

## Yaşlılarda ilaçların kinetiği

Dr. Sedef Gidener, Dr. Süleyman Çelik

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

İlaçların etkisini değiştiren faktörler arasında yaşın da bulunduğu ve yaşlılarda ilaçlara duyarlılığın yanında ilaçların kinetiklerinin de değiştiği bilinmektedir. Kesin bir sınır olmamakla birlikte kural olarak 65 yaşın üzerindeki bireyler bu gruba sokulur<sup>1</sup>. Fakat farmakoloji yönünden önemli olan kişinin kronolojik yaşı değil, biyolojik yaşıdır. Gerçekten ilaçlara karşı duyarlılığın ve ilaçların farmakokinetik profillerinde meydana gelen değişikliklerin aynı yaşta kişiler arasında farklı olduğu saptanmıştır<sup>1</sup>. Bu nedenle hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi kavramı, bu yaş grubunda özellikle önemlidir. İlaçların farmakokinetiği ile ilgili fonksiyonlar 25 yaşından sonra, her yıl belirli bir oranda, ufak ölçüde de olsa, fizyolojik olarak azalır. Bu düşük hızla devamlı azalma, yaşlılarda belirgin dereceye

varır<sup>1</sup>. örneğin, kardiyak out-put'un 19 yaşından sonra her yıl yaklaşık %1 oranında azaldığı bildirilmektedir (1,2). Yaşlanma sonucu ilaçların farmakokinetiği ile ilgili bazı fonksiyonlarda meydana gelen azalmalar Tablo 1'de görülmektedir.

Yaşlılarda absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon düzeylerinde, farmakokinetik parametreleri etkileyen değişiklikleri kısaca şu şekilde özetleyebiliriz:

**a) Absorpsiyon:** Yaşlılarda midenin asit salgısı azalır, mide boşalma süresi uzar. İnce barsak villusları atrofiye uğramış ve intestinal kan perfüzyonu gençlere göre %40-50 oranında azalmıştır. Ayrıca aktif transport olayında rol alan taşıyıcılar da azalmıştır<sup>1-5</sup>.

### Fonksiyon

### Yıllık azalma yüzdesi

Fonksiyon	Erkek	Kadın
Hücre kitlesi	0.20	0.16
Total vücut sıvısı	0.20	0.13
Intrasellüler sıvı	0.38	
Glomerüler filtrasyon hızı	0.66	
Tübüler salgılama hızı	0.62	
Böbrek kan akımı	1.1-1.9	
Karaciğer kan akımı	0.3-1.5	
Beyin kan akımı	0.35-0.5	
Kalp kan akımı	0.5	
Bazal metabolizma hızı	0.38	

Bu durumda ilaçların absorpsiyonunun genellikle azalma yönünde değişmesi gerektiği öngörülebilir. Ancak yapılan birçok çalışmada yaşlılarda bazı ilaçların absorpsiyonunda azalma görülmekle birlikte, genellikle tedavi bakımından önemli olabilecek düzeyde absorpsiyon değişiklikleri olmadığı gösterilmiştir (2,6). Hatta levodopa gibi bazı ilaçların absorpsiyonunun arttığı gözlenmiştir. Bu artış, mide-barsak kanalındaki dopa dekarboksilaz düzeyinin azalmasına bağlanmaktadır (5-7).

**b) Dağılım:** Yaşlılarda hem ekstrasellüler, hem intrasellüler ve buna bağlı olarak total vücut sıvısı kitlesi azalır. Ayrıca çizgili kas kitlesi ve plazma albumin düzeyi azalır, buna karşılık yağ kitlesi artar (1-6,8,11). Bu durumda suda çözünen ilaçların dağılım hacmi azalmış, yağda çözünenlerinki ise artmış olur. Bu nedenle suda çözünen ilaçlar daha yüksek doruk konsantrasyonlar oluştururlar ve buna bağlı olarak da toksisite oluşturma riskleri artar (5). Yağda çözünen ilaçların ise daha düşük doruk konsantrasyon oluşturmaları beklenir. Ancak bu akut uygulama için söz konusudur. Kronik uygulamada ise birikme ve yağ dokusunun doygunluğa erişmesi ile bu olasılık ortadan kalktığı gibi eliminasyon yarılanma ömrünün uzaması nedeniyle toksik tesir meydana gelme riski gene artar. Bu durum yaşlıların, lipofilik nitelikteki psikoaktif ilaçlara duyarlılıklarının artmasının nedenleri arasındadır (6,8,12). Örneğin, diazepamın plazma klerensinin yaşlılarda yaklaşık %55 oranında azalmış olduğu saptanmış ve bu nedenle dozun yarı yarıya azaltılması gerektiği bildirilmiştir (8).

Yaşlılarda plazma albumin düzeyinin azalması, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest fraksiyonlarında artışa, dolayısıyla toksisitede artışa neden olur (2,5,6). Bu durum bağlanma düzeyinde ilaç etkileşmelerinde bir artışa neden olur. Gerçekten yaşlılarda kullanılan ilaç sayısı arttıkça, ilaca bağlı komplikasyon görülme olasılığı ve komplikasyonun şiddeti artmaktadır (2,10,13).

**c) Metabolizma:** İlaçların metabolizmasında rol alan karaciğer enzimlerinin bazılarının yaşlanma ile azaldığı, bazılarının ise değişmediği bildirilmektedir (1-5). Örneğin, yaşlılarda hepatik mikrozomal oksidatif izoenzimlerce metabolize edilen bazı benzodiazepinlerin klerensi azalır, buna

karşılık nitro redüksiyona uğrayanlarda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (2,3)

Tablo I'de görüldüğü gibi yaşlılarda karaciğer kan akımı azalır. Kan akımının azalmasına bağlı olarak özellikle klometiazol, labetol, lidokain ve propranolol gibi ilk geçişte karaciğerde yüksek oranda metabolize edilen ilaçların eliminasyonu azalır, biyoyararlanımları artar (5). Ayrıca yaşlılarda enzim indüksiyonu oluşma olasılığı azdır (5,6). Tüm bu faktörlerin sonucunda bazı ilaçların metabolizmalarının değişmediği gözlenmekle birlikte yaşlılarda genellikle ilaçların metabolizmaları azalır ve buna bağlı olarak etki süreleri uzar, etki şiddetleri artar. Örneğin, fenobarbitalin yarı ömrünün 70-77 yaşları arasındaki kişilerde 20-30 yaşları arasındaki kişilere göre %100 oranında uzamış olduğu görülmüştür. Aynı durum kalp glikozidleri, fenotiazinler, fenilbutazon ve metoprolol için de söz konusudur (1).

**d) İtrah:** Yaşlılarda renal kan akımı ile birlikte renal fonksiyonlar da azalır (5). Bir ilacın itrahına renal mekanizmaların katkısı %40 veya daha fazla ise yaşlılarda özel dozaj ayarı yapmak gerekir (2). Örneğin, digoksin, aminoglikozid antibiyotikler ve penisilin bu tür ilaçlardandır (1,5). Dozaj ayarı için kişinin kreatin klerensinden yararlanılır (2).

72 kg vücut ağırlığına karşılık gelen

140-yaş

kreatin klerensi=

—————  
Serum kreatini (mg/ml)

Glomeruler ve tübüler filtrasyondaki fizyolojik azalmaya ek olarak yaşlılarda, dehidratasyon, konjestif kalp yetmezliği, üriner retansiyon, diabetik nefropati veya pyelonefrit gibi intrinsek renal patolojilere bağlı renal yetmezlik gelişme riski yüksektir (4,5).

Bazı ilaçların farmakokinetiği üzerine yaşın etkisi Tablo II'de gösterilmiştir.

Sonuç olarak yaşlılarda ilaçların kinetiklerinde önemli değişiklikler meydana gelebilir. Aynı şekilde ilaçların farmakodinamik özellikleri yönünden de yaşlılığın önemli değişikliklere neden olabileceği bilinmektedir. Bu nedenle yaşlılara ilaç uygulanması dikkati gerektiren bir konudur. Gerek far-

**Tablo II.** İlaçların Farmakokinetiklerinde Yaşa Bağlı Değişiklikler (2,4).

İlaç	Eliminasyon yarılanma ömrü		Yaşlılarda dağılım hacmi	Yaşa bağlı etkiler
	Genç erişkin	Geriatrik		
Asetanilid	1.45 saat	2.07 saat	-	Azalmış metabolizma
Amitriptilin	16 saat	22 saat	Artar	-
Ampisilin	1 saat	1.2 saat	-	Azalmış renal fonksiyon
Diazepam	20 saat	80 saat	x3 artar	-
Digoksin	51 saat	73 saat	-	Azalmış renal fonksiyon
Fenobarbital	71 saat	107 saat	-	Azalmış metabolizma
Kanamisin	107 saat			Azalmış metabolizma renal fonksiyon
Penisilin	33 saat	60 saat	-	Azalmış renal fonksiyon
	(Penisilin G)			(tübüler sekresyon)
	10 saat	18 saat	-	Azalmış renal fonksiyon
	(Prokain pen)			(tübüler sekresyon)
Tetrasiklin	3.5 saat	4.5 saat	-	-
Teofilin	7 saat	10 saat	-	Azalmış metabolizma

mokokinetik, gerekse farmakodinamik nitelikteki değişiklikler nedeniyle, tüm ilaçlar için olmamakla birlikte, genellikle en iyi yaklaşım, yaşlılarda ilaç uygulanmasına gençlerden daha düşük dozlarda başlanması ve ufak artışlarla yavaş olarak dozun yükseltilmesidir. Ayrıca çeşitli kronik hastalıklarının bulunması nedeniyle yaşlılar genellikle birden fazla ilaç kullanma zorunluluğu ile karşı karşıyadırlar. Bu nedenle her zaman tehlikeli olabilecek ilaç etkileşmelerini gözönünde bulundurmak gerekir.

**Geliş Tarihi:** 26.11.1990

**Yayına Kabul Tarihi :** 11.3.1992.

#### KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. ilaçların etkisini değiştiren faktörler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 5. baskı, Cilt 1, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1989, s. 221-225.
2. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Effects of age on drug disposition. Goth's Medical Pharmacology. New Delhi, Gollatia Publications Pvt. Ltd, 1989, pp 57-63.
3. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug disposition in old age Th New Eng J of Med 306 (18): 1081-1088, 1982.
4. Richey DP, Bender AD. Pharmacokinetic consequences of aging. Ann Rev Pharmacol Toxicol 17: 49-65, 1977.
5. World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen. How aging may affect drug action, in World Health Organization. Drugs for the Elderly, Denmark, 1985, pp 7-81.

- 6 Editorial, Pharmacokinetics in the elderly. *Lancet*, Vol. 1, Saturday 12 March 568-570, 1983.
- 7 Castleden CM, Pickles H. Suspected adverse drug reactions in elderly patients reported to the committee on safety of medicines. *Br J Clin Pharmacol* Vol. 26, no. 4, 347-353, 1988.
- 8 Kanto J, Maenpaa M, Mantyla R et al. Effect of age on the pharmacokinetics of diazepam given in conjunction with spinal anesthesia. *Anesthesiology* 51: 154-159, 1979.
- 9 Fries JF. Aging, natural death and the compression of morbidity. *The New Eng J of Med* 303 (3): 130-135, 1980.
- 10 Steel K, Gertman PM, Crescenzi C et al. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *The New Eng J of Med* 304 (11): 638-642, 1981.
- 11 Rudman D, Feller AG, Nagraj HS et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *The New Eng J of Med* 323 (1): 1-6, 1990.
- 12 Printz PN, Vitiello MV, Rasking MA et al. Sleep disorders and aging. *The New Eng J of Med* 323 (8: 520-525, 1990.
- 13 Robertson DRC, Wood ND, Everest H et al. The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. *Br J Clin Pharmacol* Vol 28, no. 1, 61-69, 1989.