

# Farmakokinetik Parametreler Üzerine Fizyoterapi Uygulamalarının Etkileri

Selma ŞAHİN<sup>\*o</sup>, Edibe YAKUT<sup>\*\*</sup>

## Farmakokinetik Parametreler Üzerine Fizyoterapi Uygulamalarının Etkileri

**Özet :** İlaçların farmakokinetiği üzerinde yapılan çalışmaların çoğunluğu uygulama sırasında herhangi bir fiziksel aktivite yapmayan deneklerde gerçekleştirilmiştir. Ancak bir ilacın farmakokinetiğinin egzersiz, fizik tedavi aletleri ve masaj gibi uygulamalardan nasıl etkilendiği konusunda çok az şey bilinmektedir. Bu uygulamalar ilacın vücuttaki dispoziyonunu etkileyebilecek hemodinamik ve diğer fizyolojik değişiklikleri oluşturabilirler. Fizyoterapi uygulamaları, transdermal, subkütan ve intramusküler enjeksiyon yoluyla verilen ilaçların emilim ve dağılımlarını etkileyebilecek bir faktör olarak görülmektedir. Fizyoterapistler ilaçların pozitif terapötik etki ve yan etkilerinin hastanın fizyoterapiye olan cevabını da etkileyebileceğini dikkate almalıdır. Bu makalenin amacı fizyoterapi uygulamalarının ilaçların farmakokinetiğini nasıl etkileyeceğini ve bu ilaçlara olan klinik cevabın ilaç dispoziyonundaki değişiklikler tarafından nasıl etkilendiğini tartışmaktır.

**Anahtar kelimeler :** Fizyoterapi, egzersiz, farmakokinetik

Received : 13.04.1999

Revised : 09.08.1999

Accepted : 15.02.2000

## GİRİŞ

İlaç tedavisindeki amaç, ilacın etki yerinde optimum terapötik cevabı oluşturacak bir konsantrasyonda bulunması, ancak yan etkilerinin minimum düzeyde tutulmasıdır. İlaçlar çok nadir olarak etki yerine verildikleri için terapötik etkinin gözlenebilmesi için uygulama yerinden etki yerine taşınması gerekmektedir. Sistemik dolaşıma (kan) ulaşan ilaç sadece etki yerine değil vücuttaki bütün

## Effects of Physical Therapy Interventions on Pharmacokinetic Parameters

**Summary :** Most studies on drugs have been performed in subjects at rest. However, little is known how the pharmacokinetics of a drug is influenced by exercise, application of physical agents and massage. These interventions may produce hemodynamic and physiological changes that can potentially alter drug disposition within the body. Physical therapy interventions seem to have the greatest potential to affect absorption and distribution of drugs that are administered by transdermal techniques or by subcutaneous and intramuscular injections. Therefore, physical therapists should also realize that medications can have positive therapeutic effects and adverse side effects that can influence the patient's response to physical therapy. The aim of this article is to discuss how physical therapy interventions can affect the pharmacokinetics of various medications, and how the clinical effects of these medications are affected by altered drug disposition.

**Keywords :** Physiotherapy, exercise, pharmacokinetics

organlara da kan aracılığıyla dağılmaktadır. Dolayısıyla ilaç hedef organda etkisini gösterirken aynı zamanda atılım (eliminasyon) organları aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Bir ilacın optimum bir şekilde kullanılabilmesi için sadece ilacın emilim, dağılım ve atılım mekanizmalarını değil aynı zamanda bu işlemlerin kinetiğini de bilmek gerekir.

Bir ilacın etki mekanizması iki faz halinde incelenebilir: Farmakokinetik ve farmakodinamik faz.

\* Hacettepe Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, 06100, Sıhhiye-ANKARA

\*\* Hacettepe Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu, 06100, Sıhhiye-ANKARA

o Yazışma Adresi

Farmakokinetik fazda bir ilacın emilim, dağılım ve atılımı zamanın fonksiyonu olarak incelenirken; farmakodinamik fazda ilacın vücuda olan etkisi incelenmektedir. Bir ilacın hedef bölgedeki konsantrasyonu oluşturacağı etkinin büyüklüğünü tayin edeceği için farmakokinetik parametreleri etkileyen faktörler ilacın etki şiddetini de değiştirecektir. İlaçlara ait farmakokinetik parametreler sağlıklı gönüllülerde tayin edildiği için yaş, cinsiyet, şişmanlık, genetik yapı, hastalık durumu, ve diyet gibi faktörler bu parametrelerde değişikliklere sebep olabilmektedir<sup>1-3</sup>. Ayrıca egzersiz, sıcaklık uygulamaları ve masaj gibi fizyoterapi yöntemlerinin de bazı ilaçların farmakokinetik profillerinde değişikliğe yol açabileceği belirtilmiştir<sup>2-13</sup>. Bu etkiler özellikle transdermal, intramusküler ve subkütan uygulamalarda daha belirgin hale gelmektedir. Bu tür uygulamalarda egzersiz, lokal sıcaklık ya da uygulama bölgesine yapılan masaj emilimde artışa neden olduğu için yan etki görülmesinde de artışa sebep olabilmektedir<sup>2</sup>.

Bu derlemede fizyoterapi yöntemlerinin farmakokinetik parametreler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle temel farmakokinetik parametreler (emilim, dağılım ve atılım) kısaca özetlenecektir.

### Emilim

Emilim, değişmemiş ilacın uygulama yerinden, etki edeceği bölgeye geçene kadar olan tüm işlemler olarak tanımlanır. İntravenöz uygulamada ilaç doğrudan kana verildiği için emilim işleminden bahsedilemezken, ekstrasvasküler yolla verilen ilaçların etkilerini gösterebilmeleri için sistemik dolaşıma geçmeleri gerekmektedir. İlacın sistemik dolaşıma geçmesi ilacın fizikokimyasal özelliklerine olduğu kadar emilim bölgesinin anatomik ve fizyolojik özelliklerine de bağlıdır. Sistemik dolaşıma geçiş sırasında ilaçlar bir ya da daha fazla sayıda membran geçmek zorundadır. Hücre membranları yarı geçirgen membranlar olup, ilaç moleküllerinin geçişinde seçici bir bariyer görevi görürler. Küçük moleküller ve yağda çözünen moleküller membranı kolayca geçerlerken; yüklü moleküller, proteinler ve proteine bağlı ilaçlar membranı geçemez. Su ve üre gibi çok küçük moleküllerin membrandaki porlar aracılığı ile geçişleri sağlanırken; bazı moleküller

özel taşıma mekanizmaları aracılığı ile membranı geçmektedir<sup>13</sup>.

Emilimin hız ve derecesini tanımlamak için biyoyararlanım terimi kullanılmaktadır. İntravenöz yolla verilen ilaçların biyoyararlanımı % 100 iken, oral yolla verilen ilaçların biyoyararlanımı sistemik dolaşıma geçiş sırasında gastrointestinal lümen, gastrointestinal membran ve karaciğerde uğrayabilecekleri kayıplardan dolayı her zaman tam olmayabilir. İlacı elimine eden organ veya dokulardan ilk defa geçerken uğradığı bu kayıp ilk geçiş etkisi (first-pass effect) olarak adlandırılır. Karaciğer hasarında oral yolla verilen ilacın metabolizmasındaki azalmalar nedeniyle biyoyararlanım artar. Ekstrasvasküler uygulamada ilaç, egzersiz yapan kasın yanına veya içine enjekte edildiğinde biyoyararlanımda artış görülür. Ayrıca intramusküler ve subkütan uygulamalarda da egzersizin ilacın emiliminde artışa yol açtığı bildirilmiştir<sup>3,4,14,15</sup>.

### Dağılım

İlacın ölçüm yerinden (kandan) diğer organlara geri dönüşümlü olarak transferi dağılım olarak adlandırılır. Dağılım değişik hız ve derecelerde gerçekleşir. Bir ilacın bir organa dağılımı o organın perfüzyon hızı, membran permeabilitesi, plazma ve doku proteinlerine bağlanma derecesi gibi faktörler tarafından etkilenmektedir. Bir ilacın dağılım derecesini tayin etmede görünür dağılım hacmi (Vd) sıklıkla kullanılıp vücuttaki ilaç miktarı ile plazma konsantrasyonu arasında bir ilişki kurulmasını sağlar. Yetişkin bir insanda (70 kg) plazma hacmi yaklaşık 7 L civarında olup, ekstraselüler hacim 16 L ve total vücut sıvısı 42 L'dir. Vücutta hiç bir şeye bağlanmayan ilaçların dağılım hacmi ilacın özelliğine göre 16-42 L arasında değişecektir. Örneğin, büyük ve polar bir molekül olan aminoglikozidler hücre membranından çok zor geçeceği için dağılım hacmi 16 L'ye yakın olacaktır. Diğer taraftan membrandan kolayca geçen küçük nonpolar moleküller (kafein, alkol gibi) ise total vücut sıvısında dağılacaktır. İlaçların doku ya da plazma proteinlerine bağlanma derecesine bağlı olarak dağılım hacimleri değişebilmektedir. Plazma proteinlerine fazla oranda bağlanan ilaçların (varfarin, tolbutamit gibi) dağılım hacmi plazma hacmine yakın bir değer olurken; hem plazma, hem de dokuya bağlanan ilaçların

(imipramin, propranolol gibi) dağılım hacmi total vücut sıvısından daha yüksek olacaktır<sup>3,15</sup>.

Karaciğer hastalığı veya beslenme bozukluklarına bağlı olarak gelişen plazma proteinlerindeki azalma dağılım hacminde artışa neden olmaktadır<sup>2,16</sup>.

### Atılım

Atılım, ilacın ölçüm yerinden geri dönüşümsüz olarak uzaklaştırılmasını ifade eder ve başlıca iki mekanizma ile gerçekleşir: itrah ve metabolizma. İtrah, değişmemiş ilacın vücuttan uzaklaştırılması olup genellikle böbrekler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Metabolizma ise ilaçların vücuttan uzaklaştırılmasında ana mekanizma olup, karaciğer tarafından yapılır. Metabolik transformasyon yabancı maddelerin ve ilaçların vücuttan kolayca uzaklaştırılmasına yönelik olmakla beraber, daha aktif ve toksik bileşiklerin oluşumuna da yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu iki organa ilave olarak akciğerler, deri, safra gibi organlar aracılığıyla da atılım gerçekleşebilmektedir. Bir atılım mekanizmasının değerlendirilmesinde en faydalı parametre klerens (CL) olup, birim zamanda ilaçtan temizlenen kan ya da plazma hacmi olarak tanımlanmaktadır. Genel bir klerens kavramı yerine hepatik klerens, renal klerens gibi atılım yapan organa ait klerensten de söz edilebilir. Atılım organına ait klerens perfüzyon hızı, proteine bağlanma derecesi ve verilmiş yolu gibi faktörler tarafından kolayca etkilenebilmektedir. Örneğin karaciğerden ekstraksiyon derecesine göre ilaçlar yüksek ve düşük ekstraksiyonlu ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. Ekstraksiyon oranı (ER) yüksek olan ilaçların hepatik klerensi karaciğerin perfüzyon hızına bağlı olarak değişirken, ER'si düşük olan ilaçların hepatik klerensi üzerine kan akım hızının etkisi yoktur. Ayrıca karaciğer hem venöz (portal ven), hem de arteryel (hepatik arter) kanla perfüze edildiği ve bunlar da karaciğer içinde tamamen karışmadığı için özellikle ER'si yüksek olan ilaçlar için verilmiş yoluna bağlı olarak hepatik atılımda farklılıklar olabileceği de belirtilmiştir<sup>3,15,17,18</sup>.

### Egzersiziz İlaç Emilimi Üzerine Etkisi

Egzersiziz, emilimi iki primer yolla etkiler: 1-Egzersiziz sırasında artan doku sıcaklığı kinetik moleküler ha-

reketi artırarak ilaç moleküllerinin biyolojik membranlardan difüzyonunu kolaylaştırır. 2-Egzersiziz sırasında uygulama bölgesine olan kan akım hızındaki değişikliklere bağlı olarak ilaç emilimi değişebilir. Örneğin gastrointestinal mukozaya gelen ilacın kinetik hareketindeki artış, genellikle orta-yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında görülen splanknik kan akışında meydana gelen azalma ile dengelenir<sup>19</sup>. Oral yolla ilaç uygulamasını takiben biyoyararlanım üzerinde egzersizin etkisini inceleyen çalışmalar çelişen sonuçlar ortaya koymuştur. Parkinson hastalığı olan 10 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bisiklet ergometresindeki egzersiz periyodu sırasında 1 doz levodopa oral yolla verilmiştir. Levodopa emilimi 5 hastada gecikirken, 3 hastada artmış, 2 hastada ise değişmemiştir. Başka bir çalışmada ise, 50 dk süre ile yaptırılan koşu bandı egzersizinden sonra midazolamın emilimi incelenmiş, egzersiz yaptırılmayan kontrol grubundaki plazma konsantrasyonu daha düşük bulunmuştur<sup>2</sup>.

Glukoz biyoyararlanımı üzerine sodyumun etkisi otuz dakikalık bisiklet ergometresi egzersizi öncesi ve sonrası kan örnekleri alınarak incelenmiş, glukoz biyoyararlanımında herhangi bir artış görülmemiştir<sup>20</sup>. Sporcularda performans artırmak amacıyla kullanılan ergojenik maddelerin etkinliğinin, aktivite ile birlikte arttığı bilinmektedir<sup>2,19-21</sup>. Bu örneklerden de görüldüğü gibi oral biyoyararlanım ilacın özelliklerine olduğu kadar egzersiz periyodunun tipine, süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak da değişebilmektedir.

Egzersiziz biyoyararlanım üzerinde etkisi en iyi subkütan veya intramusküler enjeksiyonla uygulama yapıldığında tayin edilebilir. İlaç aktif egzersiz yapan kasın yanına veya içine enjekte edildiğinde emilimin genelde arttığı görülmüştür. Egzersiz yapan dokulardaki transmembran difüzyonu ve kan akışındaki artışa bağlı olarak ilaç daha çabuk absorbe edilmiş ve enjeksiyon bölgesinden sistemik dolaşıma daha hızlı ulaşmıştır. Eğer, ilaçlar egzersiz yapılmayan dokulara enjekte edilirse veya kanun enjeksiyon bölgesinden daha aktif bölgelere dağılımı kesintiye uğrarsa emilimi gecikebilir<sup>2</sup>.

Egzersiziz sırasında ilaçlar hızla sistemik dolaşıma geçtikleri için enjeksiyonla verilen ilaçların biyoyararlanımlarındaki artış klinik açıdan önemli

olabilir. Buna örnek olarak diabetes mellituslu hastalarda insülin kullanımı verilebilir. Enjeksiyon bölgesini içeren ekstremitenin egzersizi insülinin uygulama bölgesinden emilimini artırmaktadır. Ancak plazma insülin konsantrasyonundaki bu ani artış tehlikeli olabilir. Egzersiz sırasında kan glukozu hızla düşerek hipoglisemi gelişir. Burada egzersiz, insülinin etkisini artırarak, kan glukozunun düşmesine neden olur<sup>5,6</sup>. Bu durumda diabetes mellituslu hastalar için egzersiz bölgesinde olmayan enjeksiyon alanları seçilmelidir<sup>7</sup>. Örneğin bacak egzersizi sırasında insülin kollara veya abdomene yapılmalıdır. Çalışmalar sıcaklığın da (sıcak banyo, girdap banyosu, sauna, güneş yatağı vb.) subkütan uygulamada insülinin emilimini hızlandırdığını göstermiştir<sup>7</sup>. Ancak hipoglisemi riskini azaltmak için insülin enjeksiyon bölgesine lokal sıcaklık uygulamasından kaçınmak gerekmektedir. Sıcaklık artışı subkütan enjeksiyon bölgesinden insülinin emilimini hızlandırırken; soğuk uygulamaya bağlı olarak enjeksiyon bölgesinde gözlenen vazokonstriksiyon ve deriye olan kan akışının azalmasından dolayı insülin emiliminde bir gecikme veya yavaşlama olması beklenebilir<sup>2</sup>.

Egzersiz, transdermal olarak uygulanan ilaçların da biyoyararlanımını etkileyebilir. Egzersize bağlı olarak transdermal emilim deri sıcaklığındaki artış ve terleme ile gelişen deri hidrasyonu sonucu artmaktadır. Eğer egzersiz deri kan akışında artışa neden olmuşsa emilim artar. Derideki vazodilatasyonun miktarı değişken olup yüksek egzersiz iş yüklerinde veya çok sıcakta egzersiz yapan hipovolemik kişilerde deri vazodilatasyonu önemli ölçüde azalmaktadır<sup>2,22</sup>.

Nitrogliserin içeren transdermal bantlar kullanılarak yapılan bir çalışmada, bisiklet ergometresinde egzersiz yaptırılan sağlıklı gönüllülerde plazma konsantrasyonunun üç kat arttığı gözlenmiştir. Nitrogliserinin plazma konsantrasyonundaki bu artış egzersizle etkilenen anjinal atakları dengede tutuyorsa faydalı olabilir. Ancak konsantrasyondaki artışın vazodilatasyona sebep olup aşırı hipotansiyona yol açması istenmeyen bir durumdur<sup>23,24</sup>. Transdermal bantlar aracılığı ile nitrogliserin, östrojen, nikotin gibi maddeleri kullanan hastalarda egzersizin biyoyararlanım üzerindeki etkisini tayin edebilmek için daha fazla araştırmaya gerek vardır.

Transdermal olarak uygulananan iyontoforez ve fonoforez tekniklerinde ilaç biyoyararlanımı egzersize bağlı olarak değişebilir. İyontoforez veya fonoforez öncesi ya da sonrası uygulama bölgesini kapsayan bir egzersiz yaptırılmışsa, verilen ilacın miktarı teorik olarak artabilir<sup>2</sup>. Ancak bu konudaki bilgiler yeterli değildir.

Transdermal uygulamanın amacı, tendon veya bursa gibi spesifik yapılara ilaç vermede odaklaşmak ise, uygulama bölgesindeki kan akışındaki artış amaca uygun olmaz<sup>25-27</sup>. Çünkü bölgesel kan akışındaki artış, ilacı verilen bölgeden uzaklaştıracağı için istenen lokal etki gözlenmeyebilir. Bu alandaki çalışmaların yetersizliğine rağmen, egzersiz ile lokal uygulamada istenilen sonucun elde edilemeyeceği belirtilmektedir<sup>2</sup>.

Egzersiz, inhalasyon yoluyla uygulanan bronkodilatörler gibi ilaçların da (antiastmatik, terbutalin) biyoyararlanımını artırabilir<sup>28-30</sup>. Terbutalinin inhalasyon yoluyla verilmesinden sonra yaptırılan sabit bisiklet ergometresi egzersizi ilacın plazma ve pik konsantrasyonlarında artışa neden olmuştur. Konsantrasyondaki bu artışın ilacın alveolar membrandan geçişindeki ve pulmoner kan akışındaki artışa bağlı olduğu belirtilmiştir. Plazma ilaç düzeylerinde egzersize bağlı olarak görülen orta dereceli artış egzersizle oluşan astım ataklarının geciktirilmesinde yararlı olabilir<sup>30</sup>.

### Egzersiz İlaç Dağılımı Üzerine Etkisi

Dağılım hacmindeki azalma, egzersizin diğer farmakokinetik parametreler üzerine etkisi ile belirginleşir. İlacın atılımındaki azalmayla birlikte görülen biyoyararlanımdaki artış, plazma düzeyindeki artışı açıklayabilir; buna bağlı olarak da dağılım hacmi değişebilir. Bu durum özellikle egzersizin yapılmadığı koşullarda plazmada tutulma eğiliminde olan dağılım hacmi düşük ilaçlar için geçerlidir. Bazı ilaçların dağılım hacmindeki azalma plazma hacmi veya kan akımının geri dağılımı (redistribution) ile açıklanabilir. Egzersiz sırasında plazma hacmi %12-18 oranında azalabilir<sup>2</sup>. Ancak dağılım hacmindeki azalma bazı ilaçlar için plazma hacmindeki azalmayla her zaman açıklanamaz. Egzersizin gerçek mekanizması ne olursa olsun, bazı ilaçların plazma konsantrasyonunda artış görülebilmektedir. Bazı ilaçların dağılım hacmi eg-

zersize bağı olarak azalabilir. Örneğin, verapamil, propranolol, teofilin, kafein gibi oral yolla uygulanan pek çok ilacın dağılım hacminde egzersize bağı olarak bir azalma gözlenmiştir. Benzer şekilde egzersiz, intramusküler yolla uygulanan atropinin de dağılım hacmini azaltmıştır<sup>4,21,31,32</sup>.

Buna karşılık egzersizle beraber digoksinin kas konsantrasyonundaki artışına bağı olarak dağılım hacmi artar<sup>8</sup>. Egzersiz seansının yoğunluğunun ve süresinin de dağılım hacmini etkileyebileceği belirtilmesine rağmen uzun süreli (7 saat) submaksimal egzersiz sırasında propranolol ve verapamil gibi ilaçların dağılım hacminde bir değişme görülmemiştir<sup>9,10</sup> (Tablo1).

Tablo 1. Propranololün farmakokinetik parametreleri (ortalama±S.E.M.) üzerine egzersizin etkisi<sup>9</sup>.

	Oral Uygulama			İntravenöz Uygulama		
	Dinlenme	Egzersiz	P	Dinlenme	Egzersiz	P
t <sub>1/2β</sub> (sa)	3.32 ± 0.15	2.83 ± 0.25	<0.05	3.27 ± 0.25	2.58 ± 0.24	<0.001
AUC (ng.mL <sup>-1</sup> .sa)	436 ± 66	320 ± 49	<0.05	244 ± 46	214 ± 47	n.s.
CL (L.sa <sup>-1</sup> )	194 ± 40	268 ± 40	<0.05	51.4 ± 5.5	59.1 ± 7.8	n.s.
V <sub>d</sub> (L)	-	-	-	267 ± 28	251 ± 39	n.s.

n.s. → p>0.05;

V<sub>d</sub> : Dağılım hacmi

t<sub>1/2β</sub> : Terminal fazın yarı ömrü

AUC: Eğri altındaki alan

CL : Total klerens

Dağılım hacminde egzersize bağı olarak gözlenen değişiklikler ilacın özelliğine göre klinik açıdan farklı anlam ifade edebilir. Dağılım hacmindeki azalma, daha az ilacın ekstravasküler dokulara ulaşmaya elverişli olduğu anlamını taşıyabilir. Aspirin ve benzeri nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, eğer vasküler kompartmanda yoğun olarak tutulmuşlarsa artritik eklem gibi periferik dokulara yeterli konsantrasyonda ulaşamayacakları için daha az etkili olacaktadırlar. Öte yandan dağılım hacmindeki artış, ilaçların tahmin edilenden daha fazla olarak periferik dokulara ulaştığını gösterebilir<sup>33</sup>. Hedef dokudaki ilaç konsantrasyonu, gerekenden fazla ise, istenmeyen etkiler görülebilir. Örneğin myokardiumda digoksin konsantrasyonundaki artışa bağı olarak kardiyotoksik etki gözlenebilir<sup>19</sup>.

### Egzersizin İlaç Atılımı Üzerine Etkisi

Hepatik kan akışı, egzersiz yoğunluğu arttıkça azalır. Egzersiz yoğunluğu maksimal O<sub>2</sub> alınımının %70'ine eriştiğinde hepatic perfüzyon % 50 kadar azalır<sup>34</sup>. Ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların hepatic klerensi kan akış hızına bağı olduğu için he-

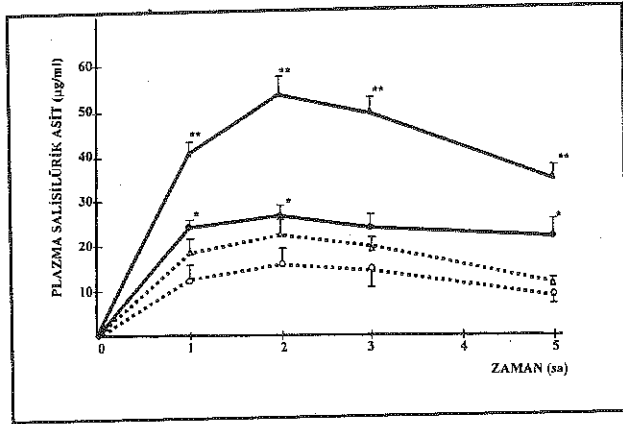
patik perfüzyondaki herhangi bir azalma bu ilaçların metabolizmasını azaltacaktır. Dolayısıyla egzersize bağı olarak gelişen hepatic perfüzyondaki azalma bu ilaçların atılımını azaltacaktır. Diğer taraftan ekstraksiyonu düşük olan ilaçların metabolizması hepatic kan akışından çok karaciğerin metabolik kapasitesine bağı olduğu için bu ilaçların atılımı egzersiz sırasında fazla etkilenmeyebilir<sup>1</sup>. Ancak bu konudaki çalışmalar yetersizdir.

Yüksek egzersiz yoğunluğunda renal kan akışı ve glomerular filtrasyon hızı sırasıyla % 65-% 30 kadar azalır. Egzersiz sırasında daha az ilacın nefrona ulaşmasından dolayı ekstraksiyonu yüksek olan

ilaçların böbreklerden atılımı azalabilir. Renal atılımla ilgili olarak yapılan çalışmalarda, egzersizin yoğunluğuna, modeline ve ilaca bağı olarak atılımda % 8'den % 84'e kadar bir azalma olabileceği belirtilmiştir<sup>1,2</sup>. Yaşlanmaya bağı olarak vücut kitlesindeki azalma, proteine bağlanma, hepatic ve renal fonksiyonlardaki değişiklikler de atılımı etkileyebilmektedir<sup>35</sup>.

### Farmakokinetik Parametreler Üzerine Fizik Tedavi Uygulamalarının Etkileri

Farklı fiziksel uygulamaların lokal kan akışı ve metabolik aktiviteye etki ederek, egzersiz uygulaması sırasında görülen etkilere benzer şekilde farmakokinetik parametreleri değiştirebilmektedir<sup>36</sup>. Spesifik bir dokuya etkin bir şekilde ilaç verilmesi bölgesel kan akışını artıran sıcaklık uygulamaları ile sağlanabilirken; soğuk uygulanan bölgede vazokonstriksiyona bağı olarak ilacın emilimi kısıtlanabilir<sup>11</sup> (Şekil 1). İnsülin enjekte edilen bölgeye sıcak uygulanması insülinin kan dolaşımına daha çabuk katılmasına, buna bağı olarak da hipoglisemiye sebep olmaktadır<sup>7</sup>. İyontoforez yoluyla



Şekil 1. Metil Salisilatın 6 deneye perkütan yolla verilmesini takiben elde edilen ortalama plazma salisilat konsantrasyonları. ○---○ Kontrol (22°C); ●---● dinlenme (40°C); △---△ egzersiz; ( $VO_{2max}$ 'ın %30'u, her saatte 45 dk; 22°C); ▲---▲ egzersiz (40°C); \* kontrolle karşılaştırıldığında, \*\* diğer şartların herbiriyle karşılaştırıldığında  $p < 0,05$  düzeyinde önemli fark olduğunu ifade etmektedir<sup>11</sup>.

sistemik emilimi sağlanan ilaçların o bölgede lokal vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon yaptığı bilinmektedir<sup>2</sup>. Bu bölgeye sonradan uygulanacak bir sıcaklık uygulaması vazodilatasyonu artırarak biyoyararlanımda artışa neden olabilir<sup>11,12,25</sup>. Ancak iyontoforez veya fonoforez sonrasında sıcak uygulama yapılması bu tedavilerde istenen lokal etki yerine, ilacın o bölgeden hızla uzaklaşmasına sebep olacaktır. Fonoforez sonrası ultrason uygulaması ile hidrokortizonun plazma konsantrasyonlarında herhangi bir artış gözlenememiştir<sup>37,38</sup>. Menstrual dönemde renal, kardiovasküler, hematolojik ve immün sistemlerdeki değişikliklere bağlı olarak farmakokinetik parametreler değişebilmektedir<sup>39</sup>. Menstrual periyod içinde olan bir kişide egzersiz ve elektroterapi yöntemlerinin uygulanmaları sırasında lokal kan akışı değişebileceğinden, ilaç etkisinde farklılıklar gözlenebileceği dikkate alınmalıdır.

Farmakokinetik değişkenler üzerine elektroterapi aletleri gibi diğer fiziksel uygulamaların etkileri tam olarak bilinmemektedir. Elektrik stimülasyonunun bazı tiplerinin iskelet kasının lokal sıcaklık ve kan akışını artırdığı bilinmektedir<sup>40,41</sup>. Ancak lokal ilaç uygulamasından sonra böyle bir tedavinin etkili olup olmadığı üzerine çalışmalar yetersizdir. Etkiler tam olarak bilinmediğinden enjekte edilen kasın stimülasyonundan kaçınılmalıdır.

Farmakokinetik parametreler üzerine manuel tek-

niklerin etkileri de tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Lokal subkütan enjeksiyon bölgesinde masaj gibi manuel tekniklerin uygulanması ilacın emilimini artırabilir. Diyabetli hastalarda masajın insülinin enjeksiyon bölgesinden uzaklaştırılmasında ve böylece plazma insülin konsantrasyonunun artışında etkili olduğu belirtilmiştir<sup>2</sup>. Masajın lokal dokulara sistemik olarak uygulanan ilaçlar üzerine etkisi bilinmemektedir. Lokal kan akışındaki artışa ve mekanik etkilere bağlı olarak masaj yapılan dokulara ilacın dağılımında muhtemelen bir artış görülebilir; ancak bu konudaki çalışmalar yetersizdir.

## SONUÇ

Egzersiz ve bazı fizyoterapi uygulamalarının farmakokinetik parametreler üzerine etkisi uygulamanın yoğunluğu, modeli ve süresi, ilacın yapısı ve uygulama yolu gibi faktörlere bağlı olarak değişebilmektedir. Bazı ilaçlar egzersizden etkilenmezken, bazı ilaçların etkisinde büyük ölçüde değişiklikler olmakta; hatta plazma konsantrasyonlarındaki ani artışa bağlı olarak istenmeyen etkiler dahi gözlenebilmektedir. Klinik açıdan egzersiz ve fizyoterapi uygulamalarının farmakokinetik parametreleri ne şekilde etkileyeceği konusunda bir genelleme yapmanın zor olmasına rağmen, fizyoterapistler hastalarını tedavi ederken bu parametrelerdeki değişikliğe bağlı olarak ilacın etkisinde de değişiklikler olabileceğini göz önünde bulundurmalı ve tedavi programlarını yönlendirirken bu faktörleri dikkate almalıdırlar.

## KAYNAKLAR

1. Katzung BG. Introduction, in Katzung BG (ed), *Basic and Clinical Pharmacology*, 5th ed, East Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, pp. 1-9, 1992.
2. Ciccone DC. Basic pharmacokinetics and the potential effect of physical therapy interventions on pharmacokinetic variables, *Phys. Ther.*, 75, 343-351, 1995.
3. Rowland M, Tozer NT. *Clinical Pharmacokinetics, Concepts and Applications*, 3rd Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1995.
4. VanBaak MA, Mooij JMV, Schieffers PMH. Exercise and the pharmacokinetics of propranolol, verapamil and atenolol, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 43, 547-550, 1992.
5. Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients, *N. Engl. J. Med.*, 298, 79-83, 1978.

6. Richter EA, Mikines KJ, Galbo H, Keins B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle, *J. Appl. Physiol.*, 66, 876-885, 1989.
7. Betts EF, Betts JJ, Betts CJ. Pharmacologic management of hyperglycemia in diabetes mellitus: Implications for physical therapy, *Phys. Ther.*, 75, 415-425, 1995.
8. Jorettag T, Jogestrand T. Physical exercise and digoxin binding to skeletal muscle: Relation to exercise intensity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 25, 585-588, 1983.
9. Arends BG, Böhm ROB, JV Kemenade JV, Rahn KH and Baak MV. Influence of physical exercise on the pharmacokinetics of propranolol. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 375-377, 1986.
10. Mooy J, Arends B, Kemenade JV, Boehm R, Rahn KH and Baak MV. Influence of prolonged submaximal exercise on the pharmacokinetics of verapamil in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8, 940-942, 1986.
11. Danon A, Ben-Shimon S, Ben-Zvi Z. Effect of exercise and heat exposure on percutaneous absorption of methyl salicylate, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 31, 49-52, 1986.
12. Vanakoski J, Seppala T. Heat exposure and drugs: A Review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.*, 34, 311-322, 1998.
13. Kızılcık İ. Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliği Etkileyen Fizyolojik Faktörler. Öner L, Şumnu M, Hıncal A (Ed), 1. Ulusal Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlilik Simpozyumu, Ankara, 97-117, 9-10 Mayıs 1994.
14. Grimes K, Cohen M. Cardiac Meditations, in Hillegas EA, Sadowsky HS (eds.), *Essentials of Cardiopulmonary Physical Therapy*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp. 481-529, 1994.
15. Shargel L, Yu BC. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 3rd Ed., Prentice-Hall Int. Inc., London, 1993.
16. Benet LZ. Pharmacokinetics: Absorption, Distribution and Elimination, in Katzung BG (ed), *Basic and Clinical Pharmacology*, 5th ed, East Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, pp. 35-48, 1992.
17. Sahin S. Effect of Route of Input on the Hepatic Disposition Kinetics of Compounds. Ph.D. Thesis. University of Manchester, UK, 1996.
18. Sahin S, Rowland M. Estimation of specific hepatic arterial water space, *Am. J. Physiol.*, 275, G228-236, 1998.
19. Ciccone DC. Current trends in cardiovascular pharmacology, *Phys. Ther.*, 76, 481-497, 1996.
20. Hargreaves M, Costill D, Burke L, McConell G, Febbraio M. Influence of sodium on glucose bioavailability during exercise, *Med. Sci. Sports Exerc.*, 26, 365-368, 1994.
21. Thein LA, Thein JM, Landry GL. Ergogenic aids, *Phys. Ther.*, 75, 426-439, 1995.
22. Low J, Reed A. *Therapeutic Conduction Heating, Electrotherapy Explained: Principles and Practice*, London, Butterworth-Heinemann Ltd, pp. 187-201, 1993.
23. Weber S, Lauture DL, Rey E, Darragon T, Severins JP, Ditisheim A, Olive G, Degeorges M. The effects of moderate sustained exercise on the pharmacokinetics of nitroglycerine, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 599-608, 1983.
24. Barkve TF, Manrique KL, Bredesen JE. Increased uptake of transdermal glyceryl trinitrate during physical exercise and during high ambient temperature, *Am. Heart J.*, 109, 537-541, 1986.
25. Costello CT, Jeske AH. Iontophoresis: Applications in transdermal medication delivery, *Phys. Ther.*, 75, 554-563, 1995.
26. Wieder DL. Treatment of traumatic myositis ossificans with acetic acid iontophoresis, *Phys. Ther.*, 72, 133-137, 1992.
27. Boone DC, Hyaluronidase iontophoresis, *Phys. Ther.*, 49, 139-145, 1969.
28. Cahalin LP, Sadowsky HS. Pulmonary Medications, in Hillegas EA, Sadowsky HS (eds.), *Essentials of Cardiopulmonary Physical Therapy*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp.531-549, 1994.
29. Cahalin LP, Sadowsky HS. Pulmonary medications, *Phys. Ther.*, 75, 397-414, 1995.
30. Schmekel B, Borgstrom L, Wollmer P. Exercise increases the rate of absorption of inhaled terbutaline. *Chest*, 101, 742-745, 1992.
31. Collomp K, Anselme E, Audran M, Gay JP, Chanal JL, Prefaut C. Effects of moderate exercise on the pharmacokinetics of caffeine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 40, 279-282, 1991.
32. Kamimori GH, Smallridge RC, Redmond DP, Belenky GL, Fein HG. The effect of exercise on atropine pharmacokinetics, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 39, 395-397, 1990.
33. Eichler HG, Müller M. Drug Distribution: The forgotten relative in clinical pharmacokinetics, *Clin. Pharmacokinet.*, 34, 95-99, 1998.
34. Huet PM, Villeneuve JP, Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases, *J. Hepatol.*, 26 (Suppl.2), 63-72, 1997.
35. Özdemir V, Fouric J, Busto V, Naranjo A. Pharmacokinetic changes in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.*, 31, 372-385, 1996.
36. Peel C, Mossberg KA. Effects of cardiovascular medications on exercise responses, *Phys. Ther.*, 75, 387-396, 1995.

37. Bare AC, McAnaw MB, Pritchard, Struebing JG, Smutok MA, Christie DS, Domenech MA, Mare MA, Bloodworth ML, Seal LA. Phonophoretic delivery of 10 % hydrocortisone through the epidermis of humans as determined by serum cortisol concentrations, *Phys. Ther.*, 76, 738-745, 1996.
38. Byl NN. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: Phonophoresis, *Phys. Ther.*, 75, 539-553, 1995.
39. Kashuba ADM, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, 34, 203-218, 1998.
40. Currier DP. Neuromuscular Stimulation for Improving Muscular Strength and Blood Flow and Influencing Changes, in Nelson RM, Currier DP (eds.), *Clinical Electrotherapy*, 2nd ed, East Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, pp.171-195, 1991.
41. Walker DC, Currier DP, Threlkeld AJ. Effects of high voltage pulsed electrical stimulation on blood flow, *Phys. Ther.*, 68, 481-485, 1988.