

A

D

M

ELIMINASYON (Atılımı)

Vücutta metabolize edilen ilaçlar çeşitli şekillerde atılırlar:

1. Karaciğerden safra içine atılım
2. Böbreklerden atılım
 - a. Glomerüler filtrasyon
 - b. Tübüler sekresyon (salgılanma)
 - c. Tübüler reabsorpsiyon (geriemilim)
3. Akciğerlerden atılım
4. Salya içinde atılım
5. Süt içinde atılım

1. Karaciğerden safra içine atılım

Bazı ilaçlar ve bunların metabolitleri (özellikle konjugasyon ürünleri) karaciğer hücreleri tarafından safra içine atılarak feçes içinde itrah edilirler. İnce barsağa gelen bu ilaçlardan bazıları da buradaki enzimler tarafından hidrolize edilerek serbest hale getirilen aktif ilaç tekrar emilir ve genel dolaşıma geçer (**enterohepatik siklüs**). Bazı ilaçlar karaciğer hücrelerinden safraya basit difüzyonla geçerken, bazıları da aktif transportla (tetrasiklinler, eritromisin estolat) geçer.

Hepatik Klerens (Cl_h)

Karaciğerde ilacın metabolize edilmesi ve safraya itrahi sonucu bir dakikada ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmine hepatik klerens (Cl_h) adı verilir.

Hepatik klerens, karaciğer kan akım hızı (Q) ile karaciğerden geçerken meydana gelen ekstraksiyon (ilacın kandan çekilip tutulması) oranınının (E) çarpımına eşittir.

$$Cl_h = Q \times E$$

$$E = (C_a - C_v) / C_a$$

C_a = karaciğere giren kandaki ilaç konsantrasyonu

C_v = karaciğerden çıkan kandaki ilaç konsantrasyonu

Q = sağlam erişkinde 1.5 L/dak. kabul edilir

İlk- geçiř (first pass) / presistemik eliminasyon

Karaciğerden ilk geçiş eliminasyonları (metabolizma veya hepatik ekstraksiyonu yüksek) ilaçların absorpsiyonları tam olsa bile sistemik dolaşıma geçen miktarları düşüktür. **Bunun pratik önemi vardır çünkü ;** daha yüksek dozlarda ilaç kullanmak gerekebilir ve bu eliminasyon bireysel genetik farklılıklar gösterebilir.

Presistemik eliminasyonları yüksek olan bazı ilaçlar :

Aspirin, propranolol, verapamil, morfin, imipramin.....

Çeşitli faktörler hepatik eliminasyonu etkileyebilir.
Bunlardan biri de **yaşlanmadır**.

**Yaşlanma ile hepatik
eliminasyonu azalan ilaçlar**

imipramin, barbitüratlar,
meperidin, propranolol,
kinidin, kinin, teofilin,
diazepam,

**Yaşlanma ile hepatik
eliminasyonu artan ilaçlar**

Etanol, izoniazid, lidokain,
lorazepam, salisilat,
varfarin, nitrazepam

2. Böbreklerden atılım

A. Glomerüler filtrasyon (GF):

Kinetik olarak bir **pasif difüzyon** olayıdır. Glomerül membranı plazma protein moleküllerinden daha küçük molekülleri geçirir. Sadece plazmadaki **serbest ilaç fraksiyonu filtrasyona uğrar**. İlaçların glomerüler filtrasyon hızı glomerüler kan akımı ile doğru, ilaçların plazma proteinlerine bağlanma miktarları ile ters orantılıdır. **İnülin sadece** GF ile atıldığından , GF hızını saptamak için kullanılır.

B. Tübüler sekresyon (salgılanma)-1 :

Bir aktif transport olayıdır ve proksimal tübülüs hücreleri içinde olur. Salgılamaya plazmadaki bağlı fraksiyonda katıldığından kapasitesi *GF*'den daha fazladır. Tübülüs hücrelerinde **anyonik (asidik) ve katyonik (bazik)** ilaçlara özgü iki ayrı **taşıyıcı molekülleri** vardır. Benzer yapıdaki ilaçlar aynı taşıyıcı molekülleri için yarışacaklarından birbirlerinin atılımlarını azaltırlar (*örn: probenesid, penisilinler veya sefalosporinlerin atılımlarını azaltır*).

B. Tübüler sekresyon (salgılanma)-2:

Bir de **p- glikoprotein (MDR1 geni)** adlı molekül de aktif transport mekanizmasında taşıyıcı olarak rol oynar ve kinidin, digoksin, kolşisin ve bazı kanser ilaçlarının salgılanma ile itrahını sağlar. **P- aminohüpirik asid ve penisilin G**, sadece böbrek tübülüslerinden salgılandığından, renal plazma akım hızını saptamak amacıyla kullanılırlar.

C. Tübüler reabsorpsiyon :

Distal tübüllerde meydana gelir. Esas olarak bir *geri akım yani itrahi azaltan* bir olaydır. **Pasif difüzyonla** olur.

Renal Klerens (CL_r)

Böbreklerden itrah sonucu bir dakikada değişmemiş (metabolize olmamış) ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmidir.

Cl_r = Renal itrah hızı / plazma ilaç kons.

$$Cl_r = K_e \times V_d$$

K_e = eliminasyon hız sabiti

3. Akciğerlerden Atılım :

Gazlar ve uçucu maddeler kandan alveol boşluğuna **pasif difüzyonla** geçer ve buradan ekspirasyon sırasında dışarı atılırlar (halotan , azot protoksid). Bunlar ufak moleküllu, non- elektrolit, ve lipid/su partisyon katsayısı yüksek maddelerdir.

Not: toplam akciğer yüzeyi yaklaşık 200 metrekaredir.

4. Salya içinde itrah :

İyodürler, bromürler ve lityum gibi bazı ilaçlar tükürük bezlerinden **pasif difüzyonla** salya (tükürük) içine geçerek onun içinde atılırlar.

5. Süt içinde itrah :

İnsan sütü plazmaya göre daha asidik (pH = 7.08) olduğundan, emziren annenin aldığı bazı bazik (alkali) ilaçlar iyon tuzağı mekanizmasıyla sütte toplanıp buradan atılırlar ve bu yolla da bebeğe geçebilir. (kloramfenikol, alkol, lityum, barbitürat, opiatlar, sülfonamidler...)

Eliminasyon Yarılanma Ömrü ($t_{1/2}$)

Çeşitli yollardan eliminasyon sonucu ilacın plazmadaki konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süredir. Başlangıç konsantrasyonundan bağımsızdır. *Sanal (zahiri) dağılım hacmi ile doğru, ilacın total klerensi ile ters orantılıdır.*

$$t_{1/2} = 0.693 \times [V_d / \text{total klerens}]$$

Genel olarak eliminasyon *yarılanma ömrünün 4- 5 katına* eşit bir sürede ilacın *vücuttan tamamen atıldığı* kabul edilir.