

İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİĞİ ÜZERİNE HASTALIKLARIN ETKİSİ—II

KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer, ilaç eliminasyonunda önemli rol oynar. Fakat, karaciğer hastalıkları ilaç dispozisyonu üzerinde açıklanması güç olan etkilere neden olur. Bunun sebebi:

a) "Karaciğer hastalıkları", farklı fonksiyonel etkilerle farklı patolojilerin bileşkesidir. Örneğin;

Hastalık	Karaciğer kan akımı	Hepatosellüler kitle	Hepatosit Fonksiyonu
Siroz			
— Hafif	↓	Değişmez	Değişmez
— Ciddi	↓↓	↓	↓
Viral hepatit	Değişmez veya ↑	Değişmez veya ↓	↓
Alkolik hepatit	Değişmez veya ↓	Değişken	↓

Her hastalık kategorisinde patofizyolojik durum büyük oranda değişir ve kreatinin klerensine eş olan karaciğer fonksiyonuna özel bir test yoktur.

b) Hastalar genellikle karaciğer fonksiyonu ile etkileşen birden fazla ilaç kullanırlar. Örneğin, enzim indüksiyonu, diğer ilaçların karaciğer klerensini artırır.

c) Hepato-renal sendrom gibi diğer organların fonksiyonunun bozulması, durumun açıklanmasını güçleştirebilir.

d) Hastalar ya kendiliklerinden (alkolizm) veya tedavileri gereği (kısıtlı protein diyeti) beslenme alışkanlıklarını değiştirirler ki, bu durumda ilaç dispozisyonunu değiştirir.

Ahşıl gelmiş karaciğer fonksiyon test-

leri, ilaç metabolizmasının tahmini yönünden yetersizdir. En iyi uyarıcı gösterge, düşük serum albümin düzeyi (<30g/l) ve/veya artmış protrombin zamanıdır.

Karaciğer hastalıklarında ilaç kullanımına ilişkin genellemeler aşağıdaki gibidir:

1. Genellikle, karaciğer hastalığından dolayı ilaç rejiminin değiştirilmesine gerek yoktur. Daha önemlisi; tehlikeleri fark etmek, plazma seviyesinin izlenmesi ve/veya klinik becerilerle uygun önlemin alınmasıdır.

2. Bilinen hepatotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

3. Karaciğer dışı yollarla elimine edi-



len ilaçlar kullanılmamıştır.

4. Prednizon gibi karaciğerde aktive olan ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Karaciğer hastalıklarının etkisi şunlardan kaynaklanabilir.

A. İNTRİNSİK SERBEST İLAÇ KLERENSİNDE DEĞİŞİKLİKLER:

Antipirin hemen tamamen metabolize olur, sadece 0.07 olan bir ekstraksiyon hızına (E) sahiptir, esas olarak plazma proteinlerine bağlanmaz, vücut sıvısında dağılır ve karaciğer metabolizması için kullanışlı bir belirteçtir. Siroz ve viral hepatitte klerensi azalır. İntrinsik klerensi azalan diğer örnekler:

Siroz: Teofillin, amobarbital, diazepam, nodiazepam, klordiazepoksit (fakat, lorazepam değil).

Hepatit: Diazepam, klordiazepoksit (fakat, lorazepam veya oksazepam değil), heksobarbital. Fakat warfarin, fenitoin, tolbutamid üzerine bir etkisi yoktur.

B. KARACİĞER KAN AKIMINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER:

Yüksek oranda ekstre edilen ilaçların klerensi, karaciğer kan akımına bağlıdır. Böylece, karaciğer hemodinamiğinin değişmesi, bunların eliminasyonunu etkiler ve sirozda lignokain ve propranolol klerensinin azalmasının nedenlerindedir. Sirozda, hepatik ilk geçiş metabolizmasının değişmesi nedeniyle, klormetiazol, petidin, pentazosin, labetalol, propranololun biyoyararlanımı artar.

C. PLAZMA VE DOKUDAKİ BAĞLANMADA DEĞİŞİKLİKLER:

Albumin ve diğer plazmadaki bağlayıcı proteinler, asıl olarak karaciğerde sen-

tenlenir. Böylece, karaciğer hastalıkları, kanda bağlanmamış (serbest) ilaç fraksiyonunu değiştirebilir (Diazepam, klordiazepoksit, lorazepam, fenitoin, propranolol, fenilbutazon, kinidin, tolbutamid ile sirozda gösterildiği gibi). Bu durum, esas olarak albumin düzeyindeki azalmadan kaynaklanır. Ancak, karaciğer hastalığında artan endojen ligandların bağlanma için yarışması da rol oynayabilir.

Bağlayıcı protein yapısındaki anormallik olasılığı gözardı edilemez.

Proteine bağlanma, sadece plazma proteinlerine yüksek afinitesi (terapötik konsantrasyonda % 85'den fazla bağlanma) ve karaciğer kan akımıyla ilişkili olarak düşük intrinsik klerensi olan ilaçların karaciğer ekstraksiyonunu belirler. Bu etkilerin sonucunu tahmin etmek güçtür. Eğer, bağlanmamış ilaç, intrinsik serbest ilaç klerensinde fazla bir değişiklik yapmadan artarsa —ilaç metabolizması bağlanmamış ilaç ile orantılı olduğundan— warfarin ve fenitoin gibi ilaçların karaciğer klerensi artar. Bağlanmada azalma (bağlanmayan ilacın artması) olduğu gibi, intrinsik serbest ilaç klerensinde bir azalma varsa; artmış serbest ilaç konsantrasyonu: a) Azalmış metabolizmayı kompanse eder. Sirozda diazepam, klordiazepoksit ve tolbutamidde olduğu gibi, plazma konsantrasyonu hemen hemen değişmeden kalır ya da b) Metabolik kapasiteyi aşar. Böylece serbest ilaç konsantrasyonu yükselir (Fenitoin, prednisolon, diazepam sirozda normal plazma ilaç konsantrasyonunda daha yüksek oranda istenmeyen ilaç reaksiyonuna yolaçar).

Akut viral hepatitte, tolbutamidin serbest fraksiyonu intrinsik serbest ilaç klerensindeki azalmayı aşar. Karaciğer klerensi sağlıklı kişiye oranla daha fazladır ve sonuçta ilacın plazma düzeyi azalır.

Artmış serbest ilaç fraksiyonu zahiri dağılım hacmini artırır ki, bu propranolol ve kloramfenikolde olduğu gibi, yarılanma ömrünü değiştirir.

Karında sıvı toplanması (Ascites), ilaç

dağılımını değiştirir. Örneğin, ascites görülmeyen sirozla karşılaştırıldığında, ascitesle birlikte seyreden sirozda, propranololun dağılım hacmi 2 kat artar.

D. İLACA CEVABIN DEĞİŞMESİ:

S.S.S. depresanı ilaçlara serebral duyarlılık değişir. Bu ilaçlardan ve bazı diğerlerinden kaçınılması gerektiği anımsanmalıdır:

1. Narkotikler: Örneğin, morfin, petidin, kodein.
2. Sedatifler: Örneğin, fenobarbital,

amobarbital (barbital dikkatle kullanılabilir), glutetimid, kloral.

3. Benzodiazepinler: Diazepam düşük dozda kullanılmalı veya oksazepam (esas olarak böbreklerden elimine edilir, aktif metaboliti yoktur, yarılanma ömrü kısadır) tercih edilmeli.

4. Trankilizanlar: Örneğin, klorpromazin.

5. Etanol: Akut alkolizm, karaciğer ve beyin fonksiyonundaki azalma nedeniyle, ensefalopatiye neden olur.

6. Diüretikler: Tiazidler ve lup diüretikler (fakat, amilorid ve spironolakton dikkatle kullanılabilir).

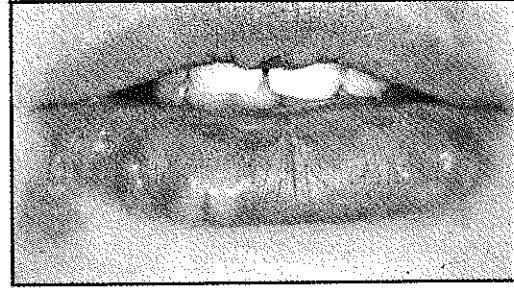
Kısaltarak Çeviren: Ecz. Aygül BALCIOĞLU

Kaynak: "Effect of Disease on Pharmacokinetics", H. Roger, R. Spector, Aids to Clinical Pharmacology and Therapeutics, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, s. 54-64.

DUDAK MUKOZASININ GÜNEŞTEN KORUNMASI

Dünyaya ulaşan güneş ışınları morötesi, görünür bölge ve kızılötesi ışınlarından oluşmuştur. Gökyüzündeki UV (morötesi) ışınma, direkt güneş ışığıyla aynı değerdedir. Buna bağlı olarak, ağaç ve şapkanın gölgesi, morötesi ışımadan yeterli korunma sağlayamaz. Diğer taraftan, "yansıyan" morötesi ışınma da gözardı edilmemelidir. Normalde, morötesi ışınma su tarafından hemen tamamen absorplanır; ancak, sabah 9'dan önce ve öğleden sonra (saat 3'ten sonra) belirgin ölçüde yansıtılır. Ayrıca, çayırılar 300 nm UVB'nin (morötesi B bantı) % 2.5'ünü, kuru kum % 17'sini ve yeni yağmış kar % 85'ini yansıtır.

Güneş ışığına maruziyet açısından yüksek risk gruplarının belirlenmesinde en önemli faktör, deri tipidir. Esmer tenliler ve zenciler düşük risk grubundadırlar. Buna karşılık, en yüksek risk grupları, hiçbir zaman bronzlaşamayıp (ya da güçlükle biraz bronzlaşarak) her zaman ya da genel-



likle güneş yanığı görülenlerdir.

Yüksek risk gruplarındaki kişilerde, dudak mukozası güneş ışığından maksimum düzeyde ve bütün yıl boyunca korunmalıdır. Koruyucu, güneşe çıkmadan 1 saat önce uygulanmalıdır (2 kez). Sürekli yalanma nedeniyle, koruyucunun etkinliği sınırlıdır. Bundan dolayı, güneşte kalındığı sürece, koruyucular her saat başı ve denizden her çıkıldığında tekrar uygulanmalıdır.

Koruyucunun "güneşten korunma faktörü" (Sun protective factor: SPF) en az 15 olmalıdır.

Kısaltarak Çeviren: Ecz. Öğr. M. Nazlı SEVGI

Kaynak: JADA, 111, 617-21, 1985

SUDA BOĞULMA DURUMUNDA YAŞAMA DÖNDÜRME

Baş suyun içine dalar dalmaz solunum durur, fakat kalp bir süre daha çalışmaya devam eder. Dolaşımın ne kadar devam ettiği kesin olarak bilinmemektedir. *Su altında 40 dakika kalmış olmalarına ve ölmüş görünmelerine rağmen, hiçbir beyin hasarı olmadan hayata döndürülen kişiler vardır.*

Su altında, önemli koruyucu mekanizmalar çalışıyor olmalıdır. Bu durum, "dalma refleksi" ve "hipoterminin koruyucu etkisi" teorileriyle açıklanmaya çalışılmaktadır.

Üst solunum yollarında bulunabilecek su uzaklaştırıldıktan sonra, en az 1 saat süreyle standart kombine kalp-akciğer canlandırma işlemine devam edilmelidir. Nabız tekrar alınmaya kadar kaza yerinde çalışılmalıdır; zira kısa mesafeler boyunca dahi olsa hastayı taşırken göğüs

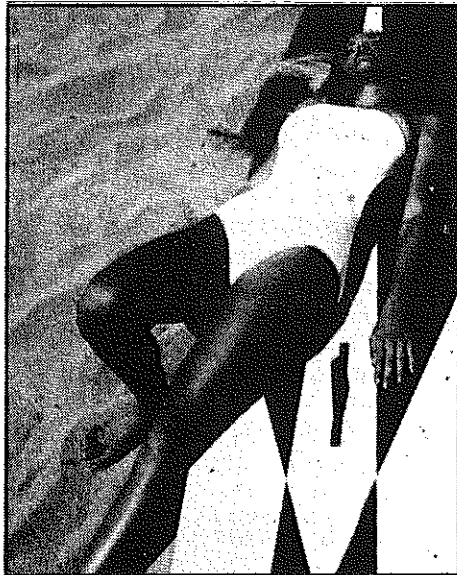


kompresyonunu sürdürmek hemen hemen imkansızdır. Nabız tekrar alındıktan sonra, hasta taşınırken solunuma yardımcı olmak fazla sorun çıkartmayacaktır.

Son kanıtlar, su altında 2 saat kalınmış olsa dahi, kalbin yeniden çalıştırılabileceğini ortaya koymuştur. Kısıtlayıcı faktör, beyin durumudur. Sorun, hastanın vücudu tekrar normal sıcaklığa doğru ısınırken, oluşacak beyin ödemi azaltılmaktadır. Bu amaçla denenilen yollardan biri, hastayı buza yatırmaktır. Ayrıca, mekanik hiperventilasyon $-PaCO_2$ yi düşürerek beyin ödemi azaltır. Barbitüratların bu amaçla kullanımı ise, tartışmalıdır.

Kısaltarak Çeviren: Ecz. Öğr. Nil TOKDEMİR

Kaynak: British Medical Journal, 293, 122-24. 12 Jul. 1986



GENÇLİKTE SADECE BİR KEZ GÜNEŞ YANIĞI DAHI KANSER RİSKİNİ ARTTIRIR

Harvard'lı bir bilim adamı, gençlikte sadece bir kez su toplayarak güneşte yanılmasının dahi, ilerki yaşlarda bazı ciddi deri kanseri türlerinin görülme riskini iki katına çıkardığını ortaya koymuştur. Bu araştırmacı, 111 "melanoma"lı ve 107 sağlıklı kişi üzerinde yürüttüğü karşılaştırmalı çalışmada, yukarıdaki sonuca varmıştır. Güneşli bölgelerde, 1 ay ya da daha uzun süreyle tatil yapılması da, bu tür deri kanserine yakalanma riskini yükseltmektedir.

Araştırmacı, özellikle açık tenli, güneş yanığına eğilimli ya da "melanoma"lı akrabaları bulunan çocukların ve gençlerin güneş ışığından korunmasını öğütlemektedir.

Kısaltarak Çeviren: Ecz. Öğr. M.Nazlı SEVGI

Kaynak: American Pharmacy, NS 26, 345, 1986.