

## GERİATRİDE SİRKADYEN RİTM DEĞİŞİKLİKLERİ



Sirkadyen ritim canlılarda ~24 saatlik süre içinde görülen biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal süreçleri ifade eder. “Sirkadyen” terimi Franz Halberg tarafından “yaklaşık” anlamına gelen Latince “circa” ve “gün” anlamına gelen “diem, dies” kelimelerinden oluşturulmuştur. Memelilerde sirkadyen ritim, hipotalamusta supraşiasmatik çekirdekte (SCN) bir santral merkezce kontrol edilmektedir. Normalde insanlar için tam bir sirkadyen ritim döngüsü 24 saat±11-16 dakikada gerçekleşmektedir. 20.yüzyılda biyolojik saatle ilgili çok fazla sayıda çalışma yapılmaktadır.

İnsanlarda ve diğer memelilerde sirkadyen ritmi düzenleyen temel olaylar hipofizden sekrete edilen melatonin ile vücut ısısıdır. Ayrıca insanlar dahil birçok canlıda evrim boyunca iyi korunmuş olan “kriptokrom” adı verilen proteinler de sirkadyen ritmin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Sirkadyen saat, hücrenin içinde gerçekleşir; yani “hücre-otonom”dur. Farklı hücreler birbiriyle iletişim haline geçerek elektrik sinyalleşme ile senkronize bir yanıt oluştururlar. Bu da beyinde endokrin bezlerden hormonların periyodik salımını sağlar. Bu hormonların reseptörleri ile etkileşmesi sonucu birçok organda periferel saatler senkronize olarak çalışmaya başlar. Biyolojik ritimlerin günlük, haftalık, mevsimsel veya yıllık olarak sınıflandırılmasıyla “kronobiyojoloji” bilim dalı uğraşmaktadır. Sirkadyen

ritimler “zeitgeber; time giver” adı verilen dış kaynaklarca ayarlanmaktadır ve primer olanı “gün ışığı”dır. Sirkadyen ritim, organizmanın çevresel değişikliklere kendisini ayarlamasına ve uyum sağlamasına olanak verir. Bunun yanı sıra organizmanın uyku, beslenme, vücut ısısının ayarlanması, beyin dalgalarının aktivitesi gibi birçok önemli fizyolojik olayın gerçekleşmesi açısından önemlidir.

Sirkadyen ritim ilaçların doğru zamanda alımı açısından büyük önem taşımaktadır. İlaçların doğru alınması ilacın farmako/toksikodinamiği ve de farmako/toksikokinetiği açısından önemlidir. Çünkü sirkadyen ritim nedeni ile ilaçların doğru zamanda alımı ilacın maksimum etkinliğinin sağlanması ve minimum toksisite oluşturması açısından önemlidir. Bu değişiklikleri inceleyen bilim dalına “kronofarmakoloji” adı verilir. Kronofarmakoloji ilacın hem akut hem de kronik kullanımıyla ortaya çıkabilecek etkileri inceler, ayrıca farklı uygulama yolları ve dozaj formlarıyla gün içinde görülebilecek değişiklikleri belirlemeye çalışır. “Sirkadyen toksikoloji” ise kronobiyojoloji kaynaklı ilaç yan/ters etkisini inceleyen bilim dalıdır.

Başta kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar olmak üzere birçok ilacın kronokinetiği incelenmiştir. Bunun yanı sıra özellikle yaşlı insanlar tarafından sıklıkla kullanılan ve sabah alındığında daha hızlı ve fazla

absorbe edilen ilaçlara örnek olarak analjeziklerden indometazin, ketoprofen; kardiyovasküler sistem ilaçlarından nifedipin, nitrendipin, enalapril, digoksin, propranolol, santral sinir sistemi ilaçlarından diazepam, lorazepam, triazolam, amitriptilin, valproik asit örnek olarak verilebilir. İndometazin ve ketoprofenle yapılan çalışmalarda, bu ilaçların sabah kullanımlarıyla yüksek absorpsiyon ve hızlı eliminasyonlarının sağlandığı; akşam alındıklarında ise Cmax veya Cmax/Tmax oranının düştüğü, Tmax'ın arttığı; bunun da osteoartrit hastalarında absorpsiyonlarını ve buna bağlı olarak toksisitelerini düşürdüğü belirlenmiştir. Osteoartrit hastalarında indometazinin akşam kullanılmasıyla istenmeyen etkileri %33'den %7'ye düşmüştür.

Yaşlı hastalarda asetaminofenle yapılan çalışmalarda, ilacın t1/2'sinin akşam saat 9.00'da arttığı, ancak Cmax, Tmax ve AUC'sinin değişmediği belirlenmiştir. Digoksinle yaşlılarda yapılan çalışmalarda ise, ilacın sabah 7.00'da akşam 7. 00'a göre Cmax'ının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Teofilinle yapılan çalışmalarda ise ilacın farmakokinetiğinin gençlerde sirkadyen ritme göre değişmediği, ancak yaşlılarda akşam kullanımı ile Cmax'ın ve AUC'in azaldığı ve Tmax'ın arttığı belirlenmiştir. Diğer taraftan furosemid ve propranolol ile yapılan kronokinetik çalışmalarda bu ilaçların yaşlılarda gün içi kullanımda Cmax, Tmax ve AUC'lerinin değişmediği belirlenmiştir.

Yaşlılıkta bireyin ilaç kullanım şekli ve davranışı değişmektedir. İlacın değişen farmako/toksikokinetiği ve farmako/toksikodinamiği ilaca karşı cevabı değiştirmektedir. Ayrıca yaşlılıkta hem değişen beslenme alışkanlıkları hem de uyuncu ilacın etkinliğini ve toksisitesini belirleyen önemli faktörlerdir. Özetle, yaşlı birey ilaca, ilaç yaşlı bireye farklı davranır. Özellikle yaşlılıkta sık kullanılan analjezikler/antiinflamatuarlar, kardiyovasküler sistem ilaçları, diyabet ilaçları, antidepresanlar gibi ilaçlar doğru zamanda ve doğru miktarda alınmadığı takdirde, her bireyde olacağı gibi geriatric hastalarda da toksik etkilerinin görülmesi muhtemeldir. Yaşlılıkta birçok farmakokinetik değişiklik görülmektedir. Gastrointestinal kan akımı, gastrik motilite, gastrik boşalma zamanı ve ince barsak yüzey alanı azalır; gastrik pH artar. Kas kitlesi azalır, yağ oranı artar, total vücut su düzeyi ve albümin ve  $\alpha_1$ -asit glikoprotein konsantrasyonu azalır. Metabolizmayı etkileyebilecek değişikliklerin başında ise karaciğer kitlesinin yaklaşık %25–35 oranında azalması ve hepatik kan akımı %40 oranında düşmesi gelmektedir. Yaşlılarda glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı olarak renal fonksiyonlarda da bir azalma görülmektedir. Bununla bera-

ber çoğu ilacın metabolizmasında rol alan sitokrom P450 (enzim) gen ailesinin (CYP450) metabolik kapasitesinde bir azalış olup-olmadığı henüz tamamiyle aydınlatılamamıştır. Bu enzimlerin okside etme kapasitesinde % 30 oranında bir azalma olduğunu belirtmektedirler.

Değişen reseptör ve/veya post-reseptör mekanizmaları, homeostatik mekanizmalara azalmış hassasiyet gibi farmakodinamik olaylar, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, artrit, hipertansiyon gibi hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımı gibi faktörler de ilaca karşı cevabı değiştirebilir. Tüm bunlara ilave olarak sirkadyen ritimdeki değişikliklere bağlı olarak meydana gelen farmakokinetik/dinamik değişiklikler nedeni ile ilaçların alınma zamanı, diğer yaşam evrelerine göre yaşlılıkta daha kritik bir öneme sahiptir. Sirkadyen ritimle beraber sağlıklı olsa bile yaşlılarda görülen değişiklikler gençlere göre daha farklı olabilir. Ayrıca yaşla bireydeki ve bireyler arası değişikliklerdeki artış, sirkadyen ritimde görülen değişiklikler üzerine yaşın etkisini belirlemeği güçleştirmektedir. Bu nedenle özellikle yaşlılıkta sıklıkla kullanılan ilaçlar üzerinde sirkadyen ritimle görülen farmakokinetik/toksikokinetik değişikliklerin belirlenmesine ilişkin daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### **Kaynaklar**

- 1-Bruguerolle B, et al. Ann Rev Chronopharmacol 1986; 3: 425–428.
- 2-Bruguerolle B, et al. Ann Rev Chronopharmacol 1990; 7: 265–268.
- 3-Bruguerolle B. Chronobiol Int 2008; 25 (1): 1–15.
- 4-Boissier C, et al. Ann Rev Chronopharmacol 1990; 7: 289–292.
- 5-Fujimura A, et al. J Clin Pharmacol 1992; 32: 838–842.
- 6-Guissou P, et al. Eur J Clin Pharmacol 1983; 24 (5): 667–670.
- 7-Halberg chronobiology center homepage: <http://www.msi.umn.edu/~halberg/>
- 8-Kong Leong T. Ann Acad Med Singapore. 2008; 37(8): 662–668.
- 9-Levi F, et al. Ann Rev Chronopharmacol 1984; 1: 345–348.
- 10-Levi F. and Schibler U. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2007; 47: 593–628.
- 11-Marks V, et al. Clin Biochem 1985; 18 (3): 154–157.
- 12-Ollagnier M, et al. Clin Pharmacokinet 1987;12(5): 367–378.
- 13-Rodgers A, et al. Eur J Pharmacol 1988; 33: 593–597.
- 14-Sancar A. J Biol Chem. 2004; 279(33): 34079–34082.
- 15-Shiga T, et al. Eur J Clin Pharmacol 1993;44 (5): 489–492.