilmek suretiyle hastaya verilmesidir. Aşağıda ilaç uygulama ile ilgili bazı pratik bilgiler verilecektir.

1. Lokal ilaç uygulamasından önce ve sonra uygulamayı yapan kişinin elini yıkaması gerektiği mutlaka anlatılmalıdır.
2. Göze ilaç damlatılması için (konjonktival uygulama) hastanın yukarı doğru bakması istenir ve alt göz kapağı aşağı çekilerek kese oluşturup ilaç buraya damlatılır. Bu şekilde uygulanan ilaç solüsyonları, istenmediği halde, nazolakrimal kanaldan buruna geçip daha geniş bir mukoza yüzeyine yayılabilirler; böylece absorpsiyon yüzeyi artacağından dolaşıma geçen ilaç miktarı artar. Bu nedenle atropin ve timolol gibi bazı ilaçların uygulanması halinde sistemik yan tesirler meydana gelebilir. Bu tür ilaçlar uygulanırken solüsyonun buruna sızmasını önlemek için gözün iç köşelerine parmakla basmak suretiyle nazolakrimal kanal ağızlarının kapanması tavsiye edilir.
3. Eğer göze birden fazla çeşit damla uygulanacaksa, sonraki damlayı uygulamadan önce en az 5 dakika beklenmelidir.
4. Göz damlaları gözde yanma hissine neden olabilir, ancak bu birkaç dakikadan uzun sürmemelidir. Daha uzun sürerse bir doktora veya eczacıya başvurulmalıdır.
5. Çocuklara göz damlası uygulamak için çocuk kafasını düz tutacak şekilde yatırılıp, gözleri kapalı iken ilaç gözün köşesine damlatılır. Zorla ocuėun gözünün açılmaya çalışılması gereksizdir.
6. Kulak damlası uygulanacaksa ilaç avuç içinde birkaç dakika tutularak ısıtılmalıdır. Aksi takdirde soğuk bir damlanın özellikle de inflamasyonlu kulak zarına uygulanması çok ağrılı olacaktır.
7. Kulak damlasının zara kadar ulaşabilmesi için ilaç uygulanırken kulak kepçesinin yetişkinlerde yukarı, çocuklarda dışa doğru çekilmesi gerekir.
8. Göz damllarına benzer şekilde kulak damlaları da birkaç dakikadan daha uzun süre yanma veya kaşıntıya neden olmamalıdır. Böyle bir durumda hastaya hekime başvurması söylenmelidir.
9. Burnuna ilaç solüsyonu damlatılan kişinin sırtüstü (yastıksız) yatması, başını iyice geriye doğru ve biraz da damlatma yapılan tarafa doğru eğmesi gerekir. Damlatmadan sonra birkaç dakika bu durumu muhafaza etmelidir. Sonra gerekirse diğer burun deliğine aynı şekilde ilaç damlatılır.
10. Damlatılan ilacın burun mukozası ile yeterince temas edebilmesi için ilaç uygulamadan önce burun temizlenmelidir.

11. Buruna damlatılan ilacın tüm sinus ağızlarına ulaşması isteniyorsa, ilaç uygulandıktan sonra baş dizlerin arasına gelecek şekilde hızla öne eğilmeli ve birkaç saniye bu pozisyonda kalınmalıdır.
12. Transdermal flaster berelenmiş, hasarlı cilde, deri katlantılarının üzerine veya sıkı giysilerin altına uygulanmamalıdır.
13. İnhalasyon yoluyla ilaç uygulanacaksa, önce öksürerek olabildiğince balgam çıkartılmalı ve havayolu açılmalıdır. Aksi halde ilaç partikülleri bronşiyollere kadar ulaşamaz.
14. Aerosol kullanılmadan önce mutlaka çalkalanmalıdır.
15. İnhalasyonla ilaç uygulandıktan sonra, ağız içinde kalan moleküllerin buradan sistemik dolaşıma emilmesini engellemek için hastanın ağzını ılık suyla çalkalaması tavsiye edilmelidir.
16. Supozituar ve vajinal ovül / tablet uygulaması için uygun pozisyon hastaya mutlaka anlatılmalıdır.
17. Supozituar oda sıcaklığında katı olup, vücut sıcaklığında eriyen bir farmasötik şekildir. Esasen buzdolabında tutulması tavsiye edilir. Ancak uygulamadan önce eğer supozituar çok yumuşaksa, kağıdını açmadan soğutularak (buzdolabına koyarak veya akan soğuk suyun altına tutarak) sertleştirilmesi gereklidir.
18. Uygulama sırasında rektum veya vajina mukozasının tahrişini önlemek amacıyla supozituar veya vajinal ovülün /tabletin soğuk suyla ıslatılması önerilir. Uygulamadan sonra birkaç dakika yatar pozisyonda kalınmalıdır.
19. Rektal ve vajinal ilaç uygulamada el temizliğine özellikle dikkat edilmelidir.

**Parenteral injeksiyonlar:** Bu yoldan uygulanan ilaçların etkileri gibi istenmeyen etkileri de oral ve lokal uygulamaya göre daha çabuk ortaya çıkar ve penisilinlere bağlı anafilaktik şok gibi acil durumlar ortaya çıkabilir. Ayrıca injeksiyonun uygun biçimde yapılmaması da bazı istenmeyen sonuçlara yol açabilir. İneksiyonu yapan kişi bunların neler olduğunu ve birşeyler yanlış giderse ne yapılacağını biliyor olmalıdır. Ek olarak, çoğu kere gereksiz derecede tehlikeli ve uygunsuz injeksiyonlar reçete edilmektedir. İlaçların injeksiyona uygun (ampul veya viyal) şekilleri hemen daima tablet, kapsül ve diğer oral dozlam şekillerinden daha pahalıdır. Bu nedenle, hekim her injeksiyon için tıbbi gereksinim ile istenmeyen etki riski, uygunsuz olma ve maliyet arasında denge kurmalıdır. Yalnızca acil durumlar için değil, diğer durumlarda da bazan diğer sağlık personeline (örneğin hemşire) veya hastanın kendisine eğitim vermek gerekebileceğinden, hekim enjeksiyon yapmayı iyi biliyor olmalıdır. İneksiyon görece sokumlu (invazif) bir girişim olduğundan özellikle çocuklarda hastanın korku duyması injeksiyon işlemini zorlaştırır.

Enjeksiyon yapma ile ilgili genel pratik bilgiler

1. İneksiyon için hazırlık yapılırken öncelikle müstahzarın son kullanma tarihine bakılmalı ve son kullanma tarihi geçmiş ürünler kesinlikle uygulanmamalıdır.
2. Şişenin veya ampulün doğru ilacı, doğru miktarda içerdiğinden emin olunmalıdır.
3. Steril koşullarda işlemi gerçekleştirmenin önemi unutulmamalıdır.
4. İnjektörde hiç hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilmelidir. Bu intravenöz injeksiyonda daha önemlidir.
5. İneksiyona başlamadan önce gerekli malzemenin hazır olduğundan emin olunmalıdır. Bunlar arasında en başta gelen steril injektörün, uygulanacak hacımdan ne çok küçük, ne de çok büyük olmamasına dikkat edilmelidir.
6. Ayrıca kontamine atıkların güvenli biçimde atıldıklarından emin olmak da hekimin sorumluluğundadır.

Gerek lokal uygulama biçimleri, gerekse injeksiyonlarla ilgili daha ayrıntılı pratik bilgiler için Dünya Sağlık Örgütü tarafından bastırılmış olan “İyi Reçete Yazma Kılavuzu (Guide to Good Prescribing)” nun ekleri yol gösterici bir kaynak olarak tavsiye edilir.

Bu kaynađa İngilizce'si için: <http://www.med.rug.nl/pharma/ggp.html> ve  
Türkçe çevirisi için: <http://www.spgk.saglik.gov.tr> sitesinden ulaşılabilir.