

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ VE
HEPATOLOJİDE KULLANILAN

İlaçlar Kehberi

Coşkun ÇELTİK
Selim GÖKÇE
Selim DERECİ



İÇİNDEKİLER

Kusmada Etkili Olan İlaçlar.....	5
Fonksiyonel Karın Ağrılarında Kullanılan İlaçlar.....	8
İshalde Kullanılan İlaçlar.....	14
Dismotilite İlaçları.....	21
Kabızlıkta Kullanılan İlaçlar.....	25
Gastroözofageal Reflü ve Peptik Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar.....	31
Gastrointestinal Sistem Kanamalarında Kullanılan İlaçlar.....	37
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar.....	41
Non-Alkolik Karaciğer Yağlanmasında Etkili İlaçlar.....	53
Kolestatik Karaciğer Hastalıklarında Kullanılan İlaçlar.....	55
Otoimmün Hepatitte Kullanılan İlaçlar.....	59
Wilson Hastalığında Kullanılan İlaçlar.....	69
Karaciğer Hastalıklarında N-Asetil Sistein Kullanımı.....	72

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, dozlar ve protokoller zaman içinde değişmekte ve bazı merkezler arasında tercihler açısından farklılık göstermektedir. Bu rehberde çocuk gastroenteroloji ve hepatoloji uzmanlarının günlük pratiğinde çok sıkça gördüğü hastalıklarda kullanılan ilaçlar doz, yan etki, etkileşim, kullanım detayları gibi her yönleriyle derlenerek sunulmuştur. Elimizden düşürmeyeceğimiz bir kaynak olacağını düşündüğüm bu rehber tedavilerimizin standardize edilmesinde de çok faydalı olacaktır.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerle...

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Ocak 2021

GİRİŞ VE AMAÇ

Bu rehber, Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme derneği tarafından çocukluk çağında enfeksiyon dışı kronik sindirim sistemi ve karaciğer hastalıklarında kullanılan ilaçlar hakkında pratik bilgiler vermek amacıyla düzenlenmiş ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları ile çocuk gastroenteroloji uzmanlarının kullanımına sunulmuştur.

Rehberde çocukluk çağında en sık kullanılan ilaçlara yer verilmiş olup, bazı ilaçlar için tanımlayıcı olması açısından piyasa isimleri de belirtilmiştir. Piyasa ismi verilen ilaçlar genelde sık kullanılan ilaçları içermekte olup, ilaç seçimi herhangi bir çıkar gözetmeksizin rastgele yapılmıştır.

KUSMADA KULLANILAN İLAÇLAR

Kusma mide içeriğinin karın kasları ve diyaframın kasılmasıyla zorlanarak ağız yoluyla çıkarılması durumudur. Akut, kronik veya tekrarlayıcı olabilir. Kusmaya karşı verilen ilaçlar antiemetik ilaçlar olarak da adlandırılır. Bu ilaçlar genelde tedavi edici değil, kusma semptomunu baskılayıcıdır. Bu grupta sıklıkla kullanılan antiemetikler, serotonin (5-HT₃) antagonistleri, trimetobenzamid ve metoklopramid ilaçlarıdır.

1) Serotonin (5HT₃) Antagonistleri

a. Ondansetron (Zofran, Zofer, Onzyd, Ondaren, Emeset®)

- Film Tablet 4 mg; Film Tablet 8 mg; İV ampul 4 mg/ 2 ml; İV Ampul 8 mg/ 4 ml
- ZYDIS Dil altı Tablet 4 mg; ZYDIS Dil altı Tablet 8 mg

Endikasyon: Selektif 5-HT₃ reseptör antagonistleri antiemetiktir. Sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde endikedir. Ayrıca, postoperatif bulantı ve kusmaların önlenmesinde de kullanılır.

Etki mekanizması: 5-HT₃ reseptörleri üç bölgede bulunur: Gastrointestinal sistemde vagal sinir terminallerinde, area postremada bulunan kemoreseptör triger zonda ve beyin sapındaki kusma merkezinin tractus solitarius çekirdeğinde. Radyasyon veya sitotoksik ilaç kullanımı sonrası, üzerlerinde 5-HT₃ reseptörlerinin bulunduğu vagal afferent nöronlara komşu olan ince bağırsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerinden serotonin (5-HT) salgılanır. Salgılanan serotonin 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla vagal nöronları aktive eder, bu da area postremadaki kemoreseptör triger zonun aracı olduğu şiddetli bir emetik cevaba neden olur. Ondansetron periferik ve merkezi sinir sisteminde bulunan nöronlardaki 5-HT₃ reseptörlerini bloke ederek etki göstermektedir.

Dozaj: Ampul; kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmada, 6 aylık-17 yaşlarındaki çocuklarda 5 mg/m² veya 0,15 mg/kg İV tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanır. Maksimum İV doz 8 mg'dır. Oral doz 12 saat sonra başlatılabilir. Postoperatif bulantı ve kusmada, 2 yaşın üstündeki çocuklarda, yavaş İV enjeksiyonla maksimum 4 mg'a kadar 0,1 mg/kg dozda, anestezi başlangıcından önce ya da sonra cerrahi operasyon sırasında uygulanır. Tablet; oral doz 12 saat sonra başlatılabilir ve 5 güne kadar sürdürülebilir. 10 kg'ın üstündeki çocuklarda her 12 saatte bir 4 mg verilir.

Yan etki: Konjenital uzun QT sendromu olanlarda kullanılmaz. QT uzaması, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelerde kullanımı önerilmez. Emzirenlerde kullanılmamalıdır. Enjeksiyon formu ışıktan korunmalı ve başka ilaçlarla birlikte aynı enjeksiyon veya perfüzyon içinde verilmemelidir. Serum fiyolojik (SF), %5 dekstroz, %10 mannitol, ringer, %0,3 potasyum klorür-%0,9 SF ve %0,3 potasyum klorür-%5 dekstroz

çözümleriyle birlikte verilebilir. Baş ağrısı, sıcak basması, kabızlık gibi yan etkileri görülebilir. Apomorfine ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

b. Granisetron (Kytril, Granset, Gratryl, Emetril, Granexa®)

- Film Tablet 1 mg; Film Tablet 2 mg; İV Ampul 3 mg/ml
- Transdermal (ülkemizde henüz yok)

Endikasyon: Selektif 5-HT₃ reseptör antagonistleri antiemetiktir. Sitostatik tedaviye (radyoterapi veya kemoterapi) bağlı olarak ortaya çıkan akut ve gecikmiş bulantı ve kusmaların önlenmesinde ve tedavisinde endikedir.

Etki mekanizması: 5-HT₃ reseptörleri üç bölgede bulunur: Gastrointestinal sistemde vagal sinir terminallerinde, area postrema bulunan kemoreseptör trigger zonda ve beyin sapındaki kusma merkezinin tractus solitarius çekirdeğinde. Radyasyon veya sitotoksik maddelere maruziyet sonrası, üzerlerinde 5-HT₃ reseptörlerinin bulunduğu vagal afferent nöronlara komşu olan ince bağırsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerinden serotonin (5-HT) salgılanır. Salgılanan serotonin 5-HT₃ reseptörleri aracılığıyla vagal nöronları aktive eder, bu da area postremadaki kemoreseptör trigger zonun aracı olduğu şiddetli bir emetik cevaba neden olur. Granisetron bu bölgelerde bulunan 5-HT₃ reseptörlerini selektif olarak antagonize ederek etki etmektedir.

Dozaj: Film Tablet; pediyatrik kullanımı 12 yaş altında önerilmez. Ergenlerde, her 12 saatte bir 40 mcg/kg/doz, erişkin doz 1 mg/doz. Ampul; 2 yaş üstündeki çocuklarda kemoterapi öncesinde 40 mcg/kg tek doz, kiloya bakılmaksızın maksimum doz 3 mg, 10-30 ml infüzyon sıvısı içinde sulandırılarak 5 dakikada İV infüzyonla uygulanır. Gerekirse 24 saat içinde ek doz, ilk dozdan en az 10 dakika sonra olmak üzere uygulanır. Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde 1 mg (10 mcg/kg) doz, İV yavaş enjeksiyonla uygulanır. Transdermal (ülkemizde bu form henüz yok); 18 yaş üstünde, kemoterapiden 24 saat önce cilde yapıştırılır, 24 saat sonra ciltten kaldırılır, kemoterapi süresine bağlı olarak 7 gün süreyle kullanılabilir.

Yan etki: Oral veya İV uygulama sonrasında hipertansiyon gelişebilir. Oluşabilecek uzun QT sendromu/torsades de pointes nedeniyle tanısı konmuş veya şüpheli hastalarında kullanılmamalıdır. Bağırsak hareketlerini azaltabileceğinden, uygulama sonrası subakut intestinal obstrüksiyon belirtisi görülen hastalar izlenmelidir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Karaciğere sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldığında klirensi değişebilir. Alopesi, ciltte döküntü, uykusuzluk, baş ağrısı, kabızlık, ishal, karaciğer serum transaminaz değerlerinde artış, anemi, lökopeni, trombositopeni, ateş gibi yan etkiler görülebilir.

c. Tropisetron (Novaban®)

- İV Ampul 5 mg/ml; Kapsül 5 mg

Endikasyon: 5-HT₃ reseptör antagonistleri antiemetiktir. Kanser kemoterapisinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesinde endikedir.

Etki mekanizması: Tropisetron, santral sinir sistemi içinde ve periferik nöronlarda lokalize olmuş 5-HT₃ serotonin reseptörlerini güçlü ve selektif bir şekilde antagonize eder. Tropisetron ayrıca postrema bölgesine vagal iletilere aracılık eden SSS'deki 5-HT₃ reseptörleri üzerine de direkt etki gösterebilmektedir.

Dozaj: Kapsül; 2 yaşın üzerindeki çocuklarda önerilen doz 0,2 mg/kg'dır. Maksimum günlük

doz 5 mg'dır. Ampul; 2 yaşın üzerindeki çocuklarda önerilen doz 0,2 mg/kg'dır. Maksimum günlük doz 5 mg'dır. Ampul içeriği uygun miktarda portakal suyu gibi içeceklerle sulandırılıp ağızdan verilebilir. Oral uygulama sabah kahvaltıdan 1 saat önce yapılmalıdır. Tropisetron tek başına yeterli antiemetik kontrol sağlayamadığı durumlarda etkisi deksametazon ile artırılabilir.

Yan etki: Baş ağrısı, yorgunluk, baş dönmesi, sersemlik, kabızlık, karın ağrısı ve ishal gibi yan etkileri görülebilir. Gebelerde kullanımı önerilmez. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İlaç kullanan anneler emzirmemelidir. Kontrol altına alınamayan hipertansiyonda hastalarda kan basıncı daha da artacağından günlük doz maksimum 10 mg olmalıdır. Kardiyak ritim veya iletim bozukluğu, aritmik ve beta adrenerjik resöptör blokeri kullananlarda dikkatli uygulanmalıdır. Rifampisin ve fenobarbital gibi karaciğer enzim indükleyici ilaçlar tropisetronun plazma konsantrasyonunu düşürebileceğinden doz artımı gerekebilir. QTc aralığının uzamasına neden olan ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

2) Diğer Antiemetikler

a. Metoklopramid (Metpamid, Emoject, Nastifan, Primparan®)

- İV/İM Ampul 10 mg/2 ml; Oral solüsyon 1 mg/ml; Tablet 10 mg

Endikasyon: Antiemetiktir. Akut ve tekrarlayan diyabetik gastroparezinin neden olduğu semptomların tedavisinde endikedir. Mide boşalmasında gecikmeden kaynaklanan bulantı, kusma, mide yanması, yemeklerden sonra hissedilen inatçı dolgunluk, anoreksinin kısa süreli tedavisi, midenin ilaçlara tahammülsüzlük halleri, ameliyat sonrası görülen bulantı/ kusma, enfeksiyon hastalıkları sırasında ortaya çıkan sindirim düzensizlikleri, dispepsi, kanser kemoterapisi dahil her türlü akut bulantı/kusmaları önlemede, gastroözofageal reflü ve mide ülserine bağlı kusma durumunda endikedir.

Etki mekanizması: Dopamin-2 reseptör antagonisti olarak görev yapar, apomorfinin santral ve periferik etkilerini inhibe ederek antiemetik etki gösterir. Kemoterapi ilaçlarının neden olduğu kusmada serotonin 5-HT₃ resöptörlerini antagonize, 5-HT₄ resöptörlerini agonize ederek bulantı ve kusmayı engeller. Dokuları asetilkolinin etkilerine karşı duyarlı hale getirerek, üst sindirim sisteminin hareketlerini artırır. Özellikle mide antrumunda kontraksiyonların tonus ve şiddetini, duodenum ve jejunumda bağırsak hareketlerini artırırken, pilor sfinkterini ve duodenal bulbusu gevşetir. Böylece midenin boşalmasını ve yiyeceklerin bağırsaktan geçişini hızlandırır.

Dozaj: Ampül; İV enjeksiyon yavaş olarak 1-2 dakikadan uzun sürede yapılmalıdır. Kanser tedavisi ile indüklenen kusmanın önlenmesinde kemoterapiden 30 dakika önce İV infüzyonla 2 mg/kg uygulanır ve ihtiyaca göre her 2-3 saatte bir tekrarlanır. Kusturucu etkisi olan kemoterapilerde 1 mg/kg uygulanır. Diyabetik gastroparezi durumunda yemeklerden 30 dakika önce ve yatmadan önce uygulanır. Ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın önlenmesinde ameliyatın sonuna doğru İM yolla 10 mg (gerekirse 20 mg) uygulanır ve gerektiğinde 4-6 saat arayla tekrarlanır. 6-14 yaş arası çocuklarda 2,5-5 mg, 6 yaşından küçük çocuklarda 0,1 mg/kg kullanılır. Tablet/solüsyon; Bir defalık ortalama doz yetişkinlerde 10 mg (1 tablet) ve 6-14 yaş arası çocuklarda 2-2,5 mg'dır. Altı yaşından küçük çocuklarda 0,1 mg/kg kullanılır. Bu dozlar günde 3-4 defa tekrarlanabilir. 14 yaşından küçük çocuklarda doz ayarlamasının daha doğru yapılabilmesi için solüsyon formu tercih edilmelidir.

Yan etki: Gastrointestinal kanamalar, mekanik tıkanma ve perforasyon, feokrositoma, epilepsi, etken maddeye aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir. Alkol, antikolinergik, sedatif, hipnotik, trankilizan, digoksin, simetid, asetaminofen, tetrasiklin ve levodopa ile birlikte kullanılmamalıdır. İnsülin ile birlikte kullanımında insülin dozu yeniden ayarlanmalıdır. Gebelerde, emziren annelerde,

diyabetiklerde, araç ve motorlu makine kullanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Galaktore, sersemlik, halsizlik ve uykusuzluk gibi yan etkiler görülebilir. Tardif diskinezi, parkinsonizm, akatizi, malign nöroleptik sendrom ve akut distonik reaksiyon en sık görülen ekstrapiramidal yan etkilerdir.

b. Trimetobenzamid HCL (Emadur, Ametik, Vomitin, Ematol®)

• Film Tablet 200 mg; İM Ampul 200 mg/2 ml; Supp. 20 mg/100 mg; Supp. 40 mg/200 mg

Endikasyon: Antiemetiktir. Bulantı ve kusmanın kontrolünde endikedir.

Etki mekanizması: Yapısal olarak etanolamin grubu antihistaminiklere benzediği halde, antihistaminik etkinliği çok zayıftır. Trimetobenzamid HCl antikolinergik özellikleri olan bir antiemetiktir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kemoreseptör trigger zon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Dozaj: Film tablet; Ortalama erişkin dozu günde 3 veya 5 kez 1 drajedir (600-1000 mg). 15-45 kilo arasında çocuklarda günde 1 veya 4 kez 1 draje kullanır (200-800 mg). Supozituar; 15 kilo altındaki çocuklarda günde 3 veya 4 kez 100 mg ve 15-45 kilo arasında çocuklarda günde 3 veya 4 kez 100-200 mg uygulanır. Prematür ve yeni doğan bebeklerde kullanılmamalıdır. Ampul; ortalama erişkin dozu günde 3 veya 4 doz 1 ampuldur. Derin IM olarak uygulanmalıdır. İV yolla uygulanmaz.

Yan etki: Preparat genellikle hastalık durumunda 1-2 saat önce kullanılmalıdır. Oluşabilecek uyku hali nedeniyle araç ve motorlu makine kullanan hastalar uyarılmalıdır. Ateş, ensefalit, gastroenterit, dehidratasyon, elektrolit dengesinin bozulduğu durumlarda ve özellikle fenotiazin, barbitürat ve bellodon deriveleri alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782.
2. Endo J, Iihara H, Yamada M, et al. A randomized controlled non-inferiority study comparing the antiemetic effect between intravenous granisetron and oral azasetron based on estimated 5-HT3 receptor occupancy. Anticancer Res 2012; 32:3939.
3. Okada Y, Oba K, Furukawa N, et al. One-Day Versus Three-Day Dexamethasone in Combination with Palonosetron for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Individual Patient Data-Based Meta-Analysis. Oncologist 2019; 24:1593.
4. Sugawara S, Inui N, Kanehara M, et al. Multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study of fosnetupitant in combination with palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Cancer 2019; 125:4076.
5. Berberoğlu EO, Gül E, Tibet H, et al. VADEMECUM, Sözkese matbaacılık 2016, 41. baskı, 2016. www.vademecumonline.com.tr

A. FONKSİYONEL KARIN AĞRILARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Fonksiyonel karın ağrısı organik bir neden olmadan tekrarlayan karın ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıkları bebek büyüdükçe ve geliştikçe düzelme eğiliminde olan, organik olmayan, tekrarlayan yakınmaların olduğu bir grup hastalığı içermektedir.

Birçok olgu besleme pratiğinin incelenmesi ve düzenlenmesi ile tedavi edilebilmektedir. Anne ve babaların süreçle ilgili bilgilendirilmesi tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu gruptaki hastalara önerilerin yanında gerekli durumlarda ilaç tedavisi de kullanılmaktadır. Burada tercih edilen ilaçlar semptomların azaltılması amacıyla seçici bir şekilde kullanılmaktadır. İlaçlar daha çok motiliteyi düzenlemekte ve varolan semptomları rahatlatmaktadır.

1) Sentetik Antikolinerjikler, Tersiyer Amin Esterleri

a. Mebeverin (Duspatalin®)

- Draje 100 mg; Retard Kapsül 200 mg

Endikasyon: Primer irritabl kolon sendromu ile divertiküloz ve divertikülit, rejional enterit, safra kesesi hastalıkları, mide ve duodenum ülserleri, sindirim yolu spesifik ve nonspesifik iltihapları, enterit ve dizanteri gibi sekonder irritabl kolon sendromlarında endikedir.

Etki mekanizması: Mebeverin doğrudan gastrointestinal sistemdeki düz kasları etkileyerek normal bağırsak motilitesini bozmadan spazm çözen müskulotrop bir spazmolitiktir. Bu etki, otonom sinir sistemi aracılığıyla ortaya çıkmadığı için, tipik antikolinerjik yan etkiler gözlenmez.

Dozaj: Draje; Günlük doz erişkinlerde ve 10 yaşından büyük çocuklarda günde 3 veya 4 kez 1 drajedir. On yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Birkaç hafta içinde istenen etki görüldüğünde doz yavaş yavaş azaltılmalıdır. Retard kapsül; Erişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 2 defa, sabah-akşam 1 kapsül alınır. Kapsül çiğnenmemeli, bütün olarak yutulmalıdır.

Yan etki: Bilinen kontrendikasyonu yoktur. Gebelerde dikkatli kullanılmalıdır. Alerjik reaksiyonlar: Anafilaktik reaksiyonlar, ürtiker, anjioödem, ekzantem görülebilir.

b. Trimebutin (Debridat, Tribudat, Puridat, Gismotal®),

- Tablet 100 mg; Fort Tablet 200 mg; Süspansiyon 24 mg/5 ml

Endikasyon: Karın ağrısı, kramp, spazm, şişkinlik, ishal ve/veya kabızlıkla karakterize irritabl (spastik) kolon sendromu ile fonksiyonel sindirim bozukluklarında ve gastrointestinal sistem çoklu semptomlarında endikedir.

Etki mekanizması: Trimebutin sindirim hareketliliğini düzenleyen bir ajandır. Sindirim kas hareketlerinde azalma varsa sindirim kaslarını uyarıcı; sindirim kas hareketlerinde artış varsa oradaki spazmı çözücü olarak etkisini gösterir. Bu düzenleyici aktivite bütün sindirim kanalında görülür. Hareket bozukluklarına bağlı olan fonksiyonel sindirim hastalıklarında fizyolojik hareketliliği yeniden düzenler.

Dozaj: Tablet; Günlük doz erişkinlerde günde 3 kez 1 veya 2 tablettir. Fort tablet; günlük doz erişkinlerde günde 3 kez 1 tablettir. Fort tablet çocuklarda önerilmez. Süspansiyon; günlük doz, 6 aya kadar olan bebeklerde günde 2 veya 3 kez 1/2 ölçek, 6-12 ay arası olanlarda günde 2 kez 1 ölçek, 1-5 yaş arası olanlarda günde 3 kez 1 ölçek, 5 yaşından büyük olanlarda günde 3 kez 2 ölçek ve erişkinlerde günde 3 kez 2-4 ölçektir.

Yan etki: Seyrek olarak baş dönmesi ve uyuklamaya neden olabilir. Laktoz içerir. Gebeliğin ilk trimesteri ve emzirme dönemlerinde kullanılmamalıdır.

c. Disikloverin (Türkiye’de yok)

- Dicycloverine tablet 10 mg; oral Solution 10 mg/5ml.

Endikasyon: Antipozmotik, motilite düzenleyicidir. Abdominal kramp, mide ve bağırsak ağrısı gibi fonksiyonel karın ağrısı olan çocuk ve ergenlerde kullanılır.

Etki mekanizması: Etki şekli bilinmemekle birlikte, antikolinergik etkisiyle bağırsaklarda kasılmaları azaltmasıdır. Diğer bir olası etkisi de merkezi sinirlere etki etmesidir.

Dozaj: Beslenmeden 30 dakika önce alınması önerilir. Günlük doz 12 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde 3 kez 1 tablettir. 2-12 yaş arasındaki çocuklarda günde 3 kez 1 tablet veya süspansiyon olarak kullanılabilir.

Yan etki: Baş dönmesi, uyuşukluk, sinirlilik, mide bulantısı, bulanık görmeye neden olabilir.

2) Sentetik Antikolinergikler, Kuartern Amonyum Bileşikleri

a. Papaverin (Papaverin HCL®)

- İV/İM/SC Ampul 50 mg/2 ml; İV/İM/SC Ampul 60 mg/2 ml

Endikasyon: Gastrointestinal spazmlar, safra kolikleri, periferik tromboemboli, bronşiyal astım, Parkinson, anjiyospazm vakalarında ve yeni doğanların pilor spazmında endikedir.

Etki mekanizması: İzokinolin sınıfı bir opioid alkaloidtir. Periferik vazodilatatör ve müskülotrop etkilidir. Antispazmolotik etkisini kalsiyum kanal blokajı yaparak hücre içerisine kalsiyum girişini azaltır ve sonuçta düz kasları gevşetir. Bu şekilde gastrointestinal, üriner sistem, bronş düz kasları ve damarlar üzerinde antispazmodik etkisini gösterir. Papaverin dolaşım sisteminde vazodilatasyon yaparak vazospazmı ortadan kaldırır.

Dozaj: Dozajı konusunda bilgiler sınırlıdır, yavaş infüzyon şeklinde yapılması önerilmektedir.

Yan etki: Periferik arter spazmı yapabilir. Glokomda ve atriyoventriküler tam bloklu hastalarda kontrendikedir. Kardiyak aritmi, terleme, yüz kızarması, kabızlık, bulantı, baş dönmesi, baş ağrısı, vertigo, hepatit, siroz, apne ve alerjik döküntüler gibi yan etkiler görülebilir.

b. Alverin (Meteospasmil®)

- Yumuşak Kapsül Alverin 60 mg/ +Simetikon 300 mg

Endikasyon: Alverin sitrat fonksiyonel bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. Karın ağrısı, kramp, spazm, şişkinlik, ishal ve/veya kabızlıkla seyreden irritabl kolon sendromu; fonksiyonel sindirim bozuklukları ve sindirim kanalında aşırı gazın sebep olduğu ağrılı durumların tedavisinde endikedir.

Etki mekanizması: Antispazmotik ve adsorban etkilidir. Muskülotropik karakterde antispazmodik özellik gösteren bir maddedir. Etkisini L tipi kalsiyum kanal blokajı yaparak gösteren alverin sitrat aynı zamanda 5HT_{1A} reseptör antagonistidir.

Dozaj: Günlük kullanımı 2 veya 3 kez 1 kapsüldür.

Yan etki: Yüz ve boyun kızarması, bulantı ve baş dönmesi, uyuşukluk ve alerjik cilt döküntüsü gibi yan etkileri görülebilir. Ek olarak papaverin ilacındaki yan etkiler de gözlenebilir. Gebelerde ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır.

3) Belladonna ve Deriveleri

a. Belladonna alkaloidleri, tersiyer aminler

Atropin (Atropin, Atropin Sülfat®)

- İV/İM/SC Ampul 0,25 mg/ml; İV/İM/SC Ampul 0,5 mg/ml;
- İV/İM/SC Ampul 0,1 mg/ml

Endikasyon: Pilor, ince bağırsak ve kolon spazmları; üretra ve safra kolikleri, vagal etkinliğin artışına bağlı bradikardi, hipotansiyon ve aritmiler gibi vagal etkilerin giderilmesi, kardiyopulmoner canlandırma, anestezi sırasında solunum yolları sekresyonlarının azaltılması veya önlenmesi, kolinesteraz inhibitörleri (neostigmin, pridostigmin, pilokarbin), muskarin ve organofosfat pestisitlerin toksisitesinin tedavisinde antidot olarak endikedir.

Etki mekanizması: Antikolinergik ve spazmolitik etkilidir. Parasempatolitik etkisi vardır. Parasempatik sistemin ara geçircisi olan asetilkolinin muskarinik reseptörlerinin kompetitif antagonistidir. Mide-bağırsak kanalının ve bronşların düz kaslarında, dış salgı bezleri, kalp ve gözde muskarinik reseptörleri bloke eder. Parenteral ve ağız yolu ile kullanılır. Ağızdan alındığında mide-bağırsak kanalından tamamı ile ve çabuk emilir

Dozaj: İM, İV ve SK yolla uygulanabilir. Bradikardi aritmi durumunda; çocuklarda 0,01-0,03 mg/kg İV yolla uygulanır. Preanestezik medikasyonda; çocuklarda SK yolla 3 kg'a kadar 0,1, 7-9 kg arasında 0,2 mg, 12-16 kg arasında 0,3 mg, 20-27 kg arasında 0,4 mg, 32 kg ağırlığında olanlara 0,5 mg ve 41 kg ağırlığında olanlara 0,6 mg uygulanır. Gerektiğinde bu dozlar 4-6 saatte bir tekrarlanır. Antidot: Parasempatoimetiklerde doz aşımında SK veya İM yolla 1-2 mg veya İV yolla 4 mg'a kadar dozlar kullanılır. Organofosfor insektisitlerle zehirlenmelerde daha yüksek dozlar (en az 2-3 mg) gerekebilir.

Yan etki: Pilorodoudenal stenoz, akalasiya, kardiyospazm, paralitik ileus, intestinal atoni (özellikle yaşlılarda), ülseratif kolit, toksik megakolon, gastroözofageal reflü, hiatus hernisi, mesane boynu obstrüksiyonu, prostat hipertrofisi, atonik veya hipotonik mesane, dar açılı glokom, tirotoksikoz ve kalp yetmezliğine bağlı taşikardiler ile akut kanama nedeniyle kardiyovasküler instabilitesi olanlarda kontrendikedir. Belladan alkaloidlerine karşı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. Çocuklarda ve yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır. Olası hiperpreksi tehlikesi nedeniyle çevre sıcaklığı yüksek olduğunda özellikle çocuklarda kullanılmamalıdır. Ateşli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Akut miyokard enfaktüsünde uygulandığında iskemi ve enfaktüsü ağırlaştırabilir. Amantadin, bazı antihistaminikler, butirofenon, fenotiazin gibi trisiklik antidepresanlar atropinin etkisini artırabilirler. Gebelerde kesin gerekli görüldüğünde kullanılmalıdır. Anne sütüne az miktarda geçer ve laktasyonu inhibe eder. Emziren annelerde kullanılmamalıdır. İdrarın alkalizasyonu atropin eliminasyonunu zorlaştırarak plazma düzeyini yükseltir. Antikolinergiklerle birlikte kullanıldığında, antimuskarinik etki şiddetlenerek paralitik ileusa neden olabilir. Siklopropan anestezi sırasında İV atropin uygulandığında ventriküler aritmilere neden olabilir. Atropin holoperidolun antipsikotik etkisini azaltabilir.

Atropin ketokanazolun absorpsiyonunu yavaşlatabilir ve metoklopramidin etkisini antagonize edebilir. Atropin, opioidlerle birlikte kullanıldığında ağır konstipasyon, paralitik ileus ve idrar retansiyonuna neden olabilir. Ağız kuruluğu, görme bulanıklığı, siklopleji, midriyazis, fotofobi, anhidroz, idrar tutukluğu, taşikardi, çarpıntı ve kabızlık gibi yan etkileri görülebilir.

Hiyosiyamin (Tranko-buskas, Levsin gtt®)

- Tablet 0,125 mg + Madezepam (Damla formu Türkiye’de yok)

Endikasyon: İntestinal kramp ve irritabl bağırsak sendromu gibi çeşitli mide/bağırsak problemlerini tedavi etmek için kullanılır. Mesane ve bağırsak kontrolü sorunları, böbrek taşlarının ve safra kesesi taşlarının neden olduğu kramp ağrıları ve parkinson hastalığı gibi diğer durumları tedavi etmek için de kullanılır. Ek olarak, bazı ilaçların (myastenia gravis tedavisinde kullanılan ilaçlar) ve böcek ilaçlarının yan etkilerini azaltmak için kullanılır.

Etki mekanizması: Antikolinergik ve spazmolitik etkilidir. Midedeki asit üretimini azaltarak, bağırsakların doğal hareketlerini yavaşlatarak ve birçok organdaki (örneğin, mide, bağırsaklar, mesane, böbrek, safra kesesi) kasları gevşeterek çalışır. Hiyosiyamin ayrıca belirli vücut sıvılarının (örneğin tükürük, ter) miktarını azaltır.

Dozaj: Tıbbi duruma ve tedaviye verilen cevaba göre doz ayarlaması yapılır. Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklar 24 saat içinde 1,5 miligramdan fazla almamalıdır. İki ile 12 yaş arası çocuklar 24 saat içinde 0,75 miligramdan fazla almamalıdır.

Bebekler ve çocuklar 2 yaş altında: Oral damlalar (0,125 mg/ml): 24 saat içinde 6 doz aşılmamalıdır;

- 3-5 kg: Her 4 saatte bir veya gerektiği kadar 0,01375 mg (0,11 ml veya 4 damla); maksimum günlük doz: 0,0825 mg (0,66 ml veya 24 damla)/gün.
- 5-7 kg: Her 4 saatte bir veya gerektiği kadar 0,0175 mg (0,14 ml veya 5 damla); maksimum günlük doz: 0,105 mg (0,84 ml veya 30 damla)/gün.
- 7-10 kg: Her 4 saatte bir veya gerektiği kadar 0,02 mg (0,16 ml veya 6 damla); maksimum günlük doz: 0,12 mg (0,96 ml veya 36 damla)/gün.
- ≥10 kg: 4 saatte bir veya gerektiği kadar 0,0275 mg (0,22 ml veya 8 damla); maksimum günlük doz: 0,165 mg (1,32 ml veya 48 damla)/gün dozunda verilebilir.

Yan etki: Baş dönmesi, uyuşukluk, sersemleme, bulanık görme, ağız kuruluğu, görme sorunları, baş ağrısı, uyku sorunları, kabızlık, kızarma, kuru cilt ve terlemede azalma olabilir. Nadiren ciddi alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Aşırı duyarlılık, glokom, prostat hipertrofisi, obstrüktif gastrointestinal hastalıklar, megakolon, myastenia gravis ve taşiaritmilerde kontrendikedir.

4) Propulsifler

a. Metoklopramid (Metpamid®) [Bu ilaç hakkında detaylı bilgi kusma için ilaçlar bölümünde verilmiştir. İlaç bilgisi için o bölüme bakınız]

b. Sisaprid (Çoğu ülkede QT uzaması ve ani ölüme yol açması nedeniyle toplatılmıştır)

Endikasyon: Regürjitasyon, yanma gibi semptomlar ve mukozal lezyonlarla birlikte görülen gastroözofageal reflüde ve reflü özofajitin idame tedavisinde; bebeklerde pozisyon ve diyet değiştirme ile giderilemeyen kronik ve şiddetli gastroözofageal reflüde, dispepsi, epigastrik ağrı veya yanma, yemek sonrası şişkinlik ve çabuk doyma gibi semptomların giderilmesinde, diyabet, sistemik skleroz ve otonom nöropati ile birlikte görülen ve bulantı, iştahsızlık, şişkinlik, çabuk doyma ve epigastrik ağrı gibi semptomlarla ortaya çıkan gastrik motilite bozukluklarında, anoreksiya nevrozda, vagotomi veya parsiyel gastrektomi sonrasında, yetersiz propulsif

peristaltizm gibi motilite bozukluklarından kaynaklanan bağırsak psödoobstrüksiyonlarında, gastro ve intestinal stazlarda, kronik idiyopatik kabızlıkta, propulsif motilitenin düzeltilmesi için uygulanan uzun süreli tedavilerde endikedir.

Etki mekanizması: Prokinetik etkilidir. Kolinerjik etki ile gastrointestinal motiliteyi artırır.

Dozaj: Yenidoğan gastroösofageal reflü hastalığı/gastrointestinal dismotilite durumunda, çok sınırlı veri mevcuttur, etkinlik sonuçları değişken: Oral: 0,1–0,2 mg/kg / doz 3-4 kez/gün; maksimum günlük doz: 0,8 mg/kg/gün. Pediatrik gastroözofageal reflü hastalığı/ gastrointestinal dismotilite durumunda sınırlı veri mevcuttur. Bebekler, çocuklar ve ergenler: oral: 0,15–0,2 mg/kg/doz 3-4 kez/gün; maksimum doz: 10 mg'dur. Not: Her 8 saatte bir 0,3 mg/kg/doz dozları açıklanmıştır. Bununla birlikte, güvenlik kaygıları nedeniyle çoğu uzman bölünmüş dozlarda maksimum 0,8 mg/kg/gün dozunu önermektedir.

Yan etki: Sisapride karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanımı kontrendikedir. Gastrointestinal kanaması, mekanik tıkanma, perforasyonu veya motilite stimülasyonunun tehlikeli olduğu diğer durumlarda kullanılması önerilmez. Buna ek olarak; ikinci ya da üçüncü derece atriyoventriküler blok, kalp yetersizliği, klinik olarak anlamlı bradikardiler, QT uzaması, sinüs düğümü disfonksiyonu, solunum yetmezliği, torsades de pointes, yapısal kalp kusurları, kardiyomyopati, konjenital uzun QT sendromu durumlarında ilaç kullanılmaz.

Sisaprid kullanımı ile abdominal kramp, bağırsak seslerinde artma ve ishal gibi yan etkiler görülebilmektedir. Taşikardi, anksiyete, uyku hali, ekstrapiramidal reaksiyon, yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk, nöbet, deri döküntüsü, karın krampları, ishal, dispepsi, şişkinlik, bulantı, aplastik anemi, granülositopeni, lökopeni, pansitopeni, trombositopeni, karaciğer enzimlerinde bozulma, öksürük, rinit, sinüzit, üst solunum yolu enfeksiyonu, apne, bronkospazm, jinekomasti, hiperprolaktinemi, methemoglobinemi, psikiyatrik bozukluk, cilt ışığına duyarlılık gibi yan etkileri görülebilir.

c. Domperidon (Motilium, Motis®)

• Film Tablet 10 mg; Süspansiyon 1 mg/ml

Endikasyon: Epigastrik bölgede dolgunluk, abdominal şişkinlik, üst abdominal bölgede ağrı, geğirme, gaz şişkinliği, bulantı, kusma, mide yanması gibi mide boşalmasında gecikme, gastroösofageal reflü ve özofajitle birlikte bulunan dispeptik semptom kompleks; fonksiyonel, organik, enfeksiyöz, diyet, radyoterapi ve ilaç tedavisinden kaynaklanan bulantı ve kusma durumunda, ayrıca Parkinson hastalarında kullanılan dopamin antagonistlerinden ileri gelen bulantı ve kusmalarda endikedir.

Etki mekanizması: Periferik dopamin resöptör antagonistidir. Prokinetik ve antiemetik etkiye sahiptir.

Dozaj: Tablet; ergen ve 12 yaşından büyük, 35 kilo ve üstü çocuklarda önerilen günlük doz 3 veya 4 kez 10-20 mg'dır. Günlük maksimum doz 80 mg'dır. Süspansiyon; Bebeklerde ve 12 yaşından küçük çocuklarda, günlük doz 3 veya 4 kez 0,25-0,5 mg/kg'dır. Günlük maksimum doz 2,4 mg/kg'dır.

Yan etki: Nadir olarak abdominal kramp, hiperprolaktinemi, galaktore, jinekomasti, amenore gibi yan etkiler görülür. Mide-bağırsak kanaması, sindirim sisteminde mekanik tıkanma veya perforasyon gibi gastrointestinal sistem motilitesinin uyarılmasının sakıncalı olduğu durumlarda, mide-bağırsak ameliyatlarından sonra postoperatif dönemde, prolaktin salgılayan hipofiz tümörü olanlarda kontrendikedir.

Renal ve hepatik yetmezliği olanlar, meme kanseri öyküsü olanlarla MAO inhibitörü alanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelik ve laktasyonda potansiyel yarar/zarar oranı değerlendirilmelidir. Emzirenlerde süt artırmak için kullanılmamalıdır. Antikolinergikler, domperidonun dispeptik etkisini ortadan kaldırabilir. Eritromisin, ketokanazol ve ritonavirle birlikte kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Martin AE, Newlove-Delgado TV, Abbott RA, et al. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain in childhood. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:CD010973.
2. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2018;113:1.
3. Hoekman DR, Zeevenhooven J, van Etten-Jamaludin FS, et al. The placebo response in pediatric abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr 2017;182:155
4. Greally P, Hampton FJ, MacFadyen UM, et al. Gaviscon and carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 1992;67:618.
5. Battaglia S, Orizio P, Boroni G, et al. Total oesophagogastric dissociation in neurologically impaired children: 18 years' experience and long-term follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:457.
6. Fisher E, Law E, Dudeney J, et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2018; 9:CD003968.
7. Berberoğlu EO, Gül E, Tibet H, et al. VADEMECUM, Sözkese matbaacılık 2016, 41. baskı, 2016. www.vademecumonline.com.tr

B. İSHALDE KULLANILAN İLAÇLAR

İshal, gelişmekte olan ülkelerde beş yaşın altındaki çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Etiyolojisinde bakteri, virüs, parazit gibi etkenler yer almakla birlikte en sık neden virüslerdir. İshal etyolojisinde osmotik, sekretuar ishal yapan nedenler, motilite ve anatomik yapı bozuklukları da araştırılmalıdır. İshal tedavisinde ana prensip kaybedilen sıvının yerine konulması, elektrolit dengesinin sağlanması ve etken ve/veya etiyolojiye yönelik tedavinin uygulanmasıdır. Sıvı verilmesinde genellikle oral yol tercih edilmekle birlikte gerekli durumlarda damar yoluyla da kullanılmaktadır. Gerekli vakalarda antibiyotik, çinko ve probiyotikler kullanılmaktadır. Bu rehberde non-enfeksiyöz nedenler ele alındığı için özel kullanım alanı olmadığı takdirde antibiyotikler ve probiyotikler bu bölümde anlatılmayacaktır.

1) SPESİFİK İNTESTİNAL ANTİENFEKTİFLER

a. Spesifik Antibiyotikler ve Bağırsak Antiseptikleri

(Neomisin, nistatin, natamisin, streptomisin, paromomisin, amfoterisin B, kanamisin, vankomisin, kolistin, rifaksimin, sulfonamidler)

• Paromomisin (Humatin®)

- Kapsül 250 mg

Endikasyon: Bu ilaç bağırsakların belirli parazit (amebiasis, kriptosporidial) enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılır. İlacın bağırsaktan emilimi iyi değildir, bu nedenle bağırsak dışındaki enfeksiyonlarda kullanılmaz.

Etki mekanizması: Paromomisin, aminoglikozit antibiyotikler grubunda yer alır.

Dozaj: Bağırsak amebiasisi (*Entamoeba histolytica*): Bebekler, çocuklar ve ergenlerde peroral 25-35 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek verilir, tedavi süresi 7 (5-8 gün) gündür. Kriptosporidial ishalde sınırlı veri mevcuttur. HIV'li ergenlerde oral tedavi için optimize edilmiş antiretroviral tedaviyle birlikte günde 4 kez 500 mg, 14-21 gün süreyle tedavi verilir. *Dientamoeba fragilis* enfeksiyonunda sınırlı veri mevcuttur. Bebekler, çocuklar ve ergenlerde oral, 25-35 mg/kg/gün, 3 doza bölünerek verilir, tedavi süresi 7 gündür.

Yan etki: Bulantı, kusma, iştahsızlık, karın krampları, ishal ve mide ekşimesi oluşabilir. Nadiren döküntü, kaşıntı, şiddetli baş dönmesi, solunum zorluğu yapabilir.

• **Rifaksimin (Colidur, Hepazec®)**

- Film Tablet 200 mg ve 550 mg

Endikasyon: Akut gastrointestinal enfeksiyon, seyahat ishali, intestinal aşırı çoğalma sendromu, hepatik ensefalopati, kolonun semptomatik komplike olmayan divertiküler hastalığı ve kronik bağırsak inflamasyonu gibi rifaksimine duyarlı bakterilerin neden olduğu gastrointestinal hastalıkların tedavisinde, kolorektal cerrahide enfektif komplikasyonların profilaksisinde ve ko-adjüvan olarak hiperamonemi tedavisinde endikedir.

Etki mekanizması: Rifaksimin, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Rifamisin SV'nin (sodyum tuzu) yarı sentetik bir türevidir; rifamisin grubu antibiyotiklerin diğer üyeleri gibi bakteriyel DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesine geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve sonuç olarak bakteriyel RNA ve protein sentezini inhibe eder. Enzimle geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanma nedeniyle rifaksimin duyarlı bakterilere karşı bakterisittir.

Dozaj: Akut gastrointestinal enfeksiyon, seyahat edenlerin ishal tedavisi; erişkin ve 12 yaş üstü çocuklarda: günde 3 kez 1 veya günde 2 kez 2 tablet. 6-12 yaş arası çocuklarda günde 2 kez 1-2 tablet. İntestinal aşırı çoğalma sendromu, kronik bağırsak inflamasyonu, kolonun semptomatik komplike olmayan divertiküler hastalığı: erişkin ve çocuklarda: günde 3 kez 2 veya günde 2 kez 2 tablet. 6-12 yaş arası çocuklarda günde 2 kez 1-2 tablet. Kolorektal cerrahide enfektif komplikasyonların profilaksisi: Erişkin ve çocuklarda: günde 2 kez 2 tablet, 6-12 yaş arası çocuklarda günde 2 kez 1-2 tablet. Hepatik ensefalopati, hiperamoneminin ko-adjüvan tedavisi: Erişkin ve çocuklarda: günde 3 kez 2 tablet, 6-12 yaş arası çocuklarda günde 3 kez 1-1,5 tablet kullanılması önerilir.

Yan etki: Yüksek dozlarda uzun süreli tedavi sırasında veya bağırsak iç yüzeyinde zedelenme olduğu zaman küçük bir miktarı (fakat %1'den daha az) emilir ve idrarın kırmızı bir renge dönüşmesine yol açabilir. Rifaksimin *E. coli* dışındaki patojenlerin yaptığı ishal veya kanlı dışkı ve ateşle seyreden ishalde kullanılmamalıdır. Bağırsaklardan emilimi %1'in altında olduğundan diğer ilaçlarla sistemik düzeyde etkileşimi beklenmez.

Anne sütüne çok az konsantrasyonda geçmesi beklenir. Ateş, baş dönmesi, baş ağrısı, kabızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gaz, defekasyonda zorlanmaya neden olabilir. Bu ilaç nadiren *Clostridium difficile* ile ilişkili ishale neden olabilir. Bu durum tedavi sırasında veya tedavi durduktan haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir.

• **Nifuroksazid (Ercefuryl, Enfuryl, Endosin, Diafuryl, Furil, Nifuryl, Nufro®)**

- Fort Kapsül 200 mg; Kapsül 100 mg; Süspansiyon 200 mg/5 ml

Endikasyon: İnvaziv olmayan bakteriyal kökenli akut ishal tedavisinde endikedir.

Etki mekanizması: Bir nitrofuran türevi olan nifuroksazid, lokal etkili bir bağırsak antiseptiğidir. Normal dozlarda sistemik aktivitesi ve toksik etkisi yoktur. Nifuroksazid, bağırsak enfeksiyonlarında sık rastlanan mikroorganizmalara, özellikle E. coli'ye in vitro etkilidir. Saprofit flora zarar vermez.

Dozaj: Kapsül; Erişkinlerde günde 4-8 kapsül, 1-10 yaş arası çocuklarda 4-6 kapsül ve süt çocuklarında günde 1-3x1 kapsül kullanılır. Süspansiyon; günlük doz erişkinlerde 4 kez 1 ölçek (880 mg), çocuklarda 3 kez 1 ölçek (660 mg) ve 1-30 ay arası bebeklerde 1-3 kez 1 ölçektir (200-600 mg). Tedavi süresi en az 7 gündür. Kullanmadan önce şişe iyice çalkalanmalıdır. Fort kapsül; 6 yaş üzeri çocuklar ve yetişkinlerde günde 3-4 kapsül bölünmüş dozlar halinde 2-4 defada kullanılır.

Yan etki: Alerjik reaksiyon, anjiyonörotik ödem, anafilaktik şok, kusma ve malabsorpsiyon gibi yan etkileri görülebilir. Prematüre ve yeni doğanlarda (0-1 ay) kontrendikedir. Tedavi süresince rehidratasyon yapılmalıdır. 7 günden fazla kullanılmamalıdır. Kanamalı, pürülan ve invaziv enfekte ishale sistemik etkisi güçlü antibakteriyeller kullanılmalıdır. Gebelerde önerilmez. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kesin gerekli görülmedikçe laktasyonda kullanılmamalıdır.

• Nitazoksanid (Alina®)

• Tablet 500 mg; Oral süspansiyon 100 mg/5 ml (Yurt dışında var)

Endikasyon: Giardia lamblia veya Cryptosporidium parvum'un neden olduğu ishalin tedavisi için endikedir.

Etki mekanizması: Helmit, protozoa ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antiparaziter ve geniş spektrumlu antiseptik bir ilaçtır.

Dozaj: Çocuklarda, 1-3 yaş; Her 12 saatte bir 100 mg, 4 -11 yaş: Oral: Her 12 saatte bir 200 mg, 12 yaş üstü ve ergenlerde; Her 12 saatte bir 500 mg önerilir.

Yan etki: Nitazoksanide karşı alerji varsa kesin kontrendikasyon. Baş ağrısı, karın ağrı, kusma, idrarda renk değişikliği, nadiren ishalin arması, baş dönmesi, dispne, gastroösofageal reflü, ürtiker, cilt döküntüsü gibi yan etkileri görülebilir.

• Metronidazol (Nidazol, Flagyl®)

• Enjeksiyonluk Çözelti %0,5 500 mg; Film Tablet 250 mg ve 500 mg;

• Oral Susp. %4 (Nidazol susp: 200 mg/5 ml; Flagyl susp 125 mg/5 ml)

• Süspansiyon formlarındaki dozaj farklılığından dolayı kg başına doz ayarlanırken buna dikkat edilmelidir.

Endikasyon: Duyarlı mikroorganizmalara bağlı amebiyazis, genitoüriner trikomoniyazis, non-spesifik vajinit, giardiyazis tedavisinde; duyarlı organizmalarla oluşan medikal cerrahi enfeksiyonların tedavisinde; aneapop enfeksiyon gelişme riski olan cerrahi girişimlerde profilaktik amaçla; şiddetli intestinal ve hepatik amebiyaziste endikedir.

Etki mekanizması: Antibakteriyel ve antiprotozoaldır.

Dozaj: Uygun enfeksiyonlarda genel uygulama: Oral, 15-50 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, maksimum günlük doz 2250 mg; İV, 22,5-40 mg/kg/gün, 3-4 bölünmüş dozlar halinde; maksimum günlük doz 4000 mg şeklindedir.

Yan etki: Ataksi, vertigo, halüsinasyon ve konfüzyon yapabilir, bu etkiler gözlemlendiğinde tedavi durdurulmalıdır. Ciddi periferik veya santral nörolojik bozukluğu olanlarda, hastalığın alevlenme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalarda deri döküntüsü tariflenmiştir. Disülfiram, varfarin ve diğer kumarin tipi antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır. İdrarı kırmızı-kahverengi yapar.

2) İNTESTİNAL ADSORBANLAR

Bizmut preparatları

- Bizmut Salisilat (Bizmopen 262 mg, Denol 300 mg®)
- Çiğneme Tableti

Endikasyon: Seyahat ishalinde karşı koruyucu olarak kullanılır. Klaritromisin ve metronidazole dirençli *Helicobacter pylori* gastriti ve ülseri olan hastaların tedavisinde uygun antibiyotiklerle beraber kullanılır.

Etki mekanizması: Bağırsak bakterileri tarafından salisilatlara dönüştürülür, bağırsakta prostaglandin sentezini azaltır ve bu etkisiyle bağırsaktan su/elektrolit salgılanmasını azaltır. Ayrıca kolon motilitesini inhibe eder. Bu ilacın sadece adsorban özelliği olmayıp antibakteriyel özelliği de bulunmaktadır.

Dozaj: Günlük doz erişkinlerde 2 tablet, 9-12 yaş çocuklarda 1 tablet, 6-9 yaş çocuklarda 2/3 tablet, 3-6 yaş çocuklarda 1/3 tablet, çiğnenerek alınır. Şiddetli olgularda gerekli durumlarda doz 30 dakika-1 saatte tekrarlanır. Maksimum günlük doz günde 8 tablettir.

Yan etki: Salisilatlarla karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, ciddi gastrointestinal kanama hikayesi olanlarda, pıhtılaşma bozukluğu hikayesi olanlarda, gebeliği son trimestrinde kontrendikedir. Gribal enfeksiyon veya su çiçeğine yakalanmış hastalarda, mide bulantısı ve kusma tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu durumlar Reye sendromu açısından risk yaratabilir. Gebelik ve emzirmede uzun süreli yüksek dozda kullanılmamalıdır.

Attapulgit (Streptomagma tab, Diasorb susp®)

Endikasyon: İshal tedavisinde kullanılan oral, emilmeyen bir intestinal antiseptik ve adsorban ilaçtır.

Etki mekanizması: Çok sayıda bakteri ve toksinleri adsorbe ederek ve su kaybını azaltarak çalışır. Attapulgitte, bağırsak hareketlerinin sayısını azaltır, gevşek veya sulu dışkı kıvamını artırır ve sıklıkla ishal ile ilişkili olan gastrointestinal krampları rahatlatır.

Dozaj: 12 yaşın üzerindeki yetişkinler ve gençler, günde 8,4 grama kadar doz başına 1,2 – 1,5 gram alabilir. 6 ila 12 yaş arası çocuklar, her gevşek bağırsak hareketinden sonra ve günde 4,5 grama kadar 600-750 mg alabilir. 3-6 yaş arası çocuklar, günlük toplam 2,1 grama (7 doz) kadar her bir bağırsak hareketinden sonra 300 mg alabilir.

Yan etki: Kabızlık attapulgitin en önemli yan etkisidir. Aynı zamanda şişkinlik, mide gazı, mide rahatsızlığı ve mide bulantısı gibi yan etkiler görülebilir.

Diosmectide (Smecta®; yurt dışında bulunur)

Endikasyon: Oral rehidrasyona ek olarak çocuklarda ve bebeklerde akut ishal ve yetişkinlerde kronik ishalde kullanılır.

Etki mekanizması: Alüminyum ve magnezyum slikaat içermekte ve adsorban özelliği ile etki etmektedir.

Dozaj: Paketin içeriği kullanımdan hemen önce bir süspansiyon oluşturmak için bir sıvının içine karıştırılmalıdır. Bebeklerde ve çocuklarda: 1 yıla kadar: 3 gün boyunca günde 2 paket, sonra günde 1 paket. 1 yaş ve üstü: 3 gün boyunca günde 4 paket, sonra günde 2 paket. Yetişkinlerde: günde ortalama 3 paket. Uygulamada günlük doz, başlangıç tedavisinin iki katına kadar çıkılabilir.

Çocuklarda ve bebeklerde: Paketin içeriği, gün içinde belirli aralıklarla verilecek olan 50 ml'lik bir su ile karıştırılabilir veya et suyu, komposto, püre, bebek maması gibi yarı sıvı bir gıda ile karıştırılabilir. Yetişkinlerde: Paketin içeriği yarım bardak suya karıştırılabilir.

Yan etki: Bu ilaç iki şeker içerir (glukoz ve sakkaroz). Fruktoz intoleransı, glukoz veya galaktoz malabsorpsiyon sendromu veya sükröz/izomaltaz eksikliği olan hastalarda kullanılması önerilmez. Bu ilaç şiddetli kabızlık öyküsü durumunda dikkatli kullanılmalıdır. Çocuklarda ve bebeklerde, susuz kalmamak için akut ishal bir oral rehidratasyon çözeltisi ile birlikte tedavi edilmelidir.

3) REHİDRATASYON SOLÜSYONLARI

Oral Rehidratasyon Sıvısı (ORS) (Georal toz, Pedialyte sol®)

• Bir Poşette: sodyum klorür 3,5 g; trisodyum sitrat 2,9 g; potasyum sitrat 1,5 g; Glukoz anhidr 20 g.

Endikasyon: Akut veya kronik ishal durumunda rehidratasyon için kullanılır. Bebek ve çocuklarda ishal ile birlikte görülen su ve elektrolit kaybını önlemede endikedir.

Etki mekanizması: Bebeklerin ve çocukların ishallerinde vücuttan kaybolan su ve elektrolitlerin (tuzların), tekrar yerine konmasını sağlar. Bu nedenle ishalde hayat kurtarıcıdır.

Dozaj: Orta şiddette veya şiddetli ishali olan çocuklar bir günde en az kilosunun sayısında çay bardağı dolusu karışımı içmelidir (5 kilo ise 5 bardak). İshal başlar başlamaz bu karışımın verilmesi tedavide önem taşır. İshalli bebeklere ve çocuklara dehidratasyon derecesine göre içebildiği kadar bu karışımdan verilmelidir. Kolay içemeyen çocuklara ishalin durumuna göre 5-10 dakika aralıklarla kaşıkla verilmeye çalışılmalıdır. Karışım ayran ve meyve suları ile karıştırılarak verilebilir. Bu karışımın verildiği sırada ishalli bebek/çocuk, uygun beslenmeye devam edilmelidir. Anne sütü alan bebeklerin anne sütü kesilmemelidir.

Yan etki: Ağır ishal ve ağır metabolik asidoz tablosunda önce intravenöz serumla durum düzeltildikten sonra idame tedavisi olarak ORS verilmelidir. Ağır dehidratasyon ve asidoz acil tedaviyi gerektirdiğinden ORS ile asit/baz dengesinin derhal düzeltilmesinin imkanı yoktur. Durdurulamayan kusma, ileus, bağırsak perforasyonu ve böbrek yetmezliğinde ağızdan bir şey verilemeyeceğinden oral elektrolitte verilmemelidir.

İlacın bileşiminde bulunan potasyum tuzları ağız yoluyla alındığında çok önemsiz bir toksisite gösterebilir. Bunun nedeni potasyumun idrarla derhal atılmasıdır. Potasyum bazı tuzlarla birlikte (örneğin potasyum klorür olarak) fazla miktarda ağız yoluyla alındığında genellikle kusmaya neden olur.

Herhangi bir nedenden ötürü meydana gelen potasyum fazlalığında, ateşli kramplarda, akut dehidrasyonda, tedavi edilmemiş addison hastalığında, kas yorgunluğunda veya idrar azlığı, kanda azotun fazlalığı ile ortaya çıkan muhtelif böbrek yetmezliği durumlarında potasyum tuzları kontrendikedir. Sodyum klorürün genel olarak toksik etkisi yok kabul edilmesine rağmen, bazen ciddi öldürücü veya zehirleyici etkiler yapabilir.

4) ANTİPROPULSİFLER

Difenoksilat + atropin (Lomotil®, Türkiye’de yok)

- Oral sıvı (2,5 ml difenoksilat ve 5 ml’de 0,025 mg atropin)

Endikasyon: Bu ilaç özellikle sekreatuar ishalin tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: Bağırsak hareketlerinin sayısını ve sıklığını azaltmaya yardımcı olur. Bağırsakların hareketini yavaşlatarak çalışır.

Dozaj: İki yaş üstünde oral kullanılır. 2 yaş (11-14 kg): günde 4 kez 1,5 ml; 3 yaş (12-16 kg): günde 4 kez 2- 3 ml; 4 yaş (14-20 kg): günde 4 kez 4 ml; 5 yaş (16 - 23 kg): günde 4 kez 2,5 – 4,5 ml; 6-8 yaş (17-32 kg): günde 4 kez 2,5-5 ml; 9-13 yaş (23-55 kg): günde 4 kez 3,5-5 ml önerilir.

Yan etki: Uyuşukluk, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, bulanık görme, ağız kuruluğu ve iştahsızlık oluşabilir.

Loperamid (Lopermid®)

- Tablet 2 mg

Endikasyon: Antidiyareik etkilidir. Akut ve kronik ishal, dizanteri ve diğer bulaşıcı ishallerin özellikle sekreatuar özelliği fazla olan ishallerin tedavisinde endikedir.

Etki mekanizması: Bağırsak kasları üzerine doğrudan etki göstererek bağırsak hareketliliğini azaltır. Bunun sonucu olarak bağırsak içeriğinin geçiş süresi uzar, günlük dışkılama sayısı azalır. Bu mekanizma ile sıvı ve elektrolit kaybı engellenir.

Dozaj:

- 2-12 yaş arasındaki çocuklar için oral kullanım dozları aşağıdaki gibi uygulanır:
 - 2-5 yaş (13-21 kg): İlk gevşek dışkı ile 1 mg, ardından takip eden her gevşek dışkıdan sonra 1 mg/doz, maksimum günlük doz: 3 mg/gün.
 - 6-8 yaş (21-27 kg): İlk gevşek dışkı ile 2 mg ve ardından takip eden her gevşek dışkıdan sonra 1 mg/doz, maksimum günlük doz: 4 mg/gün.
 - 9-11 yaş (27-43 kg): İlk gevşek dışkı ile 2 mg ve ardından takip eden her gevşek dışkıdan sonra 1 mg/doz, maksimum günlük doz: 6 mg/gün.
- 12 yaş üstü çocuklar ve Ergenler için oral kullanım dozları aşağıdaki gibi uygulanır:
 - Oral: İlk gevşek dışkı ile 4 mg, ardından takip eden her gevşek dışkıdan sonra 2 mg/doz; maksimum günlük doz: 8 mg/gün şeklinde önerilir.

Yan etki: Çocuklarda ve erişkinlerde 2 günden fazla kullanılmamalıdır. Etkin maddeye aşırı duyarlı olanlarda, gebelerde, emziren annelerde, 2 yaşından küçük çocuklarda ve pseudomembranöz enterokolit durumunda kullanılmamalıdır. Ülseratif kolit ve enfeksiyöz organizmaların neden olduğu ishallerde kullanılmamalıdır. Baş dönmesi, uyuşukluk, yorgunluk veya kabızlık yapabilir.

5) ANTİDİYAREİK CANLI MİKROORGANİZMALAR (PROBİYOTİKLER)

- Probiyotikler bu kılavuz kitapta anlatılmayacaktır. İlgili kaynaklara bakınız.

6) DİĞER ANTİDİYAREİKLER

a. Rocecadotril

- Ağızda Dağılıbilir Tablet 10 mg ve 30 mg; Kapsül 100 mg

Endikasyon: Bebeklerde (3 ay üstü) ve çocuklarda; tek başına genel destekleyici önlemlerin klinik durumun kontrol edilmesinde yetersiz olduğu durumlarda ve nedene yönelik tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, oral rehidrasyon ve genel destekleyici önlemler ile birlikte akut ishalin tamamlayıcı tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: Rocecadotril bir enkefalin inhibitörü olup, ishal sırasında dışkılama sayısını azaltarak etki etmektedir.

Dozaj: Vücut ağırlığına göre belirlenir: Düzenli aralıklarla günde 3 kez 1,5 mg/kg (1-2 tablete eşdeğer). 9 kg'ın altındaki çocuklarda: Günde 3 kez 10 mg. 9 kg-13 kg arasındaki çocuklarda: Günde 3 kez 20 mg. Çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda tedavi süresi 5 gündür. İki normal dışkı kaydedilene kadar tedaviye devam edilmelidir. Yedi günlük tedavi süresi aşılmamalıdır. Rocecadotril ile uzun süreli tedavi önerilmez.

Sadece oral yoldan kullanım içindir. Tablet bir bardak (100-200 ml) su içerisinde, ince bir süspansiyon meydana gelinceye kadar iyice karıştırıldıktan sonra içilmelidir. Tabletler çiğnenmemeli veya doğrudan yutulmamalıdır.

Yan etki: Rocecadotriyle veya içeriğindeki herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Üç ay öncesi bebeklerde kullanımı için klinik çalışma bulunmadığından bu popülasyonda kullanılmamalıdır. Rocecadotrilin insan sütüne geçip geçmemesiyle ilgili yeterli veri olmadığından dolayı emzirme döneminde kullanımı önerilmez. Gebe kadınlarda rocecadotril kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Doz aşımı ile ilgili olgu bulunmamaktadır. Yetişkinlerde 2 g üzerindeki tek dozlarda (terapötik dozun 20 katına tekabül eder) herhangi bir zararlı etki kaydedilmemiştir.

b. Çinko

- Şurup 15 mg/5 ml; Fort şurup 30 mg/5 ml; K şurup (kaşık) 15 mg/5 ml; Kapsül 220 mg [50 mg elementer çinko içerir]

Endikasyon: Aslında eser element olmasına rağmen yara iyileşmesi, epitel hücresi yenilenmesi ve metabolik destekleyici etkilerinden dolayı ishal dahil birçok hastalıkta kullanılır. Temel kullanım alanı çinko eksikliğinin giderilmesidir. Bununla birlikte çocukların gelişimi, yaşlıların diyet takviyesi, beslenme bozuklukları ve profilaktik amaçla da kullanılır. Ayrıca akrodermatitis enteropatika, protein enerji malnütrisyonu, Wilson hastalığı, pika ve iyileşmeyen ülserlerde de kullanılabilir.

Dozaj: Şurup; Çinko eksikliğinin önlenmesinde, günlük doz 4 yaş üstü çocuklarda 15 mg, erişkinlerde 15-30 mg'dır. Hamilelerde 15 mg, emzirenlerde 30 mg verilir.

Çinko eksikliğinin replasman tedavisinde, günlük doz, akrodermatitis enterohepatikada elementer 45 mg, Wilson'lu çocuklarda, 1-5 yaş arası olanlarda elementer 45 mg ve 6-15 yaş arası olanlarda elementer 75 mg'dır. Eksiklik düşünülen hastalarda erişkinlerde günde 1 kapsül yeterlidir. Akrodermatitis enterohepatika hastalarında günde 2-3 kapsül ve Wilson hastalarında günde 3 kapsül önerilir.

Yan etki: Çinko tedavisi ile az miktarda toksisite ortaya çıkabilir. On kata kadar yutulması halinde önerilen günlük alım hiçbir belirti vermez. Bakırın bağırsaktan emilimi çinko tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, yüksek dozda çinko alımı bakır eksikliği ile ilişkili olabilir. Bu durum bebeklerde 4 mg/gün ile yetişkinlerde 40 mg/gün ile oluşabilir.

1-2 g çinko sülfatın akut olarak alınması gastrointestinal sistemin irritasyon ve korezyonu sonucunda mide bulantısı ve kusma oluşturabilir. Yüksek dozlarda çinko bileşiği ayrıca, tübüler nekroz veya interstisyel nefritin neden olduğu akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Tetrasiklinlerle birlikte kullanıldığında şelat oluşumuna neden olur. Penisilin ve demir preparatları ile birlikte kullanılmamalıdır. Mide bağırsak şikâyetleri, kusma, hipotansiyon ve düzensiz nabız gibi yan etkileri görülebilir. Gebelerde risk/yarar değerlendirilmelidir. Gerekli olmadıkça emzirenlerde kullanılmamalıdır. Şurubu ek olarak sukroz içerir. Bu nedenle sukroz intoleransında kullanılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Thiagarajah JR, Kamin DS, Acra S, et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology* 2018;154:2045-59.
2. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1:CD006085.
3. Infectious Diseases Society of America. <http://www.idsociety.org/Index.aspx> (Accessed on April 16, 2015).
4. Adler-Moore J, Lewis RE, Brüggemann RJM, et al. Preclinical safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antifungal activity of liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2019; 68:S244.
5. Reardon J, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2015;49:557.
6. Denise H, Barrett MP. Uptake and mode of action of drugs used against sleeping sickness. *Biochem Pharmacol* 2001;61:1.
7. Jean-François Rossignol. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* 2014;110: 94–103.
8. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1211.
9. Bernaola Aponte G, Bada Mancilla CA, Carreazo NY, et al. Probiotics for treating persistent diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007401.
10. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2017;65:e45.
11. Berberoğlu EO, Gül E, Tibet H, et al. VADEMECUM, Sözkese matbaacılık 2016, 41. baskı,2016. www.vademecumonline.com.tr

D. DİSMOTİLİTE İLAÇLARI

Sağlıklı insanlarda sindirim olayı görsel uyarı ile başlamakta, çiğneme ve yutma işleminin ardından karmaşık kimyasal ve mekanik olaylarla devam etmekte ve nihayetinde dışkılama ile sonuçlanmaktadır. Yiyeceklerin sindirim yolculuğu anatomik olarak ağız bölgesinden başlamakta, ösofagus, mide, ince ve kalın bağırsak ve anüste son bulmaktadır. Sindirim işlemi bu anatomik bölgeler arasındaki son derece yüksek uyum sayesinde gerçekleşir.

Bu uyumun bozulmasına motilite bozukluğu adı verilir ve bu motilitenin bozulduğu bölgeye ait semptomlar ortaya çıkar. Bunlar kusma, yutma güçlüğü, gaz, dispepsi ve karın ağrısı gibi sıralanabilir. Bu grupta kullanılacak ilaçlar hastaya göre seçilerek verilmelidir.

a. Metoklopramid (Metpamid, Emoject, Nastifan, Primparan®)

- İV/İM Ampul 10 mg/2 ml; Oral solüsyon 1 mg/ml; Tablet 10 mg

Bu ilaç antiemetik olmakla birlikte peristaltik hareketleri uyarması ve mide boşalma hızını artırması nedeniyle motilite artırıcı bir ilaç olarak kullanılabilir. İlaç hakkındaki ek bilgi için "Kusmada kullanılan ilaçlar" bölümüne bakınız.

b. Domperidon (Motilium, Motis®)

- Film Tablet 10 mg; Süspansiyon 1 mg/ml

Antiemetik ve propulsif etkili olan bu ilaç diğer etkilerinin yanı sıra motilite uyarıcı bir ilaç olarak da kullanılabilir. Bu ilaç daha önceki bölümlerde anlatılmış olup, ilaç hakkındaki ek bilgi için "Kusmada kullanılan ilaçlar" bölümüne bakınız.

c. Eritromisin

- Film Tablet 500 mg; Süspansiyon 100 mg/5 ml; Süspansiyon 200 mg/5 ml

Endikasyon: Gastrointestinal sistemin motilite bozukluklarında kullanılmaktadır. Motilite uyarıcı bir ilaç olduğu için küçük çocuklarda gastroözofageal reflü tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca duyarlı mikroorganizmaların neden olduğu Kulak-Burun-Boğaz (KBB) enfeksiyonları, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, diş ve dişetine ait enfeksiyonlar ile cerrahi girişimlerde, bakteriyel endokardit profilaksisinde, lejyoner hastalığında ve diğer enfeksiyonlarda endikedir.

Etki mekanizması: Gastrointestinal sistemde enterik sinirleri ve düz kasları uyarıcı, migratuar miyoelektrik kompleksi tetikleyici özelliği bulunmaktadır. Makrolit grubunda yer alan bir antibiyotiktir.

Dozaj: Günlük doz erişkin ve adolesanlarda günde iki kez 500 mg veya günde dört kez 250 mg'dır. Şiddetli enfeksiyonlarda günlük doz 4 grama kadar çıkılabilir. Çocuk dozu 30-50 mg/kg/gündür. Gastrointestinal motilite bozukluklarında: düşük doz rejimi; her 6 saatte bir 1,5-2,5 mg/kg/doz, orta doz rejimi; 6 saatte bir 5 mg/kg doz, yüksek doz rejimi her 6-8 saatte bir 10-12,5 mg/kg/doz şeklinde önerilmektedir. Maksimum günlük doz 4 gramdır.

Yan etki: Havale, eritema multiforme, kaşıntı, deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker, karın ağrısı, anoreksi, ishal, bulantı, oral kandidiyazis, pankreatit, psödomembranöz kolit, pilorik darlık, kusma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, kolestatik sarılık, hepatit gibi yan etkileri görülebilir. Aşırı duyarlı kişilerde ve gebelerde kontrendikedir. Hepatik fonksiyon bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Klindamisin ve linkomisin ile birlikte kullanılmamalıdır. Makrolidler, nadir QT uzaması ve torsade de points dâhil olmak üzere ventriküler aritmiler ile ilişkilendirilmiştir; uzun süreli kalp repolarizasyonu riski olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

d. Neostigmin (Neostigmine, Launes, Plantigmin, Fartigmin®)

- İV/İM/SC ampul 0,5 mg/ml

Endikasyon: Bağırsak atonileri, ameliyat sonrası idrar tutulması, myastenia gravis, parolitik ileus, hemipleji ve monoplejide endikedir.

Etki mekanizması: Kolinesteraz inhibitörüdür.

Dozaj: Gastrointestinal dismotilite durumunda neostigmin 0,4-0,8 mg/saat infüzyon şeklinde verilir. Myastenia gravis hastalığında İM/İV/SC 0,01-0,04 mg/kg her 4-6 saatte bir verilir.

Yan etki: Peritonit, kangren, intestinal kanal veya idrar yollarında mekanik tıkanıklığı olanlarda suksametonyum gibi kas gevşeticilerle birlikte kontrendikedir. Epilepsi, bronşiyal astım, bradikardi, yeni oluşmuş koroner tıkanma, hipertiroidizm, kardiyak aritmi, peptik ülser, vagatoni, Parkinson hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek dozda neostigmin kullanan hastalarda, aynı anda veya önceden atropin uygulanmalıdır. Neostigmin ve atropin ayrı enjektörlerde yapılmalıdır. Oluşabilecek aşırı duyarlılık reaksiyonlarına karşı dikkatli ve tedbirli olunmalıdır. Gebelerde çok gerekli olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Emzirenlerde kullanılmamalıdır. Neomisin, kanamisin ve streptomisin ile etkileşebileceğinden, bu antibiyotikler kesin endike olduklarında ve dozları dikkatle ayarlandıktan sonra kullanılmalıdır. Lokal ve genel anestezi, antiaritmikler ve nöromusküler geçişte karışıklık doğuran diğer ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Sık olamamakla beraber, alerjik reaksiyonlar, baş dönmesi, baş ağrısı, artmış bronkiyal ve oral sekresyon, miyozis, bradikardi, taşikardi, AV blok, aritmi, nonspesifik EKG değişimleri, hipotansiyon, bulantı, kusma gibi yan etkileri görülebilir.

e. Nifedipin

- Kontrollü Salınım Tablet 30 mg ve 60 mg

Endikasyon: Kalsiyum kanal blokerleri akalazyaya ve yaygın özofageal spazm tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, düz kasları gevşeterek ve özofageal boşalmayı uyararak AÖS basıncını geçici olarak azaltırlar. Sıklıkla antianjinal ve anhipertansif olarak kullanılır.

Etki mekanizması: Nifedipin dihidropiridin grubundan bir kalsiyum antagonistidir.

Dozaj: Kalsiyum kanalı blokerleri kısa etkili olduklarından, nifedipin (10-30 mg), yemeklerden 30-45 dakika önce uygulanmalıdır. Günlük doz 60-80 mg aşıldığında ciddi yan etkiler görülmektedir.

Yan etki: Kardiyovasküler şok ve gebeliğin 20. haftasından önce kontrendikedir. Ciddi hipotansiyon, kalp yetmezliği ve ciddi aort stenozu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Akut karaciğer yetmezliğinde dozun azaltılması gereklidir. Kesin gerekli görülmedikçe emziren annelerde kullanılmamalıdır. Oluşabilecek uyuşukluk halı nedeniyle tedavinin başlangıcında ve alkolle birlikte kullanıldığında araç kullanılmamalıdır. Beta blokerlerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Diltiazem nifedipin klirensini azaltır. Rifampisin, nifedipinin metabolizasyonunu hızlandırır. Simetidin ve ranitidin, nifedipinin plazma düzeyini yükseltir. Nifedipin, kinidinin plazma düzeyini azaltır. Digoksinle nifedipin birlikte kullanılıncaya digoksin klirensi azalır. Bacakların alt kısmında ödem, baş ağrısı, asteni, yüzde ve ciltte kızarma, vertigo, çarpıntı, öksürük, nazal konjesyon ve dispne gibi yan etkileri görülebilir.

f. Botulinum toksini (Botox, Dysport®)

- Liyofilize toz flk 100 IU; Enjeksiyonluk toz flk 500 IU.

Endikasyon: Akalazyaya dahil olmak üzere, düz kas spastik bozukluklarının tedavisinde kullanılır. Blefarospazm ve tortikolis gibi iskelet kası spastik bozukluklarının tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanılmıştır.

Etki mekanizması: Sinir uçlarından asetilkolinin salınmasını inhibe ederek etki göstermektedir.

Dozaj: Botulinum enjeksiyon tekniği: Endoskopun tedavi kanalından geçirilen standart bir skleroterapi iğnesi kullanılarak rutin bir üst endoskopi sırasında enjekte edilir. Botulinum toksini verilmesi için en yaygın yöntem, alt özofagus sfinkter yerini görsel olarak tahmin etmeyi ve Z çizgisinin yaklaşık 1 cm yukarısındaki dört çeyreğin her birine 1 ml'lik bölümlerin (20-25 ünite/ml) enjeksiyonunu içerir. Z çizgisi, barrett özofagusu yokluğunda gastroözofageal kavşağa karşılık gelen skuamokolumnar epitel kavşağıdır.

Yan etki: Botulinum toksini enjeksiyonunun en sık görülen komplikasyonları işlem sonrasında görülen geçici göğüs ağrısı (%25) ve mide ekşimesidir (%5). Botulinum toksini enjeksiyonu yapılan hastalar tedaviden bir ay sonra ve semptom tekrarına kadar her üç ayda bir takip edilir.

g. Nalokson (Naloxone HCL®)

• Ampul 0,4 mg/ml, İV/İM/SC.

Endikasyon: Gastrointestinal dismotilite tedavisinde de kullanılır. Opioidlerin neden olduğu solunum depresyonunu da kapsayan narkotik depresyonun tümüyle veya kısmen antagonize edilmesinde endikedir. Nalokson kuşkuşulanılan akut opioid surdozajının tanısında da endikedir.

Etki mekanizması: Opioid antagonisti olarak etki gösterir.

Dozaj: Nalokson gastrointestinal dismotilite tedavisinde 8 mg, 6 saatte bir uygulanır (İV/İM/SC).

Yan etki: Naloksona karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. Opioidlere fiziksel bağımlılığı olduğu bilinen veya kuşkuşulanılan kişilerde ve bu durumdaki annelerden doğan çocuklarda nalokson dikkatle uygulanmalıdır. Bu olgularda narkotik etkilerinin aniden ve tamamen çekilmesi, akut yoksunluk sendromunu ortaya çıkartabilir. Narkotik depresyonun aniden kesilmesi bulantı, kusma, terleme, taşikardi, kan basıncı yükselmesi, titreme, konvülsiyon ve kalp krizi ile sonuçlanabilir.

Kaynaklar

1. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology 2016;s0016-5085(16)00181-5.
2. Venkatesan T, Levinthal DJ, Tarbell SE, et al. Guidelines on management of cyclic vomiting syndrome in adults by the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Cyclic Vomiting Syndrome Association. Neurogastroenterol Motil 2019;31:e13604.
3. Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, et al. Isosorbide and nifedipine for Chagas' megaesophagus: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 2018;12:e0006836.
4. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. Am J Gastroenterol 2003;98:259.
5. Thomas A, de Souza Ribeiro B, Malespin M, et al. Botulinum toxin as a treatment for refractory gastroparesis: a literature review. Curr Treat Options Gastroenterol 2018;16:479.
6. Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. Eur J Pharmacol 2014;722:79.

E. KABIZLIKTA KULLANILAN İLAÇLAR

Kabızlık sert ve seyrek dışkılama durumudur. Dışkılama süresi yaş, beslenme şekli, alışkanlık gibi durumlara göre değişmekle beraber çocukluk döneminde iki günde bir ile günde iki kez dışkılama normal sayılmaktadır. Her gün dışkılama yapmasına rağmen ağırlı ve sert dışkı yapan bir çocuk da kabız olarak değerlendirilmelidir.

Kabızlık çocuklar çağında oldukça yaygın (%30 oranında) olarak görülmektedir. Bu hastalar genel pediatri ve aile hekimlerine başvurmakta, tedavi aşamalarında sıklıkla çocuk gastroenteroloji doktorlarına yönlendirilmektedir. Kabızlık uygun bir şekilde tedavi edilmediği takdirde kronikleşebilen bir durumdur. Kronik kabızlık çoğunlukla fonksiyonel olarak düşünülmektedir. Kabızlığın diğer önemli bir nedeni anne sütü alan çocuklarda ek besinlere geçiş döneminde ya da tuvalet eğitimine uyum sürecinde hatalı davranışlardan kaynaklanmaktadır.

Altta yatan nedenin belirlenmesi, beslenme ve hayat tarzı değişiklikleri tedavi için ilk aşama olmalıdır. Genellikle tuvalet alışkanlıklarının düzenlenmesi ve doktor önerisiyle ilaç kullanımı sorunun giderilmesine yardımcı olur. Çoğu zaman tedavi süresi uzun sürmekte ve ilaçların kesilmesi zaman almaktadır.

Kabızlık kronik ise rektum dolu ve sert dışkı varsa başlangıç tedavisi olarak lavman ve laksatiflerin kullanılması tercih edilmelidir. İdame tedavide ise sıklıkla laktuloz, polietilen glikol, magnezyum tuzları, sıvı parafin kullanılmaktadır.

1) LAVMANLAR (ENEMALAR)

a. Sodyum fosfat

- Enema Solüsyon 67,5 ml; 135 ml ve 210 ml
- Oral solüsyon

Endikasyon: Enema solüsyon, rektal yolla yapılacak incelemede bağırsak temizliğinin sağlanması veya geçici kabızlığın giderilmesi için kullanılır. Oral solüsyon, pürgatif olarak, ameliyat öncesinde kolonoskopi ve kolonografi gibi durumlarda kullanılır.

Etki Mekanizması: İçerisinde tuzlu müshil bulunur (salin laksatif). Tuzlu müshiller, bağırsakta (sigmoid kolonda) su tutulmasını sağlar. Bu etki sonucunda 2 ila 5 dakika içerisinde bağırsak uyarılır ve boşaltım gerçekleşir.

Dozaj: Enema; 12 yaş üstü çocuklarda 135 ml ve 210 ml dozlar, hekim tarafından aksi belirtilmemişse, günde en fazla bir şişe rektal yolla kullanılır. 3 yaş üstü çocuklarda 67,5 ml'lik doz, hekim tarafından aksi belirtilmemişse, günde en fazla bir şişe rektal yolla kullanılır. Uygulamaya başlamadan önce koruyucu kapağı çıkartmak gerekir. Enema şekli üç yaş altında kullanılmaz. Oral solüsyon: Günde bir kez kullanılır. Yarım bardak soğuk su ile karıştırılarak içilir, ardından 1 bardak soğuk su içilmelidir. Beş yaşından küçük çocuklarda kullanılmaz.

Yan etkileri: Hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi ve asidoza neden olabilir. Ağızdan ek sıvı alınmalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, konjenital megakolon, bağırsak tıkanıklığı, imperfore anüste kontrendikedir. Mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı olan durumlarda kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği, elektrolit dengesizliği, diüretik kullananlarda, kolestomisi olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

b. Gliserol, Sorbitol, sodyum sitrat kombinasyonu

- Gliserin 370 mg/g; Sodyum sitrat 90 mg/g; Sorbitol 531 mg/g; ween 80 9 mg/g

Endikasyon: Pürgatif etkilidir. Üç yaş üstü çocukların kabızlıklarında, rektoskopi ve cerrahi müdahale gibi bağırsak temizliği gerektiren durumlarda kullanılır.

Etki Mekanizması: Gliserin ve sorbitol hiperosmotik laksatiftir. Rektal yoldan absorbe olmazlar. Kabızlık durumlarında lokal etkileri sayesinde 15–30 dakika içinde tam bir boşalma sağlarlar. Bu maddelerin laksatif etkileri bağırsağın son bölümünde görülür. Böylece su ve elektrolit kaybına yol açmadan dışkılamayı sağlamış olur.

Dozaj: Üç yaş üstü çocuklarda yarım tüp, erişkinlerde bir tüp anal yoldan uygulanır. Uygulama yolunun fiziksel sınırlamaları nedeniyle doz aşımı olası değildir.

Yan etkileri: Seyrek olarak ishal, karın ağrısı, gaz çıkarma gibi yan etkiler görülebilir. Bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birisine karşı alerji durumu varsa kullanılmaz. Dehidratasyon, akciğer ödemi, idrar çıkaramama, kalp yetmezliği, akut apandisit, bağırsak travması iltihabı ve kanamalarında, anüs ve rektuma ait bölgede uygulanan cerrahi müdahalelerden sonra, tifo, fistül, hemoroid, ülserli kolit durumlarında kontrendikedir.

c. Gliserin

- Supp. kansuk K (küçükler için) 1400 mg; Supp. kansuk B (büyükler için) 3300 mg

Endikasyon: Basit kabızlıkta kullanılır.

Etki mekanizması: Gliserin suyu absorbe edicidir. Supozituar (fitil) şeklinde rektuma uygulanması sonucu, kısmen kaydırıcı ve kısmen de lokal uyarma sonucu dışkılamayı kolaylaştırır.

Dozaj: 2 yaş altı çocuklarda doktor tarafından tavsiye edildiği şekilde kullanılmalıdır. Küçük bebeklerde fitil ikiye bölünerek kullanılabilir. 2-5 yaş arası çocuklar için önerilen günlük doz bir küçük fitil, 6 - 12 yaş arası çocuklar için önerilen günlük doz bir veya iki büyük fitildir.

Yan etkiler: Makattan kan gelmesi ve alerjik belirtiler olabilir. Karın ağrısı, makat çevresinde deri tahrişi veya yanma hissi gelişebilir.

2) DIŞKI YUMUŞATICILAR

a. Sıvı Parafin (Sokol, Parafin Likid®)

- Likid 15 ml

Endikasyon: Akut ve kronik kabızlık tedavisinde kullanılır. Defekasyonu kolaylaştırmak ve hemoroid gibi anorektal ağrılı hastalıklarda endikedir.

Etki Mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Günlük doz yaş grubuna göre bir tatlı kaşığı veya bir çorba kaşığıdır. Maksimum doz 90 ml.

Yan etkiler: İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi ve bayılma yapabilir. Yutma zorluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Dioktil sodyum sulfosüksinat gibi maddelerle birlikte kullanılmamalıdır. Uzun süre ve aşırı dozda kullanılması önerilmez. Anüsten dışarı sızma ve anal bölgede kaşıntı yapabilir.

3) UYARICI LAKSATİFLER

a. Bisakodil (Bisakol®)

- Enterik kaplı draje 5 mg

Endikasyon: Kabızlığın semptomatik tedavisinde ve ameliyat veya radyolojik görüntüleme gibi işlemlerden önce bağırsakların boşaltılması için kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir. Bağırsak mukozasına direkt etki ile bağırsak hareketlerini ve içeriğinin geçiş hızını artırır, su ve elektrolit salgılanmasını engeller. Bu etkiler ile dışkının yumuşatılması ve atılması sağlanır.

Dozaj: Erişkinler ve 12 yaş üzeri çocuklarda günde tek doz halinde 2 draje ve 6-12 yaş arasında çocuklarda günde 1 draje önerilir. Gece yatmadan önce alınması tavsiye edilir. Bir haftadan fazla kullanılmamalıdır. Oral yolla alındıktan yaklaşık 6 saat sonra etkili olur.

Yan etkiler: Etken maddeye karşı yan duyarlılık olabilir. İshal, gaz, baş dönmesi, tansiyon düşmesi şeklinde yan etkiler olabilir. Bulantı, kusma veya apandisit düşünülen bulgular durumunda, akut batın, bağırsak tıkanıklığı, nedeni belli olmayan karın ağrısı, ameliyat sonrasında, sıvı/elektrolit dengesinin bozuk olduğu durumlarda, inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanılmaz. Uzun süre kullananlarda kramp tarzında karı ağrısı gibi yan etkiler görülebilir. İlaç alımından sonra rektal kanama veya bağırsak hareketlerinde zayıflama olduğunda ilaç kullanılmamalıdır.

b. Fenolfitalein (Laksofenol, Fitalin®)

- Tablet 50 mg

Endikasyon: Kabızlığın kısa süreli tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Büyüklerde günde 1-4 tablet, 6 yaşından büyük çocuklarda günde yarım veya 1 tablet kullanılır. Yatarken bir defasında 3 tablettten fazla kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: Fenolfitalein duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. Bağırsak ve safra yolları tıkanıklığı durumunda, apandisit şüphesi durumunda kullanılmaz. Rektal kanamalar, konjestif kalp yetmezliği, kolostomi, ostomi, hipertansiyon ve diabetes mellitus hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. İdrar ve dışkı rengi değişikliği yapmaktadır. Uzun süre alımda laksatif bağımlılık veya normal bağırsak fonksiyonunun kaybına yol açabilir. Kronik kullanımına bağlı katartik kolon oluşabilir. Potasyum kaybını artırdığından spinolakton ve triamteren gibi potasyum tutucu diüretiklerin etkisini azaltabilir. Diğer diüretik ve kortikosteroidlerin sebep olduğu potasyum kayıplarını artırabilir. Alerjik deri döküntüleri ve özellikle fiks eritem ve deri pigmentasyonu gibi yan etkiler görülebilir.

c. Kastor yağı

- Emülsiyon 40 g/60 ml

Endikasyon: Radyolojik tetkiklerden önce, proktoskopiden önce ve besin zehirlenmesinde bağırsak boşaltılması ve gaz gidermek için kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif ve pürgatif etkilidir.

Dozaj: Laksatif amaçlı erişkinlerde 45 ml (3 çorba kaşığı), 2-12 yaş arası çocuklarda 15 ml (1 çorba kaşığı) ve 2 yaşından küçük çocuklarda 5 ml (1 tatlı kaşığı) kullanılır. Pürgatif amaçlı erişkinlerde 90 ml (6 çorba kaşığı), 2-12 yaş arası çocuklarda 30 ml (2 çorba kaşığı) ve 2 yaşından küçük çocuklarda 10 ml (2 tatlı kaşığı) kullanılır.

Yan etkiler: Karın ağrısı, bulantı, kusma, apandisit şüphesi, bağırsak tıkanıklığı durumlarında kullanılmamalıdır. Uzun süre ve sık kullanıldığında bağımlılık yapabilir. Gebelik, menstrüasyon ve kancalı kurt tedavisinde kullanılmamalıdır.

d. Senna glikozitleri (Senokot, Sennalax®)

- Diet Laksatif Solüsyon 500 mg/250 ml; Diet pürgatif Solüsyon 150 mg/75 ml
- Diet Solüsyon 300 mg/150 ml; Laksatif Solüsyon 500 mg/250 ml
- Pürgatif Solüsyon 150 mg/75 ml; Solüsyon 300 mg/150 ml
- Tablet 20 mg

Endikasyon: Kabızlık, ameliyat öncesi hazırlık ve radyolojik inceleme öncesi bağırsakların boşaltılması için kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Erişkin ve 12 yaş üstü çocuklarda akşamları yatarken 1-3 ölçek 300 mg'lık formlardan veya 2-4 tablet, 6-12 yaş arası çocuklarda erişkin dozunun yarısı ve 2-6 yaş arası çocuklarda günde ½-1 ölçek solüsyon kullanılır. Radyolojik inceleme veya ameliyat öncesi hazırlamada işlemden 14-16 saat önce 2 mg/kg hesabıyla uygulanması önerilir. İlaç alımından sonra bol su içmeli ve tetkik öncesi akşam posalı gıda yenmemelidir.

Yan etkiler: Bağırsak tıkanıklığı ve nedeni bilinmeyen abdominal semptomlarda kontrendikedir. Enflamasyonlu bağırsak hastalıklarında dikkatli kullanılmalıdır. İdrar rengini kırmızı yapar. Bizmut ve kalsiyum içeren preparatlarla beraber kullanılmaz. Uzun süre kullanımda su ve potasyum kaybına neden olabilir ve atonik veya fonksiyonsuz kolon gelişebilir.

Sodyum pikosulfat (Dulcolax kapsül, Pikoprep saşe®)

- Yumuşak jelatin kapsül 2,5 mg; Toz saşe 10 mg/3,5 g/12 g

Endikasyon: Kabızlık ve defekasyonun kolaylaştırılması gereken durumlarda endikedir.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir. Kolona ulaştıktan sonra kolon bakterileri tarafından parçalanmakta, osmotik etki ile kolon lümenine sıvı ve elektrolit toplanmasına, gaitanın yumuşamasına, bağırsak mukozasını uyararak peristaltizmin artışına neden olmaktadır. Geçiş zamanı azalmakta ve dışkı yumuşamaktadır.

Dozaj: Yetişkinler ve 10 yaş üzeri çocuklarda günde 2 ile 4 kapsül (5-10 mg), 4-10 yaş arası çocuklarda günde 1-2 kapsül (2,5 - 5 mg) önerilmekte. Dört yaş altı çocuklarda önerilen doz 250 mcg/kg/gün şeklindedir. Çocuklar doktor kontrolü olmaksızın kullanmamalıdır.

Yan etkiler: Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve abdominal huzursuzluk görülebilmektedir. Aşırı dozlarda kullanıldığında hipokalemi elektrolit bozukluğu, sekonder hiperaldosteronizm ve böbrek taşlarına neden olabilir. Nadiren kolon mukozasında iskemiye neden olmaktadır.

e. Polietilen Glikol (Golytely toz, Dulcosoft susp/saşe®)

- Golytely Oral çözelti tozu (4 litre su ile); etkin madde: Polietilen glikol 3350 236 g; yardımcı maddeler: Anhidrus sodyum sülfat 22,74 g Sodyum bikarbonat 6,74 g Sodyum klorür 5,86 g Potasyum klorür 2,97 g
- DulcoSoft Şurup veya toz (Macrogol 4000 5 g/10 ml; 10 g/1 saşe), saşe formları süspansiyon hazırlamak için kullanılabilir. Bu formlar elektrolitsiz olduğu için çocukların kullanımına daha uygundur.

Etki mekanizması: Makrogolün su bağlama özelliği ile fiziksel boşaltım etkisi oluşturur.

Endikasyon: Akut etki için kolonoskopi ve bağırsak görüntüleme öncesi bağırsak temizliğinde kullanılabilir. Ayrıca süspansiyon veya saşe formları kronik kabızlıkta da 1 ay süreyle kullanılabilir. Golytely, genellikle 4 saat içerisinde diyareye neden olarak hızlı bir şekilde bağırsağı temizler.

Kontrendikasyonlar: Anafilaksi, gastrointestinal motilite bozuklukları ve/veya obstrüksiyonları, ileus, perforasyon, toksik megakolon ve toksik kolit tabloları. Golytely 4 litrede 11,5 g sodyum ve 1,6 g potasyum ihtiva eder. Bu durum böbrek hastalıklarında göz önüne alınmalıdır.

Dozaj: Golytely; oral uygulama; 4 litre bitene kadar ya da rektal akıntı berrak bir hale gelene kadar her 10 dakikada 240 ml'dir. Az miktarda devamlı olarak içmektense, 240 ml'lik her kısmın hızla içilmesi tercih edilmelidir. Nazogastrik tüp uygulamasında hız 20-30 ml/dakikadır. (saatte 1,2-1,8 litre)

12 yaş altında etkinliği bilinmediği için kullanımı önerilmez.

Dulcosoft süspansiyon için doz: Kronik konstipasyonda 0,7-1,5 g/kg/gün dozlarda kullanımı bildirilmiştir.

- Yetişkinler ve 8 yaş altı çocuklar: Günde 20-40 ml solüsyon, tercihen sabah tek doz olarak uygulanır. 8 yaş altındaki çocuklarda tercihen doktor gözetiminde kullanılmalıdır.
- 4-7 yaş arası çocuklar: Günde 16-32 ml solüsyon, tercihen sabah tek doz olarak alınır.
- 2-3 yaş arası çocuklar: Günde 8-16 ml çözelti, tercihen sabah tek doz olarak alınır.

Yan etkiler:

- Çok yaygın: Bulantı, karında dolgunluk hissi, şişkinlik, karın ağrısı
- Yaygın olmayan: Karın krampları, kusma, rektal irritasyon (Kısa süreli ve hızla azalan etkilerdir.)
- Çok seyrek: kusma sonrasında Mallory-Weiss yırtığı kaynaklı üst gastrointestinal kanama, özofageal perforasyon, asistol (yaşlılarda)
- Nadiren deride döküntü ve kusmaya bağlı komplikasyonlar gelişebilir.

f. Bisakodil/Sennosid B kombinasyonu (Becunis®)

- Draje 5 mg/3 mg (Bisakodil 5 mg, Sennosid B 3mg)

Endikasyon: Kabızlığın kısa süreli tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Gece yatmadan önce 1 draje kullanılır. 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Yan etkiler: Bulantı, kusma veya akut apandisit düşünülen diğer bulguların varlığında, akut abdomen, ileus, sebebi bilinmeyen karın ağrısı, cerrahi sonrasında, elektrolit bozukluğunda, inflamatuvar bağırsak hastalığında kullanılmaz. Potasyum düşüklüğüne neden olabilir. İdrar ve gaitada renk değişikliğine neden olabilir.

4) OSMOTİK LAKSATİFLER

a. Magnezyum karbonat, magnezyum oksit, magnezyum peroksit, magnezyum sülfat

- Toz 3 gram

Endikasyon: Kabızlık tedavisinde, dispepsi, mide ve bağırsakta gaz şikayeti durumunda kullanılır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Laksatif amaçlı 1 ölçek kullanılır. Gerekli durumlarda günde 3-4 defa kullanılabilir.

Yan etkiler: İshal, bulantı, kusma, mide kramplarına neden olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, apandisit, ülseratif kolit, kolostomi, ileostomi, kronik ishal ve bağırsak tıkanıklığında kontrendikedir. Hipermağnezemiye neden olabilir.

b. Laktuloz (Duphalac, Laktuloz, Osmolac®)

- Şurup 670 ml/ml

Endikasyon: Kabızlık, hemoroit, kolon veya anüse yönelik cerrahi girişimler gibi gaita kıvamını yumuşatılması gereken durumlarda kullanılır. Ayrıca hepatik koma ve ensefalopati tedavi ve profilaksisinde de kullanılmaktadır.

Etki mekanizması: Laksatif etkilidir.

Dozaj: Kabızlık tedavisi için erişkin ve büyük çocuklar için başlangıçta günlük 15-45 ml ve idame 15-25 ml; 7-14 yaş arası çocuklarda başlangıçta 15 ml ve idame doz 10-15 ml; 1-6 yaş arası çocuklarda 5-10 ml ve bebeklerde 5 ml'dir. Etki birkaç gün sonra görülür. Hepatik koma ve prekomada başlangıçta günde 3 defa 30-50 ml kullanılır. Daha sonra günde 2-3 defa yumuşak defekasyon sağlanacak şekilde doz ayarı yapılmalıdır.

Yan etkiler: Karın ağrısı, şişkinlik hissi, ishal ve elektrolit denge bozukluğu yapabilir. Galaktozemi ve bağırsak tıkanıklığı durumlarında kontrendikedir. Diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Salınımı kolon pH'sına bağımlı olan ilaçların (5-AAS) inaktivasyonuna neden olabilir.

Kaynaklar

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101:2401.
2. Robin SG, Keller C, Zwiener R, et al. Prevalence of pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV criteria. J Pediatr 2018;195:134.
3. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:258.
4. Berberoğlu EO, Gül E, Tibet H, et al. VADEMECUM, Sözkese matbaacılık 2016, 41. baskı, 2016. www.vademecumonline.com.tr

5. De Giorgio R, Cestari R, Corinaldesi R, et al. Use of macrogol 4000 in chronic constipation. Eur Rev Med Pharm Sci 2011;15:960-6.

F. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE PEPTİK HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR

Çocuklarda gastroözofageal reflü gelişme patogenezinde, anatomik ve besinsel faktörler dışında, mide asitinin artışı, özofagokardial sfinkterin gevşemesi ve mide boşalma hızının yavaşlaması gibi faktörler rol alır. Gastrit veya peptik ülser gelişimde ise benzer faktörlere ek olarak *Helicobacter pylori* mikrobunun rolü kaçınılmazdır. Gastroözofageal reflü hastalığında (GÖRH) kullanılan ilaçların tedavi edici özelliklerinden çok, semptomları baskılayıcı etkileri daha belirgindir.

Genel prensip olarak her ilacın bir yan etkisi olabilir. Kesin kontrendikasyon anafilaksi ve/veya alerjidir. Akut veya kronik böbrek yetmezliğinde ilaç dozlarının yetmezlik derecesine göre ayarlanması uygundur. Ayrıca gebelerde bu tür ilaçlar hakkında bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle zorunlu olmadıkça ilk üç ay içinde kullanılması önerilmez. Daha sonraki aylarda da kontrollü kullanılması gerekir. Anne sütünden geçse de bebek üzerinde kesin bir olumsuz etki tariflenmemiştir, bununla birlikte tercihen zorunlu olmadıkça kullanılması tavsiye edilmez. Bu bölümde ilaçlara özgü yan etkiler ayrıca aşağıda anlatılacaktır.

Bu grup ilaçlar antasitler, motilite artırıcı ilaçlar, H₂ blokerleri, Proton pompa inhibitörleri ve sitoprotektif ilaçlar şeklinde sınıflandırılabilir.

1) Antiasit ilaçlar (Gaviskon, Gastrocol, Aliojel, Talcid, Rennie®)

Genel olarak bu ilaçlar oral kullanım için uygun olup, tablet, saşe ve şurup formları mevcuttur. Etki mekanizması mide pH düzeyini artırmak ve pepsin salınımını azaltmaktır; genelde midedeki HCL'i nötralize etmek için bazı metal iyonlar ile bazların kombinasyonu şeklinde hazırlanır. (Tablo 1).

Bu ilaçlar GÖRH'nin akut tedavisinde kullanılır, yani genellikle dispepsi semptomlarını, özellikle presternal yanma şikâyetini baskıladığı için kısa dönem kullanılabilir. Etkin bir tedavi için genellikle yüksek doz kullanımları gerekir. Hiçbir antiasit ilacın uzun süreli kullanımı önerilmez.

a. Magnezyum/Alüminyum Hidroksit

İki preparat ayrı ayrı kullanılabilirse de ikisinin kombinasyonu çocuklar için daha çok önerilir.

Dozaj: Oral: (Likit 320 mg/5 ml): 5 -15 ml (320 - 960 mg) her 6 saatte bir verilebilir. İdeal olarak yedi günden fazla kullanılmaları önerilmez. Bir aydan sonraki kullanımlarında toksisite riski çok artar. Maksimum doz: 3000 mg/gün'dür.

Yan etkiler: Karın krampları, bulantı, dışkıda renklenme, nadiren kabızlık gelişebilir. Magnezyum alımına bağlı hipermagnezemi ve alüminyum alımına bağlı hiperfosfatemi (>7 g/dl) gelişebilir. Kronik böbrek yetmezliklerinde ve üst gastrointestinal sistem kanamalarında dikkatli kullanılması gerekir. İntestinal obstrüksiyon ve son dönem böbrek yetmezliklerinde kontrendikedir. Alüminyum birikimine bağlı kemik problemleri, renal toksisite, ensefalopati gibi problemler gözlenebilir.

Tablo 1. Antiasit preparatları

Kombinasyonda kullanılan metal iyonları	• Al ³⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Na ²⁺
Kombinasyonda kullanılan Bazlar	• Hidroksit • Karbonat • Bikarbonat • Sitrat • Trisilikat

2) Özofagokardiyal sfinkterin gevşemesini önleyen ve mide boşalma hızını artıran ilaçlar.

a. Metoklopramid (Metpamid, Primsel, Primperan, Emoject, Nastifran®)

Şurup, tablet ve ampul şeklinde formları mevcuttur. 5-HT₃ reseptör antagonisti ve 5-HT₄ agonisti olup, güçlü bir dopamin antagonisti ve antiemetik bir ilaçtır. Aynı zamanda mide boşalma hızını artırır. Santral sisteme geçişi mevcuttur. Bu ilaç "kusma ilaçları" bölümünde de anlatılmış olup, dozaj ve diğer bilgiler için o bölüme bakınız.

b. Domperidon (Motilium, Motis®)

Tablet ve süspansiyon şeklinde oral preparatları vardır. Antidopaminerjik bir ajandır. Santral sinir sistemine geçişi yoktur ve periferik dopamin reseptör antagonistidir, ayrıca intestinal sistem üzerinde prokinetik ve antiemetik etkinliği vardır. Bu ilaç "fonksiyonel karın ağrıları tedavisinde kullanılan ilaçlar/propulsifler" bölümünde de anlatılmış olup, dozaj ve diğer bilgiler için o bölüme bakınız.

c. Baklofen (Lioresal® 10 mg tab)

GABA-reseptör agonistidir. Çizgili kaslarda antispazmotik etkilidir, ancak özofagogastrik sfinkterin kasılmasına yol açar. Dolayısıyla dirençli reflü vakalarında etkili bir ajandır.

Dozaj: Çocuklar için başlangıç dozu 0,3 mg/kg/gün'dür. Gün doz 4'e bölünmüş olarak verilir. Günlük doz 1-2 hafta süreyle tedrici olarak artırılarak 1-2 mg/kg idame dozuna ulaşılır. Renal hastalığı olanlarda doz daha düşük tutulmalı ve buna göre hesaplanmalıdır. Maksimum doz: 8 yaş altında 40 mg; 8 yaş üstünde 60 mg'dır.

Yan etkiler: En önemli yan etkiler santral sinir sistemi ile ilgili olup, baş ağrısı, uyuşukluk, yüksek dozlarda bilinç bozulması, koma ve solunum depresyonu görülebilir. Ayrıca hipotermi, konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon, konvülsiyon gibi belirtiler gelişebilir. Bazı hastalarda Elektroensefalografi (EEG) değişiklikleri saptanabilir. Kaslarla ilgili hipotoni ve hiporefleksi gelişebilir. Kardiyovasküler sistemle ilgili vazodilatasyon, tansiyon değişiklikleri, bradikardi, taşikardi, kalp ritim bozuklukları; gastrointestinal sistemle ilgili olarak bulantı, kusma, ishal, hipersalivasyon ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir.

3) Sitoprotektif ilaçlar

a. Sukralfat (Antepsin®)

Şurup ve tablet şeklinde oral preparatları vardır. Lezyonlu bölgelerde eksüda içindeki pozitif yüklü proteinlerle bağlanarak bir kompleks oluşturur, yapışkan bir macun kıvamını alarak mide mukozasını ve lezyonlu bölgeyi peptik asit, pepsin ve safra tuzlarına karşı korur. Yardımcı bir ajan olarak kullanılabilir. Ancak çocuklarda bilgiler sınırlıdır. Diğer yandan bulantı, kusma, şişkinlik hissi gibi şikâyetlere sıklıkla yol açması nedeniyle çocuklar açısından tolerasyonu zor bir ilaçtır. Bununla birlikte erosiv özofajit, radyasyon etkisi, non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) ülserleri gibi durumlarda sitoprotektif olması açısından kullanılabilir.

Dozaj: 40-80 mg/kg/gün, 6 saatte bir verilir, maksimum doz 1000 mg/dozdur. Antiasitler, H₂ blokerleri ve Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) ile birlikte kullanıldığında, o ilaçların etkinliğini azaltır. Birçok ilaç ile etkileştiği için aç karnına ve ilaçlarla ez az yarım saat arayla verilmesi uygundur.

Yan etkiler:

- Gastrointestinal yakınmalar (bulantı, kusma, dispepsi, kabızlık, nadiren ishal)
- Bezoar oluşumu
- İçeriğindeki alüminyum tuzlarından dolayı birikim ve ensefalopati
- Sakkaroz içermesi nedeniyle enzim eksikliği olanlarda ishal

b. Karbeneksolon (Ulcoter, Ulcon, Gastron, Karbenol®)

Meyan kökünden elde edilir. Mide mukus salgısını uyararak ve epitel hücrelerinin DNA sentezini stimüle ederek etki sağlarlar. Çocuklarda bilgiler sınırlıdır, bu nedenle kullanımı yaygın değildir. Mide pH'ı 2 üzerinde olursa etkisi azalır, dolayısıyla antiasitlerle aynı anda kullanılamaz. Ayrıca hipertansiyon ve hipokalemi yapma riskleri vardır.

c. Misoprostol (Cytotec®)

Bu ilaç, prostasiklin (PGI₂) ve prostoglandin E₂ (PGE₂) salgısını uyararak mukus artışı sağlar. Sitoprotektif etkiye ek olarak mukustaki bikarbonat sekresyonu da artar ve mide asidi nötralize edilir. Özellikle yüksek riskli hastalarda NSAİ ilaca bağlı mide ülserleri ve bunun önlenmesi amacıyla kullanılabilir. Gastrointestinal sistem dışında asıl etki ettiği organ uterus ve uterus kasılmaları yapar. Bu nedenle jinekolojide medikal abortus veya uterus atonisi için kullanılabilir. Doz. Çocuklarda deneyim yok. Erişkin dozu 600-1000 mg arasında değişmektedir.

Yan etkiler: Uterus üzerindeki etkisi bu ilacın hamilelerde kontrendikasyon oluşturmasına sebep olur. Hamile kadınlara misoprostol uygulaması doğum kusurlarına, düşük, erken doğum veya uterus rüptürüne neden olabilir. Diğer yandan mide bağırsak kanalından kısmen absorbe olduğundan sistemik yan etkileri gözlenebilir. GIS semptomları ve özellikle magnezyumlu antiasitlerle kullanıldıklarında ishal gelişebilir.

d. Bizmut Preparatları (De-nol, Bizmopen®)

Oral kullanım için uygundur, piyasada çiğneme tabletler şeklinde sunulur. Kolloidal bizmut bileşikleri, peptik ülserin yüzeyindeki proteinli tabaka ile birleşerek bizmut proteinattan oluşan yapışkan koruyucu bir tabaka oluşturarak etki gösterir. Pepsini antagonize eder, ülserin iyileşmesini hızlandırır. Diğer yandan antibakteriyel etkinlik sağlar. En sık kullanım alanı dirençli H. pylori'ye karşıdır. Antibakteriyel etkinlik için diğer H. pylori'ye karşı etkili antibiyotiklerle birlikte kullanılır. 4-6 haftalık tedavi ile % 85-90 başarı bildirilmiştir.

Bazı eski yayınlarda Bizmut ilacının nonspesifik ishale de kullanılabileceği belirtildiyse de veriler sınırlıdır. Daha önceki bir yayında bizmutun, safra asitlerinin bağlanmasında ve dışkı sıklığının azaltılmasında kolestimamin kadar etkili olduğu bulunmuştur (Gryboski 1990). Bu ilaç hakkındaki ek bilgi için "İshalde kullanılan ilaçlar" bölümüne bakınız.

4) H₂ reseptör blokerleri

Fizyolojik olarak mide asit sekresyonu, sinerjik olarak çalışan histamin, asetil kolin ve gastrin gibi farmakolojik maddeler ile uyarılır. Bu ajanların her birinin mide parietal hücrelerinde spesifik reseptörleri vardır. Vagal uyarı ve G hücreleri tarafından salınan gastrin, histaminin enterokromafin benzeri veya mast hücrelerinden salınmasını uyandır.

Histamin, cAMP yolu aktivasyonu ile adenilat siklazın uyarılmasıyla bağlantılı olduğu bilinen parietal hücre H₂ reseptörlerini aktive eder. Bu sayede asit deşarjı olur. Bu nedenle bu reseptörleri bloke eden ilaçlar, mide asit salgılanması ile ilgili olan tüm peptik hastalıklarda etkili olur.

Diğer yandan bu ilaçların alt özofagus sfinkter basıncını artırdığı, mide boşalma zamanını hızlandırdıkları ve pankreas enzim sekresyonlarını alkali uyarıyla artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle gastroözofageal reflüde de faydalı olurlar.

H2 reseptör antagonistleri oldukça seçici davranırlar, H2 reseptörleri damar ve bronş düz kaslarında da olmasına rağmen bu tür ilaçlar mide asidi dışındaki fonksiyonları pek engellemezler. Bununla birlikte kısa yarı ömürlerinden dolayı yüksek dozlarda ve daha sık aralıklarla verilmeleri dezavantaj oluşturur. Diğer yandan ilaca kolay tolerans geliştirmeleri ve gece asit baskılanmasında daha etkili olmaları nedeniyle bir aydan uzun süreli kullanımları tavsiye edilmez ve daha çok gece dozunun verilmesi tavsiye edilir. Peptik hastalıklarda tedavi süresi olarak genellikle 4 hafta yeterlidir. Bazı vakalarda ve özofajitli hastalarda bu süre 6-8 haftaya kadar uzayabilir. Zollinger-Ellison hastalığında neredeyse 2-3 katı yüksek dozlar kullanılması gerekebilir. Etkin tedavi sonrasındaki idame tedavide, maksimum doz yarıya düşürülerek devam edilebilir.

Örnekler: Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin

Simetidin, bu grupta ilk geliştirilen ilaçlardandır. Şu an günümüzde çocukluk yaş gruplarında güvenli olmaması, yüksek dozaj gerekliliği, sonuçta nörolojik ve endokrinolojik yan etkilerinin daha sık olması nedeniyle kullanılmamaktadır, yerini ranitidin, famotidin ve nizatidin bırakmıştır. Simetidin ilacının kimyasal içeriğindeki imidazol halkasına bir furan eklenmesiyle ranitidin; tiyazol halkasının eklenmesiyle famotidin ve nizatidin elde edilmiştir. Bu kimyasal değişiklikler sayesinde bu ilaçların hem etkinliği, hem de doz modifikasyonundan dolayı hasta uyumu artmış, yan etki potansiyelleri azalmıştır.

Simetidin (Tagamed®)

Dozaj: Yaşa göre farklılık gösterir. Zollinger-Ellison sendromundaki gibi hipersekresyona bağlı olarak gelişen ülserlerde çok yüksek dozlar kullanılması gerekir. Bazı çalışmalarda Zollinger Ellison Sendromlu büyük yaştaki hastalarda maksimum dozun 2400 mg'a kadar çıkabileceği belirtilmiştir.

Yenidoğan: Oral: 5-10 mg/kg/gün, bazı yayınlarda 20 mg/kg/gün olarak verilebildiği belirtilmiştir; 2-4 dozda verilebilir.

Bebekler ve Çocuklar (<16 yaş) günlük doz 3-4 dozda oral 20-40 mg/kg/gün olarak önerilmektedir. Maksimum doz 400 mg'dır.

Büyük Çocuklar ve Ergenler (≥16 yıl): Oral doz günde 4 kez 400 mg veya günde 2 kez 800 mg'dır. Zorunlu olmadıkça 12 hafta üzerinde kullanılması önerilmez.

Ranitidin (Ulcuran, Zantac, Ranitab®)

• İV/İM ampul (50 mg/2 ml), susp (150 mg/10 ml), tablet (150 mg ve 300 mg)

Ranitidin Simetidin ilacına benzer etkiler gösterir ama etkinliği bu ilaca göre 5-10 kat daha fazladır. Küçük yaş gruplarında özellikle prematürelere deneyimler ve bilgiler sınırlıdır. Diğer yandan nekrotizan enterokolit ve ölüm riskini artırdığını belirten yayınlar mevcuttur.

En önemli endikasyonunun üst gastrointestinal kanama olduğu bildirilir. GÖR ve peptik hastalıklar açısından çocuklarda kullanılmaları tavsiye edilmez.

Bu ilaç, bazı ilaç preparatlarında yüksek miktarda kanserojen etkili N-Nitrosodimetilamin (NDMA) maddesinin saptanması nedeniyle FDA tarafından Amerika'da kullanılması onay dışı bırakılmıştır. Bu nedenle ülkemiz dâhil birçok ülkede kullanımdan çekilmiştir.

- Yenidoğanlar: Aralıklı İV kullanım: 0,5-3 mg/kg/gün 8-12 saatte bir
 - Sürekli İV kullanım: 1,5 mg/kg/doz yükleme, ardından 0,04-0,08 mg/kg/saat (1-2 mg/kg/gün) ≤16 yaş çocuklar: Oral: Günde iki kez bölünmüş 4-8 mg/kg/gün; maksimum günlük doz: 300 mg/gün; IV: 2-4 mg/kg/gün, her 6-8 saatte bölünmüş; maksimum doz: 50 mg/doz.
 - >16 yaş çocuklar, ergenler: Oral: Günde iki kez 150 mg veya akşam yemeğinden sonra veya yatmadan önce günde bir kez 300 mg. IV, IM: 6-8 saatte bir 50 mg.
- İlaç yan etkileri, H2 blokerleri genel başlığı altında genel olarak üst paragraflarda anlatılmıştır.

Famotidin (Famodin, Famogast, Famoser, Duovel, Nevofam®)

- Tablet 20 mg; 40 mg

Dozaj: PO; 0,5 mg/kg/doz, günde 2 kez (Maks: 40 mg, günde 2 kez) (Tablo 2)
İlaç yan etkileri, H2 blokerleri genel başlığı altında aşağıdaki paragraflarda anlatılmıştır.

Nizatidin (Axid, Nyzant®)

- Kapsül 150 mg, 300 mg; Oral susp 15 mg/ml (Türkiye’de yok)

Dozaj: Çocuklar için sınırlı bilgiler mevcuttur (Tablo 2).

- <12 yaş için 5-10 mg/kg/gün 12 saat arayla, günde 2 kez, PO.
- >12 yaş günde 2 kez 150 mg veya günde 1 kez 300 mg (gece yatmadan önce), PO

H2 blokerlerin en önemli yan etkileri:

Olası yan etkiler simetidine daha çok görülür ve daha uzun sürelidir. Bu grup içindeki yeni geliştirilmiş olan ilaçlarda yan etki potansiyeli azaltılmıştır. Aşağıda yan etkiler sıralanmıştır:

- Antiandrojenik etkiler: Jinekomasti, impotans
- Santral sinir sistemi depresyonu, unutkanlık, vs.
- Sitokrom p-450’ye bağlanan ilaçlarla yarışma nedeniyle warfarin, fenitoin, fenobarbital, diazepam, propranolol, teofilin, imipramin etkinliğinde azalma

Tablo 2. H2 bloker ilaç dozları

	Çocuklar	Erişkin
Simetidin	≥16 y; 40 mg/kg/gün (400 mg x 4 doz)	800-1000 mg, 2-3 dozda
Ranitidin	≥1 ay; 5-10 mg/kg/gün (150 mg x 4 dozda)	300 mg, 2 dozda
Nizatidin	≥12 y; 10 mg/kg/gün (150 mg, 2 dozda)	150-300 mg, 1-2 dozda
Famotidin	≥1 y; 1 mg/kg/gün (40 mg 2 dozda)	20 mg, 2 dozda, 40 mg, 1 dozda

5) Proton Pompa İnhibitörleri

- **Lansoprazol (Lansor, Degastrol, Helicol, Aprazol, Lanzedin, Lukazol®)**
- **Omeprazol (Omeprazol, Demepazol, Eselan (İV), Lyomepra (İV), Omex (İV)®)**
- **Esomeprazol (Nexium®)**
- **Pantoprazol (Pantpas (PO, IV), Panto (PO, IV), Panthec, Gastrozol®)**

PPİ ilaç kapsülleri sukroz içerebilir. Bu durum sukroz-izomaltaz enzim eksikliği olanlarda sorun teşkil edebilir ve ishale sebep olabilir.

Suspansiyon formları bulunmadığı durumlarda kapsüllü ve granül formlarının çocuklar için kullanımı daha kolaydır. Kapsül yutamayan hastalarda kapsül içi açılıp, az miktarda yoğurt, bal, puding veya meyve suyu içine dökülerek eritilmeden içilebilir.

Bu tür ilaçlar mide pariyetal hücrelerindeki (H⁺, K⁺)-ATPase enzim sistemini inhibe ederek mide asidinin baskılanmasını sağlayan ilaçlardır.

Sıklıkla bu tür ilaçlar gastrit, mide ve duodenal ülserler, özofajitli veya özofajitsiz gastroözofageal reflü tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca erosiv etkili ilaçlara (steroid ve nonsteroid antienflamatuar) bağlı gastrit ve ülserler ile patolojik mide asidi hipersekresyonu ile karakterize Zollinger-Ellison sendromunda da hem tedavi hem de profilaktik olarak kullanılırlar. Ayrıca Helicobacter pylori ile ilişkili peptik hastalıklarda antibiyotiklerle birlikte kullanımları endikedir. Bu tür ilaçlar, H₂ ve kolinerjik reseptörleri antagonize etmez ve mukozal oksijenizasyonunu ve bikarbonat sekresyonunu arttırdığı için mukoza üzerindeki koruyucu etkileri H₂ blokerlerine göre daha güçlü ve daha uzun süreli olur.

Endikasyonlar: Proton pompa inhibitörleri genel olarak; peptik ülser ve gastrit, gastroözofageal reflü (özofajitli veya özofajitsiz), Zollinger-Ellison Sendromu, nonsteroid antienflamatuar ilaçlara bağlı ülserler, H. pylori eradikasyonu ve peptik hastalıklara bağlı gastrointestinal kanamalarda kullanılırlar.

Lansoprazol ve Pantoprosol; bu gruptaki diğer ilaçlar kadar etkin olmaları ve 24 saat etkinliklerinin devam etmesi nedeniyle günde tek doz kullanım ile avantaj sağlayabilir.

Dozaj: Çocuklarda omeprazol genelde 2 dozda, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol tek dozda kullanılabilir. Tablo 3'te çocuklarda kullanım dozları verilmiştir.

Tablo 3. Proton Pompa İnhibitörlerinin dozları

Omeprazol	1 mg/kg/gün, 2 dozda, PO, İV.
Esomeprazol (Omeprazol+sodyum bikarbonat)	Omeprazole benzer. PO, İV. < 20 kg çocuklar için 10 mg/gün; ≥ 20 kg çocuklar için 20 mg/gün.
Lansoprazol	0,75-1,5 mg/kg/gün tek doz, PO, İV Pratik olarak; ≥ 30 kg, tek doz 30 mg < 30 kg, tek doz 15 mg
Pantoprazol	<5 yaş: 0,5 mg/kg/gün; PO, İV Pratik olarak; <40 kg 20 mg/gün, ≥40 kg 40 mg
Rabeprazol	>12 yaş, 20 mg/gün, PO

Yan Etkiler: Proton pompa inhibitörleri genelde iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Bununla birlikte baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, ağızda kuruluk, karaciğer enzimlerinde artış, cilt döküntüsü, dizüri gibi belirtiler görülebilir. Çok nadiren anafilaksi, ürtiker, çarpıntı, hipotansiyon gibi daha ciddi yan etkiler gözlenebilir (Tablo 4).

Tablo 4. Proton pompa inhibitörlerinin genel yan etkileri

• Refleks asit hipersekresyonu
• İntestinal disbiyosis; İshal ve aşırı enterik bakteri çoğalması
• Mikroskobik kolit (Kollejenez kolit ve lenfositik kolit)
• Fundus polipleri
• Enterokromafin benzeri hücre hiperplazisi ve karsinoid tümör; nöroendokrin tümör
• Atrofik gastrit ve gastrik kanserin ilerlemesi
• Hipoklorhidri ve atrofik gastrite bağlı vitamin B12 eksikliği

Sitokrom P450 ve ilaç taşıyıcıları CYP3A4, CYP2C19'u etkilediği için aynı sistem yolağıyla metabolize olan ilaçlarla etkileşme beklenebilir. Bununla birlikte aynı sistemi kullanan warfarin, antipirin, indometazin, ibuprofen, fenitoin, propranolol, prednizolon ya da diazepam ile klinik olarak önem taşıyan bir etkileşim saptanmamıştır. PPI ilaçları teofilin klirensini hızlandırabilir. Bu tür ilaçlar genel olarak gastrik asit sekresyonunu inhibe ettiği için biyoyararlanımları açısından gastrik pH'nın önemli olduğu Ketokonazol, Ampisilin esterleri, demir tuzları, digoksin gibi ilaçların emilimini etkileyebilir.

PPI ilaçları, antasitlerle birlikte kullanılabilir. Ancak sukralfat ile birlikte kullanımı biyoyararlanımını %30 oranında azaltmaktadır. Bu sebeple bu iki ilacın alınma zamanı arasında en az yarım saat olmalıdır.

Kaynaklar

1. Vakıl NM, Feldman M, Grover S. Antiulcer medications: Mechanism of action, pharmacology, and side effects. www.uptodate.com
2. Evengelista S. Overview on gastrointestinal pharmacology, In: Encyclopedia of Life Support Systems, Chapter: Pharmacology. Ed: H Majewski, Eolss, Oxford, UK, 2007
3. Nakamura S, Seno H, Chiba T. Proton pump inhibitors and gastrointestinal side effects. Chiba T, Malfertheiner P, Satoh H (eds): Proton Pump Inhibitors: A Balanced View. Front Gastrointest Res. Basel, Karger, 2013;32:92–101
4. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. Paediatr Drugs 2013;15:119-31.
5. Whitworth J, Christensen ML. Clinical management of infants and children with gastroesophageal reflux disease. J Pediatr Pharmacol Ther 2004;9:243-53.
6. Pai AK, Fox VL. Gastrointestinal bleeding and management. Pediatr Clin N Am 2017; 64:543–61.
7. Eren M, Hekim S. Çocuklarda üst gastrointestinal sistem kanama nedenleri ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19:1-8.
8. Kirsaciloglu CT, Koksall T. Çocuklarda gastroözofagiyal reflü hastalığı. J Contemp Med 2014;4:175-84.
9. Çakır M, Özen H. Çocuklarda gastrointestinal sistem kanamalarına yaklaşım rehberi. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Yayınları. 2020;1-15.

G. GASTROİNTESTİNAL KANAMALARDA KULLANILAN İLAÇLAR

Gastrointestinal kanamaların en önemli sebepleri özofagus varis kanamaları, peptik hastalıklar, ilaçlar, polipler ve arteriovenöz malformasyonlardır.

Acil durumlarda gastrointestinal kanamalarda, sıklıkla peptik hastalıklarda kullanılan ilaçlar tercih edilirken, varis kanamaları ve durdurulamayan peptik ülser kanamalarında vazokonstrüksiyon yapıcı ilaçlar kullanılır.

Etkinliği tam kanıtlanmasa da bazı çalışmalarda özellikle mukozal kanamalarda sitoprotektif bir ajan olarak sukralfat ve fibrinolitik/trombotik ilaçlar içinde yer alan transanamik sitin de kullanılabilirliği bildirilmiştir. Daha çok fibrinolitik ve trombotik ilaçlar altta bir kanama-pıhtılaşma bozukluğu olanlarda daha etkili olabilir.

1) Peptik hastalıklarda kullanılan ilaçlar (H2 blokerleri ve PPI)

Varise bağlı olmayan gastrointestinal kanamalarda PPI infüzyonunun genellikle H2 reseptör antagonistlerine üstün olduğu bildirilmiştir.

Çocuklarda çalışma az olmakla birlikte, PPI infüzyonunun tüm yaş gruplarında tekrar kanama riskini, cerrahi girişim gereksinimini ve ölüm hızını azalttığı gösterilmiştir. Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol veya rabeprazol kullanılabilir, birbirlerine belirgin üstünlükleri yoktur.

Gastrointestinal kanamalarda;

Ranitidin dozu prematüre bebeklerde 2 kez 0,5 mg/kg, term yenidoğan ve bebeklerde 3 kez 1,5 mg/kg ve daha büyük çocuklarda 4 kez 1,5 mg/kg (maksimum 300 mg), oral alamayanlara IV önerilir.

PPI dozları, konusunda tam bir uzlaşma yoktur. GI kanamalarında, PPI için de önerilen yol intravenözdür, amaç mide pH'sının tercihen >6 olmasını sağlamaktır. Devamlı infüzyon önerilmekle birlikte bölünmüş dozlarda da verilebilirler. Oral ilacı tolere eden düşük riskli hastalarda, masif kanama yoksa oral yoldan da verilebilir.

Omeprazol; 0,5-1,0 mg/kg/gün tek dozda, 40 mg/1,73 m² veya 2 mg/kg/gün (en çok 80 mg/gün) doz ile gastrik pH'ı 4'ün üzerinde tutmak için önerilmiştir.

Esomeprazol; daha uzun süre etkili bir PPI formudur. 15-40 kg arası çocuklarda 20 mg oral, ≥40 kg olanlarda 40 mg oral verilebilir.

Pantoprazol; 40 kg olanlarda 20- 40 mg tek doz olarak kullanılabilir. Yüksek dozda PPI verilmesinin endoskopik tedavi gereksinimini azalttığı gösterilmiştir.

PPI'ların metabolizması çocuklarda farklıdır; yaşamın ilk 10 gününde yavaş, 6 yaşına kadar hızlı ve sonrasında erişkinlere benzerdir.

Sukralfat; yüzey mukoza koruyucusu olarak 40-80 mg/kg/gün, 4 dozda oral verilebilir. Ancak etkinliği tartışmalıdır ve masif kanamalarda çok tercih edilmez. PPI ilaçlarla birlikte tedaviye yardımcı olarak verilebilir. Ancak PPI etkinliğini azalttığı için o ilaçlar ile verilme zamanı aynı olmamalı en az yarım saat zaman farkı olmalıdır.

Akut ve kontrol altına alınamayan peptik hastalık kanamalarında somatostatin veya sandostatin IV infüzyon olarak verilebilir. Bu tür vazokonstrüksiyon yapan ilaç kullanımında hemodinamik etkiler ortaya çıkabileceğinden santral venöz basınç (CVP) ve idrar çıkışı iyi monitorize edilmelidir. Peptik ülser hastalığına bağlı kanamalarda, H. pylori mikrobu da hastalığın oluşmasında etkin olduğu için bu mikroba yönelik antibiyotik tedavisi de endikedir.

Ayrıca altta yatan bir koagülasyon problemi olan hastalarda tedaviye yardımcı olarak traneksamik asit kullanılabilir.

2) Vazokonstrüktif etkili ilaçlar:

Bu grupta vazopressin, somatostatin analogları ve terlipressin yer alır.

Vazokonstrüksiyon yapıcı ilaçlar splanknik alanda vazodilatasyon yaparak portal hipertansiyonu düşürmek yoluyla etki gösterirler. En çok kullanım alanları özofagus varis kanamalarıdır. Bununla birlikte PPI tedavisi ile durmayan peptik ülser kanamalarında da kullanılabilir.

Dozaj ve Kullanım:

• **Vazopressin (Vasopresin, Minirin®):** Günümüzde kalp yetmezliği, bağırsak iskemisi, göğüs ve karın ağrısı gibi komplikasyonları nedeniyle artık tercih edilmeyen bir ilaçtır. Ancak diğer ilaçlar temin edilemezse kullanılabilir. Doz uygulamasına göre; başlangıç olarak 0,33 U/kg/doz, 20 dakikada IV bolus olarak verilir ve sonrasında maksimum 0,2 U/1,73 m²/dakika (ya da 0,002-0,005 U/kg/dakika) hızında devam edilir. Yanıt alınmazsa kademeli olarak 0,6 U/1,73 m²/dakika (0,01 U/kg/dakika) dozuna çıkılabilir.

• **Somatostatin (Somatostatin® 3 mg/flakon):** 3,5 µg/ kg (maksimum 250 µg) IV. Bolus 5 dakikalık bir sürede verildikten sonra, 3,5 µg/kg saat (maksimum 250 µg/saat) idame infüzyon şeklinde devam edilir. Kanama devam ediyor ve şiddetli ise bolus 1 saat içinde 3 kez tekrarlanabilir. Endoskopik değerlendirmede kanama devam ediyorsa doz 12 mg/güne (=500 µg/saat) artırılabilir. Yan etkileri daha azdır; terlipressin ile aynı etkinliğe sahiptir. Kanama durduktan sonra 1-3 gün içinde doz azaltımı ile kesilir.

• **Okreotid (Sandostatin 0,1 mg/ampul):** Somatostatinin sentetik bir analogudur. 1-2 µg/ kg (maksimum 100 µg) IV bolus dozundan sonra 1-5 µg/kg/saat (maksimum 50 µg/saat) dozunda devamlı infüzyon olarak verilebilir. Sulandırmak için 40 ml %0,9 NaCl içine 500 µg okreotid konulur. Kanama durduktan sonra 24-48 saat daha devam edilir ve her 12 saatte %50 azaltılarak başlangıç dozunun %25'ine inildiğinde kesilir. Okreotid dozuna karşı hızla tolerans gelişebilir.

• **Terlipressin (Glypressin® 1 mg IV):** Vazopressinin uzun etkili sentetik bir analogudur. Yan etkileri vazopressine göre daha azdır. Çocuklarda doz ve kullanım deneyimi yoktur. Avantajı 4-6 saatte bir verilebilmesidir. Erişkinlerde 70 kg = 2 mg IV bolusu izleyerek ilk 48 saatte her 4 saatte bir 1-2 mg, sonrasında 5 gün tamamlanıncaya kadar her 4 saatte bir 1 mg IV devam edilir.

Genel Yan etkiler. Alerjik reaksiyonlar, geçici alopesi, bradikardi, safra taşı oluşumu, iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı, serum transaminazlarında yükselme görülebilir.

3) Özofagus Varislerinde Primer Profilaksi için kullanılan ilaçlar

• Propranolol (Dideral 40 mg tab, Hemangiol susp. 3,75 mg/ml®)

Endikasyonlar: Gastroenterolojide portal hipertansiyonda primer profilakside portal basıncın düşürülmesi, dolayısıyla kanamaların önlenmesi için kullanılan beta blokerler grubundan bir ilaçtır. Ayrıca migren, hemanjiyom, hipertansiyon ve bazı aritmilerde de kullanım alanı vardır. Portal hipertansiyonu düşürücü doz kişiye göre değişiklik göstermektedir. Tedaviye ortalama 0,5 mg/kg/gün ile başlanmalı ve üç günde bir doz artırılarak, kalp hızının %20-25 oranında azaltılması hedeflenmelidir. Kalp tepe atımı 55/dakika, arter kan basıncı 90 mmHg'nın altına düşürülmemelidir.

Dozaj ve Kullanım

• **IV:** 0,01-0,1mg/kg/doz 15-20 dakikalık infüzyon, 6-8 saatte bir tekrarlanabilir, maksimum doz bebeklerde 1 mg/kg/gün ve çocuklarda 3 mg/kg/gün.

• **PO:** 0,5-5 mg/kg/gün, 3-4 doza bölerek, yavaş yavaş artırılarak verilmelidir.

Yan etkiler: Beta bloker kullanımıyla ortaya çıkabilecek tüm yan etkiler beklenebilir. Kardiyojenik şok, kalp yetmezliği, bradikardi, kalp ritim blokları, epilepsi ve astımda kontrendikedir. Bu tür ilaçların akut kanamalarda hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkilerinden dolayı kesilmesi gerekir.

En sık karşılaşılan yan etkiler; hipotansiyon, bradikardi, parestezi, trombositopenik purpura, depresyon, uykusuzluk, yorgunluk hissi, bulantı, kusma, karın ağrısı, dışkılama düzensizliği, agranülositoz, ateş, döküntü ve bronkospazmdir.

- **Nadolol (Corgard®):** Çocuk deneyimi henüz olmadığı için kullanılması önerilmez.
- İsosorbid dinitrat (Nitrogliserin): Dozu: 0,5-10 µg/kg/dk İV infüzyon. Çocuklarda hipotansiyon riskinden dolayı zorunlu kalınmadıkça kullanılması önerilmez.

4) Diğer ilaçlar

• Traneksamik asit (Transamin®)

Tablet 500 mg, PO; Ampul (%10): 250 mg İV

Traneksamik asit; antifibrinolitik etkili bir ajandır. Üst GİS kanaması olan hastalarda traneksamik asit kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda mortalite açısından yararı bulunduğu, ancak kanama, cerrahi ihtiyacı ve transfüzyon ihtiyacı bakımından bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu ilacın akut kanamalarda PPI ilaçlara bir üstünlüğünün olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte, kontrol altına alınamayan GİS kanamalarında özellikle altta pıhtılaşma bozukluğu olanlarda asıl etkili olan PPI tedavisine ek olarak kullanılabilir.

Endikasyonlar:

- Postoperatif kanamalar
- Peptik ülser kanamaları
- Karaciğer sirozu ve kanserlerinde görülen kanamalar,
- Akciğer kaynaklı hemoptizi kanamaları
- Herediter anjiyoödem
- Kalıtsal bir pıhtılaşma bozukluğu olan hemofili hastalarında gelişen kanamaları
- Gözün ön kamarasına olan kanamaları (hifema) durdurmak
- Fibrin eritici ilaçların etkilerini ortadan kaldırmak ve kanamaları durdurmak

Dozaj: Akut kanamalarda 10-30 mg/kg yükleme dozu sonrasında 5-10 mg/kg/saat idame, İV infüzyon.

PO; 25 mg/kg/gün, maksimum doz 1-1,5 g. Kronik böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır.

Yan etkiler ve kontrendikasyonlar

Son dönem böbrek yetmezliği, tromboz olguları, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), hemofilide gelişen kanamalara bağlı üriner obstrüksiyonlarda kontrendikedir.

En sık bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi ve hipotansiyon gözlenebilir.

Tablo 5. Gastrointestinal kanamalarda kullanılan ilaçlar

a. Gastrik asidi baskılayıcı tedavi	
• Ranitidin (H ₂ -reseptör antagonisti)	• Oral: 4–8 mg/kg/gün, PO, iki dozda (maksimum günlük doz: 300 mg) • Parenteral: 3–6 mg/kg/gün, İV, 6 saat arayla (maksimum günlük doz: 300 mg)
• Proton pompa inhibitörleri	
• Esomeprazol:	• ≥ 15 kg-40 kg çocuklar için; PO 20 mg/gün
• Pantoprazol:	• > 40 kg çocuklar için; PO 40 mg/gün, 1-2 mg/kg • İV infüzyon (sınırlı bilgi): 0,8-1,6 mg/kg/gün (maksimum doz: 80 mg)
b. Sitoprotektif amaçlı ilaçlar	
• Sukralfat:	• 40–80 mg/kg/gün PO (4 dozda)
c. Vazokonstrüktif ilaçlar	
• Okreotid:	Sürekli İV infüzyon (pediatrik veri sınırlıdır) • 1 µg/kg IV bolus (maksimum: 50 mg) • Bolusu takiben, 1–2 µg /kg/saat sürekli infüzyon • Kanama kontrol altına alınır alınmaz her 12 saatte bir %50 azaltılır, total dozun %25'ine ulaşıncaya kadar kesilebilir.
• Vazopressin:	Sürekli İV infüzyon (pediatrik veri sınırlıdır) • 2-5 mU/kg/dk (maksimum: 10 mU/kg/dk)

Kaynaklar

1. Çakır M, Özen H. Çocuklarda gastrointestinal kanamalara yaklaşım rehberi. Türk çocuk Gastroenteroloji, hepatoloji ve beslenme derneği yayınları, 2020; 1-20
2. Villa X. Approach to upper gastrointestinal bleeding in children. www.uptodate.com
3. Pai AK, Fox VL. Gastrointestinal Bleeding and Management. Pediatr Clin North Am. 2017 Jun;64(3):543-561.
4. Lirio RA. Management of Upper Gastrointestinal Bleeding in Children: Variceal and Nonvariceal. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016 Jan;26(1):63-73
5. Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, Gluud LL. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2014.
6. Goobie SM, Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Jun;32(3):343-352.

H. İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞINDA KULLANILAN İLAÇLAR

İnflamatuar bağırsak hastalığında (İBH), her geçen gün daha güçlü tedavi seçenekleri karşımıza çıkmaktadır. Çocuklardaki İBH tedavisinde antiinflamatuvar ajanlar (5-aminosalisilatlar, mesalamin, steroidler), immunomodulatuar ajanlar (thiopürinler, metotreksat) ve biyolojik ajanlar (TNF-alfa blokerleri, örneğin infliksimab ve adalimumab) yer almaktadır.

Antiinflamatuvar (5-aminosalisilatlar (5-ASA))

a. Sülfasalazin, salozopirin (Salozopyrin®) 500 mg (tablet ve geç salınımlı tablet):

Hafif ve orta şiddetli vakalarda indüksiyonda adjuvan olarak ve idamede kullanılır.

- Tablet, Enterik tablet ve yavaş salınımlı tablet 500 mg, oral, tok karnına

Etki Mekanizması: Özgün mekanizması bilinmemektedir, ancak inflamatuvar yanıtın lokal kimyasal mediyatörlerini, özellikle lökotrienleri etkilediği düşünülür. Ayrıca serbest radikal bağlayıcı ve TNF-alfa inhibisyonu yaptığı da öne sürülmektedir. Ancak sistemik değil, lokal olarak etki eder.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri: Etkisi 3-4 haftada başlar. Emilimi %15'in altındadır. Sülfasalazinin %99'u, sülfapiridinin %70'i albümine bağlanır. Kolonik mikrobiota tarafından metabolize edilir. Emildikten sonra asetilasyon, hidrosilasyon ve N-asetilasyona girer. 5-ASA'nın biyoyararlanımı %10-30 arasındadır. 5-ASA zirve düzeye yaklaşık 10 saatte ulaşır. İdrar ve dışkı ile atılır.

Dozaj:

- İndüksiyon: 40-70 mg/kg/gün (100 mg/kg/gün gerekebilir), 3-6 dozda verilir. Günlük maksimum doz 4000 mg'dır.
- İdame: 30-70 mg/kg/gün, 3-6 dozda verilir. Günlük maksimum doz 4000 mg'dır.

Yan etkiler

- >%10: Deri reaksiyonları (döküntü %13), gastrointestinal (bulantı %13, dispepsi %13, iştahsızlık, gastrik distres, kusma), genitouriner (geçici oligospermi), baş ağrısı (%9).
- %1-10: Deri (kaşıntı %4, ürtiker), gastrointestinal (karın ağrısı %8, stomatit %4), hemato/onkolojik (lökopeni %3, trombositopeni %1, hemolitik anemi), baş dönmesi, siyanoz, ateş
- <%1: Agranülositoz, alopesi, anafilaksi, anjiyoödem, aplastik anemi, artralji, ataksi, cauda equina sendromu, kolestatik hepatit, konjonktivit, ishal, halsizlik, depresyon, ekfoliyatif dermatit, eozinofil folat eksikliği, fulminan hepatit, Guillain Barre sendromu, psödomononükleozis, hemolitik üremik sendrom, hepatotoksisite, interstisyel nefrit, interstisyel pulmoner hastalık, miyokardit, nefrit, nötropeni, perikardit, purpura, vaskülit, impetigo, serum hastalığı, Steven-Johnson hastalığı

Kontrendikasyonlar: Sülfasalazine (metabolitleri, sülfonamidlere, salisilatlar veya formülasyondaki herhangi bir maddeye) hipersensitivite, intestinal ya da üriner obstrüksiyon, porfiri, ciddi renal hastalık (GFR<30 ml/dk/1,73 m²), ağır karaciğer hastalığı, 2 yaş altı, ilaçla ilişkili akut astım atağı, ürtiker, rinit tablosu.

Uyarılar ve önlemler: Kristalüri ve taş oluşumunu önlemek için bol sıvı alınması önerilir. Folik asit emilim ve metabolizmasını etkilediği için folik asit desteği önerilir.

Gebelikte kullanım: Fetal malformasyonda artış bildirilmemiştir. Gebelikte kullanıma bağlı nöral tüp defekti ve bebekte agranülositoz bildirilmiştir. İçeriğindeki sülfapiridin nedeniyle yenidoğan bebekte kernikterus riski potansiyel olarak artmıştır. Gebelikte tercih edilen bir preparat değildir. Folik asit emilim ve metabolizmasını etkilediğinden folik asit desteği önerilir.

Emzirme: Güvenilir kabul edilir. Ancak bazı bebeklerde kanlı ishal bildirilmiştir.

Özel gruplar: Yavaş asetilatörlü hastalarda sülfapirazin yan etki riski artmıştır.

Diğer Uyarılar: Renal ve karaciğer bozukluğunda doz ayarlaması belirtilmemekle beraber, dikkatli kullanılması önerilir. Gastrointestinal intolerans durumunda enterik kaplı formülasyonlar önerilir. Folik asit düzeyini düşürebilir. Metotreksat hepatotoksisitesini artırabilir. 5-aminosalisilik asit kan glikozid düzeyini düşürebilir. Aminosalisilik asit deriveleri varicella aşısının toksik etkilerini artırabilir. Reye sendromuna neden olabilir. Bu nedenle aşından en az 6 hafta sonrasına kadar salisilatlardan kaçınılmalıdır. Deri ve idrarda renk değişikliği yapabilir.

b. Mesalamine (Salofalk, Pentesa®)

- Oral formlar: Salofalk (250 mg tab, 500 mg tab, 1000 mg granu-stix saşe), Asacol (800 mg tab.), Pentasa (250 mg kapsül, 500 mg tab, 1000 mg tab ve granül)

• Rektal formlar: Salofalk lavman 4 g/60 ml, Asacol lavman 4 g/100 ml, köpük (Salofalk 1 gr), supozituar (Salofalk 250 mg, Asacol 500 mg, Pentasa 1 g)

Etki Mekanizması: Özgün mekanizması bilinmiyor, ancak inflamatuvar yanıtın lokal kimyasal mediyatörlerini, özellikle lökotrienleri etkilediği düşünülüyor. Ayrıca serbest radikal bağlayıcı ve TNF-alfa inhibisyonu yaptığı da öne sürülmekte. Ancak sistemik değil, lokal olarak etki ediyor.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri

- Emilim: Oral tabletin emilimi %20-28, kapsülün ise %20-43'tür. Rektal formun emilimi değişkendir (retansiyon zamanı, alta yatan gastrointestinal hastalık ve kolon PH'ına bağlı)
- Metabolizma: Hepatik ve gastrointestinal yol ile
- Yarılanma ömrü: Değişken, ortalama 25 saat (2-296 saat)
- Atılım: İdrar ve dışkı yolu ile

Dozaj ve Kullanım:

- Oral ve rektal yol ile kullanılır.
- 50-100 mg/kg/gün, maksimum 4800 mg/gün, 2 dozda, (geç salınımlı preparatlarda tek doz). Hafif vakalarda 30 mg/kg/gün gibi düşük dozlar etkili olabilir.

Yan etkiler:

- >%10: Merkezi sinir sistemi (baş ağrısı %3-14), gastrointestinal (geğirme %26, karın ağrısı %2-21, Kabızlık (%11), solunum (nazofarenjit %15)
- %1-10: Kardiyovasküler (hipertansiyom %1), merkezi sinir sistemi (sersemlik %9, halsizlik %3, ağrı %3, baş dönmesi %3, sinirlilik %2, parestezi %2), deri (döküntü %6, alopesi %3, akne vulgaris %1), endokrin ve metabolik (serum trigliserid düzeylerinde artış %3, kilo kaybı %2) gastrointestinal (ishal %8, ülseratif kolitte kötüleşme %6, gaz %6, karın ağrısı %1-5, dispepsi %4, bulantı %4, gastroenterit %2, tenezm %2, kanama %1, pankreatit %2, sklerozan kolanjit %2, kusma %2, karın distansiyonu %1, anorektal ağrı %1), genitoüriner (hematüri %3, sık idrar çıkma %2), hematoonkolojik (anemi %3, rektal hemoraji %3), hepatik (kolestatik hepatit %3, transaminazlarda artış %3, hepatik yetmezlik %2), infeksiyon (influenza %1-5, infeksiyon %2), nöromusküler (sırt ağrısı %6, artralji %3, artropati %2, ayak ağrısı %2), oftalmik (görme bozukluğu %2), kulak-burun-boğaz (çınlama %3), böbrek (kreatin klerensinde azalma %3), solunum (rinit %8, öksürük %5, dispne %3), çeşitli (intolerans %3, ateş %3)
- <%1: EKG'de anormal T dalgası, akut renal yetmezlik, agranülositoz, anafilaksi, albüminüri, amenore, iştahsızlık, kaygı bozukluğu, artrit, bulanık görme, göğüs ağrısı, titreme, kolesistit, bronşit, sarılık, konfüzyon, kronik renal yetmezlik, konjonktivit, depresyon, libidoda azalma, aşırı terleme, DRESS sendromu, ilaç ateşi, duodenal ülser, disfaji, dizüri, ekimoz, egzama, ödem, duygu durum bozuklukları, eozinofili, eozinofilik pnömoni, epididimit, eritema nodozum, özofagusta ülser, astım atağı, yüzde ödem, göz ağrısı, dışkı renginde değişme, fekal inkontinans, gastrit, gut, hipersensitivite pnömonisi, hipertoni, idiyopatik nefrotik sendrom, amilaz artışı, GGT artışı, BUN artışı, LDH'de artış, lipaz artışı, interstisyel nefrit, intrakraniyal hipertansiyon, kawasaki benzeri sendrom, ayak krampları, lökopeni, lupus benzeri tablo, lenfadenopati, migren, oral kandidiyazis, oral ülser, kulak ağrısı, miyokardit, boyun ağrısı, diyabet insipid, palpitasyon, pansitopeni, perikardit, periferik nöropati, kaşıntı, anal kaşıntı, pulmoner fibroz, romatoid artrit, trombositopeni, transverse miyelit, tremor, ürtiker, vazodilatasyon, deri kuruluğu, ağız kuruluğu

Kontrendikasyonlar: Mezalamin, aminosalisilatlar, salisilatlar ya da herhangi bir içeriğe aşırı duyarlılık, gastrik ya da duodenal ülser varlığı, idrar yolu obstrüksiyonu, renal parankimal hastalık (Pentasa), 2 yaş altında olmak.

Gebelikte kullanım: Kullanılmasında sakınca yoktur. Plasentayı geçer. Malformasyon sıklığında artış gözlenmemiştir. Erken doğum, düşük, düşük doğum ağırlığı bildirilmekle beraber bu durumlar altta yatan hastalığa bağlı da olabilir.

Emzirme: Çoğunlukla güvenilir kabul edilir. İshal bildirilmiştir.

Diğer Uyarılar: Bazı ilaçlar bazı ürünler fenilalanin içerebilir. Fenilketonüri hastalar için risk oluşabilir. Antiasitler/ H2 reseptör blokerleri/proton pompası inhibitörleri mesalamin töröpötik düzeyini düşürebildiğinden farklı zamanlarda alınması ve mümkünse antiasit/H2 reseptör blokeri/proton pompası blokerleri dozlarının düşük tutulması önerilir. 5-aminosalisilik asit kan glikozid düzeyini düşürebilir. Heparinin toksik/yan etkilerinin artırabilir (kanama, ekimoz). Nonsteroidal antinflamatuar ajanlar nefrotoksik etkiyi artırabilir. 5-aminosalisilik asit tiyopürinlerin myelosüpresif etkisini artırabilir. Aminosalisilik asit deriveleri varicella aşularının toksik etkilerini artırabilir. Reye sendromuna neden olabilir. Bu nedenle aşıdan en az 6 hafta sonrasına kadar salisilatlardan kaçınılmalıdır.

1) Prednizolon (Prednol, Deltakortil®)

- Prednizolon (PO): Deltakortil 5 mg, codelton 5 mg, neocorton 5 mg
- Metilprednizolon
 - PO: Prednol 16 ve 4 mg, precort 16 ve 4 mg
 - IV: Prednol -L 20 ve 40 mg, depomedrol 40 mg, Precort 20 ve 40 mg

Etki Mekanizması: Kapiller geçirgenliği azaltarak ve polimorfonükleer hücre göçünü baskılayarak inflamasyonu azaltır; lenfatik sistemin volüm ve aktivitesini azaltarak immün sistemi baskılar.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

i. Emilim: Hızlı ve iyidir. Etkisi 18-36 saat sürer.

ii. Metabolizma: %70-90 proteine bağlanır. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma süresi 2-4 saattir. Yarılanma ömrü karaciğer hastalığında kısılır, besinle alındığında uzar. İdrarla atılır.

Uygulanışı: Oral, intravenöz veya intramüsküler uygulanabilir. Ancak oral alım IV kadar etkindir. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle yemeklerden sonra veya yemek ya da sütle verilmesi önerilir.

Dozaj: 1-2 mg/kg/gün veya 60 mg/m² (maksimum 60 mg). Metilprednizolon dozu 4/5 oranında verilmelidir. (maksimum 48 mg).

Yan etkiler

- Kardiyovasküler: Kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, ödem, yüzde ödem, hipertansiyon
- Merkezi siniri sistemi: Baş ağrısı, uykusuzluk halsizlik, kas güçsüzlüğü, sinirlilik, psödotümör serebri, psikolojik bozukluk vertigo
- Dermatolojik: Aşırı terleme, yüzde eritem, deride atrofi, deri test reaksiyonlarında baskılanma, ürtiker
- Endokrin/metabolik: Cushing sendromu, diyabet, büyümede duraklama, hirsütizm, Hipotalamus-pituitar-adrenal aks baskılanması, hiperglisemi, hipokalemi, hipokalemik alkaloz, menstrüel bozukluk, negatif nitrojen dengesi, kilo alımı
- Gastrointestinal: Karında distansiyon, karbonhidrat intoleransı, dispepsi, iştah artışı, bulantı, pankreatit, peptik ülser, ülseratif özofajit
- Hematolojik/onkolojik: Peteşi, purpura
- Karaciğer: Karaciğer enzimlerinde artış (genellikle geri dönüşümlü)

- Nöromüsküler ve iskelet sistemi: Amiyotropi, artralji, kemiklerde aseptik nekroz, kemik kırıkları, tendon yırtılması, zayıflık
- Göz: Katarakt, ekzoftalmi, gözde iritasyon, göz kapağı ödemi, glokom
- Solunum: burun kanaması
- Çeşitli: Yara iyileşmesinde gecikme
- Kullanımı sırasında/olgu sunumu (<%1): Venöz tromboz

Kontrendike durumlar: Prednizolonun kendisi ya da herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu; canlı ya da atenüe virüs aşılı, sistemik fungal enfeksiyonlar, suçiçeği, kızamık, kontrol altında olmayan aktif enfeksiyonlar

Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- Adrenal baskılanma: Özellikle küçük çocuklarda ve uzun süre yüksek doz steroid alanlarda hiperkortisolizm veya HPA aks baskılanmasına neden olabilir. Bu nedenle steroidin azaltılıp kesilmesi yavaş ve dikkatli olmalıdır.
- Anafilaktoid reaksiyonlar: Enderdir
- İmmüsupresyon: Uzun süre steroid kullanımı sekonder enfeksiyon sıklığını artırabilir, latent enfeksiyonların aktivasyonuna neden olabilir, akut enfeksiyonları baskılayabilir, viral enfeksiyonları alevlendirebilir ya da uzatabilir, inaktive veya ölü aşılarla yanıtı sınırlayabilir. Suçiçeği ve kızamık temasından kaçınılmalıdır. Oküler herpes enfeksiyonlarında steroid kullanımından uzak durulmalıdır. Latent tüberküloz ya da tüberküloz reaktivitesi olanlar steroid alırken yakın izlenmelidir. Aktif tüberkülozda kullanımı sınırlandırılmalıdır (özellikle fulminan ya da disemine formlarında antitüberküloz tedavi ile verilmesi dışında). Açıklanamayan ishali olan vakalarda steroid kullanılacak ise Strongloides enfeksiyonu olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.
- Kaposi sarkomu (KS): Uzun süre steroid kullananlarda KS gelişebilir. Bu durumda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.
- Miyopati: Özellikle nöromüsküler ileti bozukluğu olan olgularda yüksek doz steroide bağlı akut miyopati rapor edilmiştir. Oküler ve/veya solunum kaslarını etkileyebilir. Kreatin kinaz ile izlenmelidir. İyileşme zaman alabilir.
- Psikiyatrik bozukluk: Steroidler depresyon, öfori, uykusuzluk, duygu durum değişiklikleri, kişilik değişiklikleri ve psikotik reaksiyonlar gibi psikiyatrik bozukluklara neden olabilir. Zeminde olan psikiyatrik tablo steroid ile alevlenebilir.

Hastalıkla ilişkili durumlar

- Kardiyovasküler hastalık: Kalp yetmezliği ve/veya hipertansiyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Sıvı retansiyonu, elektrolit bozuklukları ve hipertansiyona neden olabilir. Akut miyokard enfarktüsü sonrası dikkatli kullanılmalıdır; miyokard rüptürüne neden olabilir.
- Diyabet: Diyabeti olanlarda dikkatli kullanılmalıdır; glukoz yapım ve regülasyonunu değiştirerek hiperglisemiye neden olabilir.
- Gastrointestinal hastalık: Perforasyon riski nedeniyle divertikülit, yeni anastomoz, aktif/latent ülser, ülseratif kolit, apse ve piyogen enfeksiyonu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.
- İntrakraniyal hasar: Özellikle yüksek doz IV steroid alanlarda mortalite artmıştır. Bu vakaların yönetiminde yüksek doz steroid tedavisinden kaçınılmalıdır.
- Hepatik bozukluk: Özellikle siroz ve son dönem karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır, uzun süre kullanımı sıvı retansiyonuna neden olabilir.
- Myastenia gravis: Özellikle steroid ile ilk tedavisi sırasında bu hastalarda semptomlar alevlenebileceğinden dikkatle kullanılmalıdır.

- Oküler hastalık: Katarakt ve glokoma olanlarda dikkatli kullanılmalıdır; göz içi basınç artışı, açık açılı glokoma ve katarakt uzun süreli kullanımda gelişebilir. Korneal perforasyon riski nedeniyle oküler herpes enfeksiyonu öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Aktif oküler herpes durumunda kullanılmamalıdır. Optik nörit durumunda yeni atakları artırabileceğinden kullanımı önerilmez. Kronik kullananlarda periyodik göz muayenesi önerilir.
- Osteoporoz: Osteoporozu olan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır; yüksek doz ve/veya uzun süreli kullanım kemik kaybının artması ve fraktüre neden olabilir.
- Renal bozukluk: Sıvı retansiyonuna neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.
- Epileptik bozukluklar: Epileptik bozukluğu olanlarda dikkat edilmelidir; özellikle adrenal kriz durumunda epileptik nöbetler görülebilir.
- Tiroid hastalığı: Doz ayarlaması gerekebilir. Steroidlerin metabolik klerensi hipertiroidide artarken hipotiroidide azalır.

Gebelikte kullanım: Prednizolon plasentayı geçer, enzimler tarafından prednizona dönüştürülür. Fetüse ulaşan miktar maternal serum konsantrasyonundan 8-10 kat azdır. Bazı çalışmalarda ilk trimester kullanımı ile düşük doğum ağırlığı ve yarı damak/dudak arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili olup maternal kullanım dozu ve endikasyonunun da etkisi mevcuttur. Maternal kullanım nedeniyle yenidoğan bebekte hipoadrenalizm belirtileri görülebilir. Primer adrenal yetersizliği olan gebelerde prednizolon kullanılabilir, ancak gebeliğinde en az bir kez bu açıdan değerlendirilmelidir. Konjenital adrenal hiperplazisi olan gebelerde de prednizolon kullanılabilir. Romatizmal hastalıklar için gebelikte sistemik steroid kullanımı gerektiğinde mümkün olan en kısa süre ve dozda kullanılması önerilir, özellikle ilk trimesterde yüksek dozdan kaçınılmalıdır. Gebelikte mümkünse lokal tedaviler denenmeli, sistemik steroidin ilk trimesterde kullanımından kaçınılmalı, 2. ve 3. trimesterde mümkün olan etkin en düşük doz kullanılmalıdır. Gebelikte astım tedavisinde inhale steroidler önerilir. Sistemik steroidler akut ataklarda ve ağır persistan astım tedavisinde kullanılmalıdır.

Emzirme: Emziren bir annede görece bebek dozu (rölatif infant doz, RID) %4'tür. %10 altında değerler kabul edilebilir kategoridedir. Bu nedenle standart tedavi dozlarında kullanıldığında annelerin bebeklerini emzirmelerinde bir sakınca görülmemektedir. Ancak bebeğin izlemi de önerilir. Eğer bebeğin etkilendiğine dair kuşku ya da kaygılar var ise, potansiyel etkilenmeyi azaltmak için emzirmenin ilaç dozundan en az 4 saat sonra olması önerilmektedir. Diyetle ilişki: Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için yemekle ya da yemekten sonra alınması önerilir; bu arada vitamin B6, vitamin C, Vitamin D, folat, kalsiyum ve fosfor alımının artırılması gerekir.

İzlem: Kan basıncı, kan şekeri düzeyi, elektrolitler, kilo, intraoküler basınç ölçümü (6 haftadan uzun kullanımlarda), kemik mineral dansitesi, çocuklarda büyüme-gelişme, uzamış tedavilerde göğüs röntgeni ve adrenal aks baskılanması

Özel gruplarda tedavi

- Yaşlılar: Mümkün olan en kısa süre ve en düşük etkin dozda ve dikkatlice kullanım önerilir.
- Çocuklar: Büyümeyi etkileyebilir, bu nedenle büyümenin düzenli ve dikkatli izlemi önerilir.

Diğer uyarılar:

- Tedavinin kesilmesi: Belirli aralıklarla (5-7 günde bir) azaltılarak kesilmelidir.
- Stres: Stres altındaki kişilerde idame dozundan daha yüksek dozlar gerekebilir.

Steroid değişim tablosu

Glukokortikoid	Yaklaşık ekivalan doz	Rölatif antiinflamatuvar etki	Rölatif minarelokortikoid etki	Biyolojik yarı ömrü (saat)
Kısa etkili				
Kortizon	25	0,8	0,8	8-12
Hidrokortizon	20	1,0	1,0	8-12
Orta Etkili				
Metilprednizolon	4	5	0,5	18-36
Prednizolon	5	4	0,8	18-36
Prednizon	5	4	0,8	18-36
Uzun etkili				
Deksametazon	0,75	25	0,0	36-54

2) Azatiyoprin (İmuran, Azatioprine®)

- PO: Azathioprine 25 mg, 50 mg ve imuran 25 mg, 50 mg
- IV: İmuran 50 mg flakon

Etki Mekanizması: Merkaptopürinin imidazolil derivativesidir. Metabolitler çoğalan DNA'yla birleşir ve çoğalmayı baskılar. Ayrıca pürin sentez yolunu da bloke eder. Azatiyopürinin immunsuprese ve toksik etkilerinin önemli bir kısmı 6-tiyoguanin nükleotid metabolitleri aracılığıyla olur.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

- **Emilim:** Oral emilimi iyidir. Etkisi 30-90 gün içinde başlar.
- **Metabolizma:** %30 proteine bağlanır. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Glutasyon S transferaz ile 6-merkaptopürine metabolize olur. Daha sonra yine karaciğer ve Gİ traktusda ileri metabolizması olur (hipoksantin guaninfosforiboziltransferaz, ksantin oksidaz, tiyopürine metiltransferaz). Zirve plazma düzeyine 1-2 saat sonra ulaşır. İdrar yoluyla atılır.

Uygulanışı: Oral olarak uygulanır. Gastrointestinal yan etkiler nedeniyle yemeklerle ya da bölünmüş dozlarda verilmesi önerilir.

Dozaj: 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanarak ihtiyaca ve yan etki durumuna göre 2-2,5 mg/kg/gün'e (maksimum 200 mg/gün) kadar çıkılır. Eğer başlangıçtan itibaren azatiyopürin tedavinin bir parçası ise düşük doz prednizolon ile beraber 1-1,5 mg/kg/gün dozunda (maksimum 200 mg/gün) devam edilir. Kombinasyon tedavisi özellikle sirotik ve sarılığı belirgin hastalarda hepatotoksik olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Tedaviye başlamadan tiyopürin metiltransferaz aktivitesi ölçümü ilaç metabolizması ve toksisitesinin öngörülebilmesi açısından önerilir.

• Tiopürin Metiltransferaz (TPMT) enzim eksikliğinde doz ayarlanması

- **Heterozigot eksiklik (ortalama aktivite):** Hedef dozun %30-70 azaltılmışı ile başla ve toleransa göre titre et. Kararlı konsantrasyona ulaşınca kadar her doz ayarlamasından sonra 2-4 hafta bekle.
- **Homozigot eksiklik (aktivite yokluğu ya da düşük aktivite):** Alternatif ilaçlar düşün. Kullanılması gerekiyorsa günlük dozu 10 katı kadar düşük doza indir ya da haftada 3 gün ver. Miyelosüpresyon durumu ve klinik tanıya göre dozu titre et. Her doz ayarlamasından sonra kararlı düzeye ulaşabilmesi için 4-6 hafta bekle.
- **Allopürinol ile beraber kullanıldığında doz ayarlama:** Azatiyopürin dozunu alışılmış dozun 1/3 ya da 1/4'üne düşür. TPMT aktivitesi düşük ya da olmayanlarda daha fazla azaltma ve hatta tamamen kesme gerekebilir.

Yan etkiler

- Merkezi sinir sistemi: Halsizlik
- Gastrointestinal sistem: İshal, bulantı ve kusma
- Hematolojik/onkolojik: Lökopeni, neoplazi, trombositopeni
- Hepatik: hepatotoksisite, serum transaminaz, bilirubin ve alkalen fosfataz seviyelerinde artış
- İnfeksiyon: İnfeksiyon riskinde artış (bakteriyel, viral, fungal, paraziti, fırsatçı infeksiyonlar, latent infeksiyonun aktivasyonu)
- Nöromüsküler: Miyalji
- Çeşitli: Ateş
- Ender: Karın ağrısı, akut miyelositik lösemi, alopesi, anemi, artralji, kemik iliği baskılanması, kanama, venooklüzif hastalık, hepatosplenik T hücreli lenfoma, hepatotoksisite (idiyosenkrazik), aşırı duyarlılık reaksiyonu, hipotansiyon, interstisyel pnömonit (geri dönüşümlü), JC virüs infeksiyonu, makrositik anemi, malign lenfoma, malign deri neoplazmi, pankreatit, progresif multifokal lökoensefalopati, deri döküntüsü, yağlı dışkılama, Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz)

Kontrendike durumlar: Azatiyopürin ya da ilaç formülasyonunda herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılık; gebelik (özellikle romatoid artrit olanlarda), alkilleyici ajan kullanım öyküsü olanlarda (örn: siklofosamid, klorambusil, melfalan) azatiyopürin kullanımı malignite riskini artırabilir.

Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- Gastrointestinal toksisite: Gİ yan etki sıklığı yemeklerle beraber ya da bölünmüş dozlarda verilmesi ile azalır. Şiddetli bulantı ve kusma ile giden Gİ aşırı duyarlılık reaksiyonu tanımlanmıştır. İshal, döküntü, ateş, miyalji, hipotansiyon ve karaciğer enzim anormallikleri eşlik edebilir. Semptomlar genellikle tedavinin ilk haftalarında gelişir, tedavinin kesilmesi ile geriler. Yeniden tedavi verildiğinde tekrarlayabilir.
- Hematolojik toksisite: Dozla ilişkili hematolojik toksisite olabilir (lökopeni, trombositopeni, anemi); ağır ya da geç reaksiyon görülebilir. TPMT genotip ya da fenotip tayini azatiyopürin toksisitesi riski altındaki kişileri belirleyebilir. Orta derecede TPMT aktivitesi olan hastalarda standart dozlarda azatiyopürin kullanımında hematolojik toksisite riski artmıştır. TPMT aktivitesi düşük ya da olmayanlarda ise hayatı tehdit eden miyelosüpresyon riski mevcuttur. Bu nedenle hemogram ve trombosit sayısı ilk ay haftada bir, sonra 2 ay boyunca 2 haftada bir, daha sonraki izlemde aylık ya da klinik endikasyona göre takip önerilir. İzlemde ilacın dozunun azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir. Lökopeni töropatik etki ile körele değildir. Bu nedenle lökopeni görülünceye kadar dozun artırılması gerekmez.
- Hepatotoksisite: Hepatotoksisite (transaminaz, bilirubin, alkalen fosfataz) özellikle ilk 6 ay görülebilir ve ilacın kesilmesi ile geriler. Ender olarak venooklüzif hastalık gelişebilir. Bu durumda ilaç kesilmelidir.
- İnfeksiyonlar: Kronik immünsüpresyon ağır infeksiyon riskini artırır, bazen fatal infeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal, protozoal, fırsatçı) görülebilir. Latent infeksiyonların reaktivasyonu görülebilir.
- Malignite: Postransplant lenfoma, hepatosplenik T hücreli lenfoma ve deri kanseri riskleri artmıştır. Hepatosplenik T hücreli lenfoma özellikle beraberinde TNF alfa bloker (dalimumab, sertolizumab, etanersept, infliksimab, golimumab) alanlarda görülen ender bir lenfoma türüdür. Özellikle deri kanseri açısından güneşe/ultraviyole ışınlarına maruz kalımın kısıtlanması ve koruyucu kremlerin kullanımı önerilir.

• Progresif multifokal lökoensefalopati (PML): JC virüsüyle ilişkili infeksiyonlarda PML gelişir. Bazı olgularda fatal gidiş söz konusudur. Azatiyopürin kullanan ve yeni başlangıçlı nörolojik bulguları olan her hastada PML olasılığı düşünülmelidir. Bu durumda ilaç dozu azaltılmalı, hatta kesilmelidir.

Hastalıkla ilişkili durumlar

- Hepatik bozukluk: Hepatik bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır
- Renal bozukluk: Böbrek bozukluğu olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Doz azaltılması gerekebilir.
- TPMT eksikliği: Genetik TPMT eksikliği olan vakalar miyelosüpresyon riski altındadır. Orta derecede TPMT aktivitesi olan hastalarda standart dozlarda azatiyopürin kullanımında hematolojik toksisite riski artmıştır. TPMT aktivitesi düşük ya da olmayanlarda ise hayatı tehdit eden miyelosüpresyon riski mevcuttur. TPMT genotip ya da fenotip tayini azatiyopürin toksisitesi riski altındaki kişilerin belirlenmesinde yararlı olabilir. Anormal düşük lökositleri olanlarda doz azaltmaya yanıt yok ise TPMT bakılması önerilir.

Gebelikte kullanım

Azatiyopürin plasentayı geçer. Özellikle böbrek nakil alıcılarında konjenital anomaliler, immünsüpresyon, hematolojik toksisiteler (lenfopeni, pansitopeni), intrauterin büyüme geriliği ve preterm doğum olgu sunumları olarak rapor edilmiştir. Gebenin lökosit sayılarını uygun düzeylerde tutan idame doz ile fetal immünsüpresyon ve hematolojik toksisiteler azaltılabilir. Azatiyopürin ile fetal malformasyon bildirilmemiştir. Düşük dozda kullanıldığında (<2 mg/kg) azatiyopürin gebelikte kabul edilebilir bir ilaçtır.

Gebelik çağındaki kadınlara azatiyopürin kullandıkları sürece gebe kalmaktan kaçınmaları önerilir. Azatiyopürinin kadın/erkek partnerin kullanmasında bir sakınca yoktur.

Emzirme: Emziren bir annede görece bebek dozu (rölatif infant doz, RID) %4'tür. %10 altında değerler kabul edilebilir kategoridedir. Bu nedenle standart tedavi dozlarında kullanıldığında annelerin bebeklerini emzirmelerinde bir sakınca görülmemektedir. Ancak bebeğin izlemi de önerilir. Eğer bebeğin etkilendiğine dair kuşku ya da kaygılar var ise, potansiyel etkilenmeyi azaltmak için emzirmenin ilaç dozundan en az 4 saat sonra olması önerilmektedir.

Monitorizasyon: Tam kan sayımı ve periferik yayma (ilk ay haftada bir, sonra 2 ay boyunca ayda iki kez, sonra 3 ay boyunca aylık, dozaj ayarlamalarında daha sık), total bilirubin, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin klerensi, TPMT genotip ya da fenotip, infeksiyon semptomları açısından izlenmelidir. Kronik izlemede karaciğer fonksiyon testleri 3 ayda bir izlenmelidir. Malignite semptom ve bulguları açısından dikkatli olunmalıdır (splenomegali, hepatomegali, karın ağrısı, ısrarlı ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı).

Diyetle ilişki: Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için yemekle ya da yemekten sonra alınması önerilir; bu arada vitamin B6, vitamin C, Vitamin D, folat, kalsiyum ve fosfor alımının artırılması gerekir.

İzlem: Kan basıncı, kan şekeri düzeyi, elektrolitler, kilo, intraoküler basınç ölçümü (6 haftadan uzun kullanımlarda), kemik mineral dansitesi, çocuklarda büyüme-gelişme, uzamış tedavilerde göğüs röntgeni ve adrenal aks baskılanması.

3) İnfliksimab (Remicade, Remsima® 100 mg/İV infüzyon)

Terapötik sınıf: Antiromatizmal, hastalık modifiye edici, immunmodülatuar ajan; monokolak antikor; TNFs-alfa (tümör nekroz faktörü) bloke edici ajan.

Etki Mekanizması: Şimerik monoklonal antikordur. TNF-alfaya bağlanır ve böylece endojen TNF-alfa aktivitesini dolayısıyla proinflamatuvar sitokin indüksiyonu, lökosit migrasyonu, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu ve akut faz reaktanlarının indüksiyonunu baskılar.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri: Etkisi 1-2 hafta içinde başlar ve 8-48 hafta sürer. Eliminasyon yarı ömrü 7-12 gündür.

Uygulanışı: Parenteral (IV olarak uygulanır).

Dozaj: (Antihistaminik ve/veya steroidlerle premedikasyon önerilir)

- İndüksiyon: 0, 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg/doz
- İdame: Takiben 8 haftada bir 5 mg/kg/doz idame. Yeterli yanıt alınamazsa doz 10 mg/kg/doz'a çıkılabilir ya da sıklık 4 haftada bir olabilir.

Yan etkiler

- >%10: Merkezi sinir sistemi (baş ağrısı %18), gastrointestinal (karın ağrısı %26, bulantı %21), hemato/onkolojik (kansızlık %11), hepatik (transaminazlarda artış %17-51), immünolojik (antikor gelişimi %10-52, ANA titrelerinde artış %50), enfeksiyon (%38-74), solunum (üst solunum yolu enfeksiyonu %12, sinüzit %14, öksürük %12, farenjit %8-12), çeşitli (infüzyonla ilişkili reaksiyon %18)
- %1-10: Kardiyovasküler (ciltte kızarma %%9, hipertansiyon %7),merkezi sinir sistemi (halsizlik %9, ağrı %8), deri (döküntü %10, kaşıntı %7), gastrointestinal (dispepsi %10), genitoüriner (idrar yolu enfeksiyonu %8), hemato/onkolojik (Lökopeni %9, nötropeni %7), aşırı duyarlılık (aşırı duyarlılık %6, serum hastalığı %1), enfeksiyon (viral %8, bakteriyel %6, kandidiyazis %5), nöromüsküler (artralji %8, kemik kırığı %7), solunum (bronşit %10, pnömoni %2), diğer (ateş %7).
- <%1 (kullanıma sunum sonrası ve/veya olgu sunumları): Akut karaciğer yetersizliği, miyokard enfarkti, agranülositoz, anafilaktik şok, aspergillozis, otoimmün hepatit, blastomikoz, bradikardi, bronkospazm, büllöz dermatit, aritmi, selülit, serebrovasküler olay, kolestaz, kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati, kabızlık, kriptokokkozis, sitomegalovirüs enfeksiyonu, merkezi sinir sistemi demiyelinizan hastalığı, dermal ülser, aşırı terleme, sersemlik, eritema multiforme, Guillain-Barre sendromu, hemolitik anemi, hepatit, hepatotoksisite, hepatosplenik T hücreli lenfoma, herpes zoster, hodgkin lenfoma, histoplazmozis, immün trombositopeni, transaminazlarda artış, interstisyel pulmoner hastalık, intestinal obstrüksiyon, sarılık, larenks ödemi, lösemi, lupus benzeri tablo, malignite, malign melanom, multipl skleroz, Hodgkin dışı lenfoma, fırsatçı enfeksiyonlar, optik nörit, pansitopeni, perikardiyal efüzyon, pulmoner ödem, pulmoner fibrozis, tüberküloz reaktivasyonu, sarkoidoz, konvülsiyon, Steven-Johnson hastalığı, transvers miyelit, HBV reaktivasyonu, toksik epidermal nekroliz, transvers miyelit, vaskülit

Kontrendikasyonlar: İnfiliksımab, mürin proteinlerine, formülasyondaki herhangi bir ürüne karşı ağır aşırı duyarlılık öyküsü (anafilaksi, hipotansiyon, serum hastalığı), orta/ağır kalp yetmezliği olanlarda 5 mg/kg üzeri dozlar.

Uyarılar ve önlemler: Tedavi öncesi mümkünse aşılama tamamlanmalıdır. Tedavi sırasında canlı aşı yapılmamalıdır. İntrauterin maruziyet öyküsü olan bebekte BCG aşısı sonrası fatalite bildirilmiştir. Bu nedenle intrauterin maruziyet öyküsü olanlarda canlı aşı için doğumu takiben 6 aydan uzun süre beklenmelidir. Malignite riski çocuklarda erişkinlere göre az olmakla beraber artmıştır. Özellikle beraberinde immunomodülatuar ajan (tiyopürinler, metotreksat) alımı riski artırmaktadır. Tüberküloz reaktivasyonu olabileceğinden hastalar tedavi öncesi latent tbc açısından taranmalıdır.

Gebelikte kullanım: İnfliksımab plasentayı geçer. Gebeliğin ilerleyen haftalarında transplasental geçiş artar. Doğan bebeklerde granülosit uyarıcı faktör tedavisi gereksinimi olan agranülositoz vakaları bildirilmiştir. Genel anlamda gebelikte düşük/orta risk olarak kabul edilir. Gebelikte kullanımı gerekiyorsa devam edilebilir. Kiloya uygun dozlar verilerek hastalık aktivitesi ve serum düzeyleri takibi önerilir. İlaç dozu doğumda mümkün olan en düşük kan seviyelerde sağlanabilecek şekilde planlanmalıdır. Bu nedenle son dozun doğumdan 6-10 hafta önce verilmesi ve doğumdan 48 saat sonrası yeni dozun verilmesi önerilir.

Emzirme: Güvenilir kabul edilir. Anne sütünde genellikle saptanmaz ve gastrointestinal sistemde parçalandığından emilimi olası değildir.

Özel gruplar: Pediatrik grupta izlemde malignite gelişimi açısından dikkat edilmelidir. Tedavi öncesi mümkünse güncel aşilar tamamlanmalıdır. Tedavi sırasında canlı aşı yapılmamalıdır. İnfliksımaba intrauterin maruziyet olabileceğinden ve doğumdan sonra tüberküloz aşısı ile ölümler bildirildiğinden, doğum sonrası tüberküloz aşılması için 6 ay beklenmelidir.

Diğer Uyarılar: İzlemde Lupusa benzer klinik tablo ender olarak bildirilmiş olup semptom gelişirse ilacın kesilmesi önerilir. İnfüzyon sırası ve sonrası serebrovasküler olay ve miyokard enfarktüsü, hipo/hipertansiyon ve aritmi bildirilmiştir. İnfüzyonun ilk 2 saatinde geçici görme kaybı bildirilmiş olup ağır reaksiyon gelişirse tedavinin kesilmesi önerilir. Ağır hepatolojik reaksiyonlar (karaciğer yetmezliği, hepatit) ve karaciğer nakline giden olgular bildirilmiştir. Eğer sarılık ve/veya karaciğer enzimlerinde artış (> x5) durumunda ilacın kesilmesi önerilir. İzleme HBV reaktivasyonu görülebileceğinde bazal hepatit B serolojisi bakılmalı, izlemde gerekirse ilaç kesilmeli ve reaktivasyon antivirallerle tedavi edilmelidir. Tüberküloz reaktivasyonu, ağır bakteriyel, fungal, viral ve fırsatçı enfeksiyon riski arttığında yakın izlenmelidir. İnvaziv fungal enfeksiyon riski olanlarda ampirik antifungal tedavi önerilir. Demiyelinizan hastalıkları olanlarda dikkatli olunmalıdır. İzlemde demiyelinizan hastalık gelişimi bildirilmiş olup ağır santral sistemi bulguları olanlarda ilaç kesilmelidir. Epileptik hastalığı ya da öyküsü olanlar yakın takip edilmeli ve tedavi sürecinde epileptik nöbet gelişirse ilaç kesilmelidir.

4) Adalimumab (Humira®)

• Humira 20 mg/0,2 ml ve 40 mg/0,4 ml. Hazır enjektör, Humira Pen 40 mg/0,4 ml

Terapötik sınıf: Antiromatizmal, hastalık modifiye edici, immunmodülatuar ajan; Monoklonal antikor; TNFs-alfa (tümör nekroz faktörü) bloke edici ajan.

Etki Mekanizması: Rekombinant monoklonal antikordur. TNF-alfaya bağlanır ve böylece endojen TNF-alfa aktivitesini dolayısıyla proinflamatuvar sitokin indüksiyonu, lökosit migrasyonu, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu ve akut faz reaktanlarının indüksiyonunu baskılar.

Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri: Biyoyararlanımı %64'tür. Eliminasyon yarı ömrü 2 haftadır (10-20 gün).

Uygulanışı: Parenteral (subkütan olarak uygulanır).

Doz (antihistaminik ve/veya steroidlerle premedikasyon önerilir)

İndüksiyon:

- 17- 40 kg: 0. gün 80 mg, 2. ve 4. haftalarda 40 mg
- ≥40 kg: 0. gün 160 mg (ya da ilk gün 80 mg, ertesi gün 80 mg), 2. ve 4. hafta 80 mg

İdame:

- 17-40 kg: 15 günde bir 20 mg
- ≥40 kg: 15 günde bir 40 mg

Yan etkiler

- >%10: Merkezi sinir sistemi (Baş ağrısı %12), dermatolojik (deri döküntü %6-12), hemato/onkolojik (ANA pozitifliği %12), immünolojik (antikor gelişimi %3-26), İnfeksiyon (%45), solunum (üst solunum yolu enfeksiyonu %17, sinüzit %11, öksürük %12, farenjit %8-12), lokal (enjeksiyon bölgesinde reaksiyon %5-20), nöromüsküler, iskelet sistemi (kreatin kinaz artışı %15)
- %1-10: Kardiyovasküler (hipertansiyon %5, atrial fibrilasyon <%5, aritmi %5, göğüs ağrısı %5, koroner arter hatallığı %5, derin ven trombozu <%5, miyokard enfarktüsü <%5, palpitasyon <%5, perikardit <%5, senkop <%5, subdural hematoma <%5, periferik ödem <%5), merkezi sinir sistemi (konfüzyon <%5, kas güçsüzlüğü <%5, parestezi <%5, gövdede ağrı <%5), deri (selülit, erizipel), endokrin/metabolik (hiperlipidemi %5, hiperkolesterolemi %6, dehidratasyon <%5, ketozis <%5, menstrüel bozukluk <%5, paratiroid hastalığı <%5), gastrointestinal (bulantı %9, karın ağrısı %7, kolesistit <%5, kolelitiazis <%5, özofajit <%5, gastrointestinal kanama <%5, kusma <%5, divertikülit <%5), genitoüriner (idrar yolu enfeksiyonu <%8, hematüri %5, sistit <%5, pelvik ağrı <%5), hemato/onkolojik (adenom <%5, agranülositoz <%5, paraproteinemi <%5, polisitemi <%5, karsinoma, lenfoma, melanoma), hepatik (alkalen fosfatazda artış %5, hepatik nekroz <%5) aşırı duyarlılık (aşırı duyarlılık %5-6), enfeksiyon (ağır enfeksiyon %4, HSV, <%4, HZV z%4, sepsis), nöromüsküler/iskelet sistemi (sırt ağrısı %6, artrit <%5, artralji <%5, kemik hastalığı <%5, kemik kırığı <%5, ekstremitte ağrısı <%5, kas krampları <%5, kas güçsüzlüğü <%5, osteonekroz <%5, sinovit <%5, tendon hatallığı <%5, tremor <%5, plak psoriasis %3, oftalmik (katarakt <%5), renal (nefrolitiazis <%5, pyelonefrit), solunum (grip benzeri tablo %78, astım <%5, dispne <%5, bronkospazm <%5, plevral efüzyon <%5, solunum depresyonu <%5, pnömoni <%5, tüberküloz reaktivasyonu), diğer (doku iyileşmesinde anormallik <%5, postoperatif komplikasyonlarda artış (enfeksiyon gibi)).
- <%1 (kullanıma sunum sonrası ve/veya olgu sunumları): Perianal/ekstremitelerde apse, alopesi, anal fissür, anafilaksi, anemi, anjiyoödem, aplastik anemi, apandisit, zayıflama, bazal hücreli karsinom, kalp yetmezliği, serebrovasküler olay, klonus, dermal ülser, ishal, diplopi, eozinofili, eritema multiforme, ateş, ilaç erüpsiyonu, nekrotizan fasit, Guillain-Barre sendromu, hepatik yetmezlik, hepatit B reaktivasyonu, hepatosplenik T hücreli lenfoma, histoplazmoz, hiperrefleksi, interstisyel pulmoner hastalık, intestinal perforasyon, lösemi, karaciğer metastazları, lupusa benzer tablo, lenfadenopati, multipl skleroz, miyozit, nokturi, optik nörit, pankreatit, psoriasis, pulmoner emboli, sarkoidoz, septik şok, Steven-Johnson sendromu, streptokokkal farenjit, supraventriküler taşikardi, gözlerde şişme, testis neoplazmi, ürtiker, vaskülit.

Kontrendikasyonlar: Adalimumab ya da formülasyondaki herhangi bir ürüne karşı ağır aşırı duyarlılık öyküsü (anafilaksi, hipotansiyon, serum hastalığı), orta/ağır kalp yetmezliği, ağır enfeksiyon durumu (sepsis, tüberküloz, oportunistik enfeksiyon).

Uyarılar ve önlemler: Enjeksiyon sırasında aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceğinden gerekli tıbbi ilaçlar hazır olmalıdır. Bazal ANA titreleri, düzenli izlemi, semptom gelişirse ilacın kesilmesi önerilir. Yeni başlangıçlı ya da var olan demiyelinizan hastalığın alevlenmesi görülebilir. Bu durumlarda tedavi kesilmelidir. Tedavi öncesi demiyelinizan hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Pansitopeni ve aplastik anemi açısından izlemi, semptom ve bulguları olanlarda ilacın kesilmesi önerilir. Hematolojik anormallikleri olan hastalara dikkatle kullanılmalıdır. Özellikle beraberinde başka immün baskılayıcı ajan kullananlarda HBV reaktivasyonu olabileceğinden bazal hepatit markerları bakılmalıdır. Reaktivasyon olursa ilaç kesilmeli ve HBV enfeksiyonu antiviraller ile tedavi edilmelidir.

Tedaviye yeniden başlanıldığında hasta HBV reaktivasyonu açısından yakın izlenmelidir. Bakteriyel, viral, parazitik enfeksiyonlar, ağır enfeksiyon, sepsis, tüberküloz reaktivasyonu riski artmıştır. Latent tüberküloz açısından bazal taramaları yapılmalıdır. İnvaziv fungal enfeksiyon riski olanlarda ampirik profilaktik antifungal başlanmalıdır. Aktif enfeksiyonu olanlara adalimumab verilmemelidir. Malignite riski çocuklarda erişkinlere göre az olmakla beraber artmıştır. Özellikle beraberinde immunomodülatuar ajan (tiyopürinler, metotreksat) alımı riski artırmaktadır

Gebelikte kullanım: Adalimumab plasentayı geçer. Gebeliğin ilerleyen haftalarında transplasental geçiş artar. Genel anlamda gebelikte düşük/orta risk olarak kabul edilir. Gebelikte kullanımı gerekiyorsa devam edilebilir. Kiloya uygun dozlar verilerek hastalık aktivitesi ve serum düzeyleri takibi önerilir. İlaç dozu doğumda mümkün olan en düşük kan seviyeleri sağlanabilecek şekilde planlanmalıdır. Bu nedenle son dozun doğumdan 6-10 hafta önce verilmesi ve doğumdan 48 saat sonrası yeni dozun verilmesi önerilir. Doğum sonrası bebek 1-3 ay immünsüprese kabul edilir. Bu nedenle canlı aşular ilk 6 ay yapılmamalıdır.

Emzirme: Güvenilir kabul edilir. Anne sütünde genellikle saptanmaz ve gastrointestinal sistemde parçalandığından emilimi olası değildir.

Özel gruplar: Pediatrik grupta İzlemede malignite gelişimi açısından dikkat edilmelidir. Tedavi öncesi mümkünse güncel aşular tamamlanmalıdır. Tedavi sırasında canlı aşı yapılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Medical therapies for Crohn disease in children and adolescents – www.UpToDate.com
2. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018;67:257-91.
3. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018;67:292-310.

I. NON-ALKOLİK KARACİĞER YAĞLANMASINDA ETKİLİ İLAÇLAR

Non-alkolik karaciğer yağlanması veya alkol dışı yağlı karaciğer hastalığında (ADYKH) kilo vermek etkinliği ortaya konan tek tedavi şeklidir. Ana yaklaşım diyet değişikliği başta olmak üzere yaşam tarzının düzenlenmesidir. Herhangi bir diyetin diğerine üstünlüğü yoktur. Şekerle tatlandırılmış içeceklerden kaçınmak faydalıdır. Fiziksel aktivite de ADYKH yönetiminin olmazsa olmazıdır. Televizyon izleme (bilgisayar, tablet, vs. kullanımı) süresinin 2 saat ile sınırlandırılması önerilmelidir. Bariyatrik cerrahi ağır obez ergenlerde uygun olabilir, ancak çocuklarda ADYKH'de etkin olduğuna dair kanıtlar sınırlıdır.

Ergen ve erişkinlerde kilo kontrolünde liraglutid ve orlistat onay almıştır, ancak ADYKH'li gençlerin tedavisinde yapılmış çalışma yoktur.

Farmakoterapi

ADYKH'da rutin tedavide önerilen bir ilaç yoktur. Çocuklarda Vitamin E, metformin ve sisteamin çalışılmıştır. Ancak hiçbirinin yaşam tarzı değişikliğine üstünlüğü saptanmamıştır.

Vitamin E:

- PO: Evicap 100 IU yumuşak kapsül, Evicap 200 IU yumuşak kapsül, Evicap fort 400 IU, Eforol 100 mg çiğneme tableti, Ephynal 100 mg draje
- İV: Evigen ampul 300 IU/2 ml, Evin ampul 300 IU/2 ml

Sınırlı sayıda çalışmada Vitamin E tedavisinin ADYKH'de serolojik ve histolojik göstergelerde yararlı etkileri gösterilmiştir. Ancak uzun süreli sonuçlara ilişkin veri yoktur, uzun süre güvenli kullanım açısından erişkin çalışmalarında şüpheler mevcuttur. Karaciğer biyopsisi yapılmamış ya da sadece steatozu olup inflamasyonu olmayan ya da minimal olanlarda tedavi önerilmez. Biyopside kanıtlanmış steatohepatiti olan (fibrozis olsun ya da olmasın), yaşam tarzı değişikliklerine yanıt vermeyenlerde aile ve hasta ile tartışarak olgu bazlı Vit E tedavisi denenebilir. Ancak yaşam tarzı değişikliklerinden ödün verilmemelidir.

- **Mekanizma:** Yağda eriyen antioksidan özellikleri olan vitamindir. Vitamin A ve C'nin oksidasyonunu önler. Hücre zarlarını oksidasyon ve yıkıma karşı korur. Eritrositlerin hemolizini önler. Biyoaktif formu alfa-tokoferoldür.

- **Emilim:** Yağ emilimine bağlıdır. Bunun için lingual, gastrik, pankreatik lipaza, safra tuzları ve miçel formasyonu ve ileal mukozal emilimine gereksinim vardır. (Suda eriyen formlar hariç)

- **Metabolizma:** Karaciğerde glukuronidlerle konjuge olur. Dışkı ile atılır.

- **Doz:** 18 yaş altı çocuklarda önerilen doz 800 IU/gündür (2 dozda). Her 3 ayda bir klinik ve transaminaz değerlendirmeleri yapılmalıdır. Eğer yanıt var ise (ALT düzeyinde en az %50 düşme) tedaviye devam edilir. 2 yılın sonunda biyopsi tekrarı düşünülebilir. Güvenilirliği kanıtlanmadığında 2 yıldan uzun süre Vitamin E tedavisi önerilmez. Yaşlara göre önerilen dozlar aşağıda verilmiştir:

- **Monitorizasyon:** Plazma tokoferol konsantrasyonu (5-20 mcg/ml) ve Vit E/serum lipid oranına (infant > 0,6 mg/g; çocuk, ergen > 0,8 mg/g) bakılarak izlenebilir.

- **Yan etki:** Akut toksisite tanımlanmamıştır. Kronik 400 IU üzeri uzun dönem kullanım mortalite ve prostat kanser riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Vit K eksikliğine neden olabilir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde 200 IU/gün dozlarında kullanım nekrotizan enterokolit ile ilişkili bulunmuştur. Yaşa uygun üst sınırların üzerinde kullanım hemorajiye yol açabilir. Üst sınırlar aşağıda belirtilmiştir:

- 1-3 yaş: 444 IU (200 mg)
- 4-8 yaş: 666 IU (300 mg)
- 9-13 yaş: 1332 IU (600 mg)
- 14-18 yaş: 1776 IU (800 mg)

- **Kontrendikasyon:** Vit E ya da formülasyondaki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılık

- **Gebelik:** Vit E plasentayı geçer. Kandaki konsantrasyon gebelikle beraber artmakla beraber, plasental geçiş sabittir.

Aşağıda bazı çalışmalarda etkili olduğu öne sürülen ilaçlar gösterilmiştir. Ancak kanıt düzeyi düşük olması nedeniyle bu ilaçların kullanımı önerilmez.

- **Metformin:** Karaciğer yağlanması tedavisinde plasebodan daha etkin bulunmamıştır. Ancak metabolik sendrom gelişmiş ise endokrinoloji konsültasyonu ile kullanılabilir.

- **Sisteamin bitartrat:** Çalışmalarda oksidatif stresi azaltarak etkinliği araştırılmış, ancak kalıcı bir etkinliği gösterilememiştir.

- **Diğer:** Ursodeoksikolik asit, probiyotikler ve omega-3 yağ asitleri etkin bulunmamıştır.

Kaynaklar

1. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64:319.
2. Nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. www.uptodate.com.

J. KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIKLARINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Ursodeoksikolik asit (Ursofalk, Ursactive, Ursomed®)

- Ursofalk Susp ve Ursomed susp 250 mg/5 ml;
- Ursofalk Kapsül 250 mg; Ursactive ve Ursomed kapsül 250 mg ve 500 mg

Endikasyonlar: Total parenteral beslenme (TPN) ilişkili kolestaz, Kasai operasyonu sonrası, kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı, kolestaza bağlı kaşıntı, biliyer siroz, safra taşı tedavisi, safra taşı gelişiminin önlenmesi (bariyatrik cerrahi sonrası)

1. Mekanizma: Karaciğerden kolesterol sekresyonunu azaltarak safra içeriğindeki kolesterol miktarını azaltır. Bağırsaklardan kolesterol emilimini azaltır. Primer biliyer sirozdaki mekanizması aydınlatılmış değildir. Hidrofobik ve toksik safra asitlerini uzaklaştırarak hepatoprotektif etkisi olduğu düşünülür. Serum bilirubin seviyesini düşürme etkisi biliyer transportu kolaylaştırma yoluyla olabilir. Hepatositlerde klas 1 antijenlerin ekspresyonunu azaltarak immunomodülatuar etkisi olduğu düşünülmektedir.

2. Farmakodinamik özellikler: Bağırsaklardan %90 oranında emilir. Hepatik konjugasyon ve biliyer sekresyon sonrası enterohepatik dolaşıma geçer. Kronik kullanımda majör biliyer ve serum safra asidi olur. %1'den azı idrarla atılır.

3. Doz

- Biliyer atrezi, Kasai sonrası: 10-20 mg/kg/gün, tek doz
- TPN ilişkili kolestaz: 30 mg/kg/gün, 2-3 dozda
- Kolestaza sekonder kaşıntı: 15-30 mg/kg/gün, 2-3 dozda
- Kistik fibrozis ilişkili karaciğer hastalığı: 10-30 mg/kg/gün, 2 dozda
- Safra taşı: 8-10 mg/kg/gün, 2-3 dozda

Böbrek ve karaciğer hastalıklarında doz ayarlaması gerekmez.

Oral olarak verilir. Alüminyum bazlı antiasitler ursodeoksikolik asitten 2 saat sonra verilmelidir. Ursodeoksikolik asidin safra asit bağlayıcı ilaçlardan (kolestiramin) en az 5 saat sonra verilmesi önerilir. Östrojen ve fibrik asit deriveleri terapötik etkisini azaltabilir. Nifedipin emilimi azaltabilir.

4. Yan etkiler

- Merkezi sinir istemi: Baş ağrısı, baş dönmesi
- Deri: Alopesi, döküntü
- Endokrin, metabolik: Hiperglisemi
- Gastrointestinal: Kabızlık, ishal, dispepsi, bulantı, ülser, kusma
- Genitoüriner: İdrar yolu enfeksiyonu
- Hematolojik/onkolojik: Lökopeni, trombositopeni
- Hepatik: Kolesistit

- İnfeksiyon: Viral infeksiyon
- Nöromüsküler, iskelet sistemi: Artrit, sırt ağrısı, kas ağrısı, müsküloskeletal ağrı, miyalji
- Böbrek: Serum kreatinin düzeyinde artma
- Solunum: Bronşit, öksürük, grip benzeri semptomlar, farenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu
- Ender: Karın ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, anjiyoödem, iştahsızlık, biliyer kolik, özofajit, ateş, hepatobiliyer hastalık, sarılık, larengeal ödem, yorgunluk, ağızda metalik tat, kaşıntı, ürtiker

5. Kontrendike durumlar: Preparat ya da içindeki bir maddeye aşırı duyarlılık; kalsifiye kolesterol taşları, safra pigment taşları, radyoopak taşlar; tedaviye dirençli akut kolesistit, kolanjit, biliyer obstrüksiyon, safra taşı pankreatiti, biliyo-gastrointestinal fistül.

6. Uyarılar

- Hepatik etkiler: Özellikle kronik karaciğer hatalığı olanlarda dikkatli kullanmak gerekir. Karaciğer testlerinin ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 6 ayda bir ya da klinik gereksinime göre izlemi, karaciğer fonksiyon testlerinde ciddi artış durumunda ilacın kesilmesi önerilir.
- Safra taşının rezolüsyonu aylar alabilir. Hastaların %30-50'sinde ilk 5 yıl içinde safra taşı tekrarlar.
- Safra kesesinin görülmemesi: Bu durumda tedavi kesilir.

7. Gebelikte kullanım: Hayvan çalışmalarında yan etki gözlenmemiştir. Gebelik kolestazında ilk tedavi seçeneğidir.

8. Emzirme: Ursodeoksikolik asidin anne sütüne geçip geçmediği bilinmiyor. Bu nedenle emziren annelerde kullanım sırasında yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

9. Monitorizasyon

- Karaciğer hastalığı: Karaciğer testlerinin ilk 3 ay ayda bir, daha sonra 6 ayda bir ya da klinik gereksinime göre izlemi
- Safra kesesi taşı: ALT, AST, sonogram

Kolik asit

- Cholbam® 50 ve 250 mg kapsül, Orphacol® 50 ve 250 mg kapsül
Primer safra asitidir.

1. Mekanizma: Safra akımını artırır. Safra asidi sentezi üzerine fizyolojik inhibisyon yaparak safra asit hemostazının idamesini sağlar.

2. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

Emilim: Gastrointestinal sistemden pasif difüzyon ile emilir. Ailevi hipertrigliseridemisi olan olgularda Emilim yetersiz olabilir.

Metabolizma: Karaciğerde safra asitleri ile konjuge edilir ve safraya atılır. İleumdan yeniden emilir ve enterohepatik resirkülasyona girer. Dışkı yolu ile atılır.

3. Kullanımı: Tek enzim defektinden kaynaklanan safra asit sentez bozukluklarının tedavisi, Zellweger spektrum bozukluklarını da kapsayan peroksizomal hastalıklarda yardımcı tedavi; steatore ve yağda eriyen vitamin emiliminin azalmasına bağlı komplikasyonlara neden olan karaciğer hastalıklarında kullanılır.

4. Uygulanışı: Oral olarak yemeklerle beraber verilir. Safra asit bağlayıcı reçine ya da alüminyum içeren antiasitlerden 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra verilmelidir. Kapsüllerin parçalanmaması veya çiğnenmemesi gerekir.

Ancak kapsülü yutamayan bebek/çocuklarda kapsül 15-30 ml mama, süt ya da patates ya da elma püresi gibi ezilmiş besinlerle 30 saniye kadar karıştırıldıktan sonra bekletilmeden verilmesi gerekmektedir.

Doz: > 3 haftalıktan itibaren bebek, çocuk, adölesan ve erişkinlerde kullanılır. Böbrek ve karaciğer hastalıklarında doz ayarlaması gerekmez. Ancak tedavi sırasında biliyer obstrüksiyon gelişirse, karaciğer fonksiyonları veya kolestaza ilişkin parametrelerde ısrarlı ya da ilerleyici fonksiyon bozukluğu gelişirse ilaç durdurulur. Hepatik fonksiyonlar izlenir ve bazal değerlere ulaştığında daha düşük dozda başlanır. 10-15 mg/kg/gün, iki dozda verilir. Terapötik etki 3 ayı alabilir. İlk 3 ayda düzelmezse kesilir.

5. Yan etkiler

- >%10: Gastrointestinal: Kolestaz (\leq %14, alevlenme); Hepatik: serum bilirubin düzeylerinde artış (\leq %14), serum transaminaz düzeylerinde artış (\leq %14),
- %1-10: Merkezi sinir sistemi: Halsizlik (%1), periferik nöropati (%1); dermatolojik: deri lezyonları (%1); Gastrointestinal: İshal (%1-2), karın ağrısı (%1), intestinal polipler (%1), bulantı (%1), reflü özofajit (%1); Genitouriner: idrar yolu enfeksiyonu (%1); Hepatik: hepatik hastalık (%6, alevlenme), sarılık (%1)
- <%1: Kullanımda iken ve/veya olgu bildirimleri: Kolelitiyazis (3-beta (β)-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği olanlar)

6. Kontrendike durumlar: Bildirilen bir kontrendikasyon yok.

7. Uyarılar/önlemler

Hastalıkla ilişkili durumlar

• **Karaciğer sorunları:** ilk 3 ay karaciğer fonksiyonlarını aylık takip edilir (AST, ALT, GGT, bilirubin, INR). İlk 3 ayda karaciğer fonksiyonlarında düzelleme olmazsa, tam biliyer obstrüksiyon gelişirse, hepatik fonksiyon ve kolestazda bozulmayı gösteren ısrarlı klinik ve laboratuvar bulgular varsa ilacı kesilir. Hepatik fonksiyonlar izlenir ve bazal değerlere ulaştığında daha düşük dozda başlanır. GGT ve ALT'de beraber yükselme kolik asit aşırı dozu ile ilişkili olabilir.

Diğer uyarılar

• Deneyimli hekim: Tedavi mutlaka deneyimli bir hepatolojist ya da pediatrik gastroenteroloji uzmanı denetiminde başlatılmalı ve izlenmelidir.

8. İlaçlarla etkileşim

- Alüminyum hidroksit: Emilimini azaltabilir, bu nedenle alüminyum içeren antiasitlerden 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra verilmelidir.
- Safra asit bağlayıcılar: Emilimini azaltabilir, safra asit bağlayıcı reçine içeren ilaçlarda 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra verilmelidir.
- BSEP/ABCB11 inhibitörleri: Kolik asidin atılımını azaltabilir. Bu nedenle kombine tedavilerden kaçınılmalıdır.
- Sevelamer: fosfat bağlayıcı ilaçtır, ancak kolik asit Emilimini azaltabilir. Bu nedenle kolik asit sevelamer gibi ilaçlardan 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra verilmelidir.
- Sükralfat: Kolik asit Emilimini azaltabilir, tedavi modifikasyonu önerilir.

9. Gebelikte kullanım: Bilgiler sınırlıdır. Karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

10. Emzirme: Anne sütünde endojen kolik asit mevcuttur. Kolik asitin anne sütündeki endojen kolik asit konsantrasyonunu ya da üretimini engellediği bilinmemektedir.

Emzirme sırasında kullanımı anneye yararları ve bebek üzerine etkileri tartılarak karar verilmelidir.

11. İzlem: ilk 3 ay aylık, sonra 9 ay boyunca 3 ayda bir, izleyen 3 yıl boyunca 6 ayda bir ve daha sonra yıllık olarak AST, ALT, GGT, ALP, bilirubin ve INR değerleri izlenmelidir. Hızlı büyüme, eşlik eden hastalık ve gebelik durumlarında izlemin daha sık yapılması önerilir.

Kolestiramin

• **Ticari:** Kolestran® poşet 9 gr (30 poşet)

Antilipidemik ve safra asit bağlayıcı ilaçtır. Topikal formu bez dermatitinde kullanılabilir.

Dislipidemide sınırlı veri mevcuttur.

1. Mekanizma: İnce bağırsaklarda safra asitleri ile emilmeyen kompleksler oluşturur. Safra asitlerinin enterohepatik geri alınımını inhibe eder ve böylece LDL bağlı safra asitlerinin fekal atılımını artırır.

2. Doz

• Kilo bazlı uygulama; 240 mg/kg/gün, 3 bölünmüş dozda, maksimum 8 g/gün

• Kolestaza sekonder kaşıntı: Sınırlı veri mevcut.

- Çocuk, <10 yaş: 240 mg/kg/gün, 2-3 dozda, ilk doz kahvaltıdan 30 dk önce, 2. doz kahvaltıdan 30 dk sonra ve son doz akşam yemeğinde ile beraber. Maksimum doz 4 gr/gün olarak belirlenmiş olmakla beraber, bazı vakalarda daha yüksek dozlar gerekebilmektedir. Ancak yüksek dozlar yağlı dışkılamaya neden olabilmektedir.

- Çocuk > 10 yaş: 240 mg/kg/gün, maksimum 8 g/gün. Başlangıç dozu 4 gr/gün olup, 16 gr/güne kadar çıkılabileceğini önerenler de vardır. Ancak yüksek dozlar yağlı dışkılamada artışa neden olabilir.

• İntestinal yetmezliğe sekonder ishal, kısa bağırsak sendromu: Sınırlı veri mevcut. 240 mg/kg/gün, maksimum 8 g/gün, 3 dozda önerilmektedir.

• Safra asit malabsorbsiyonuna bağlı ishal: 4 g ile başlanır. Maksimum 36 g/gün (erişkin), 1-4 dozda

Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde ayarlama önerilmemekle beraber renal sorunları olanlarda hiperkloremik asidoz açısından dikkatli olunmalıdır.

Diğer vitamin ve ilaçlar kolestiraminden 1 saat önce ya da 4-6 saat sonra verilmelidir.

3. Farmakokinetik/farmakodinamik: Zirve etkiye 21. günde ulaşır. Emilmez ve dışkı ile atılır.

4. Yan etkiler

• Kardiyovasküler: Ödem, senkop

• Merkezi sinir sistemi: Kaygı, baş dönmesi, halsizlik, baş ağrısı, nöralji, parestezi, vertigo

• Dermatolojik: Perianal irritasyon, döküntü, ürtiker, deri irritasyonu

• Endokrin/metabolik: Hiperkloremik metabolik asidoz, libidoda artış, kilo alımı ya da kaybı

• Gastrointestinal: Karın ağrısı, iştahsızlık, biliyer kolik, kabızlık, dental kanama, diş çürüğü, dişlerde renk değişikliği, ishal, divertikülit, duodenal ülser, disfaji, aşırı gaz, safra kesesi kalsifikasyonu, gastrointestinal kanama, hıçkırık, hemoroidal kanama, melena, rektal ağrı, steatore, kusma, gastrointestinal obstrüksiyon

• Genitoüriner: Dizüri, hematüri

• Hematolojik/onkolojik: Adenopati, anemi, morarma, kanama, hipoprotrombinemi, rektal kanama, uzamış protrombin zamanı

• Karaciğer: Anormal karaciğer fonksiyon testleri

• Nöromüsküler: Artralji, artrit, sırt ağrısı, miyalji, osteoporoz

• Oftalmik: Noktöernal ambliyopi, üveit

• Kulak: Çınlama

- Solunum sistemi: Astım, dispne, hışıltı

5. Kontrendikasyon: Kolestiramin ya da içeriğindeki herhangi bir bileşiğe aşırı duyarlılık reaksiyonu olması

6. Gebelikte kullanım: Gebelikte fetal gelişim için kan lipid konsantrasyonları artar. Artış fazla olduğunda diyetsel yaklaşımlar ve gereğinde kolestiramin tedavisi uygun olur. Kolestiramin sistemik olarak emilmez. Ancak vitamin eğilimini engelleyebilir, bu nedenle gebelikte düzenli vitamin desteği gerektirir. Hayvan çalışmalarında fetüse yan etki gösterilmiştir, ancak gebelerde kontrollü çalışmalar yoktur. Kullanımına fetüse etki riski ve anneye yarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

7. Emzirme: Sistemik emilim olmadığından anne sütüne geçmesi beklenmez.

8. Diet: Yüksek doz ve uzun süreli tedavide A, D, E, K vitaminleri ile folik asit ve demir desteği gerekebilir. Bazı ürünler fenilalanin içerebilir.

9. Monitorizasyon

- Tedavi öncesi, 3 ay sonra ve izlemde 6-12 ayda bir lipid profilinin bakılması önerilir.

Kaynaklar

1. Pruritus associated with cholestasis - UpToDate
2. Ursodeoxycholic acid (ursodiol): Pediatric drug information - UpToDate
3. Cholic acid: Pediatric drug information - UpToDate

K. OTOİMMÜN HEPATİTTE KULLANILAN İLAÇLAR

Otoimmün hepatit çocuklarda daha ağır seyretmeye meyillidir. Bu nedenle tanı anında gecikmeden tedavinin başlanması önerilir. Her iki tipte de (tip I ve tip II) tedavi prednizon/prednizolon 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) + azatiyopürin 0,5-2 mg/kg/gün'dür (maksimum 200 mg/gün). Bazı gruplar tedavinin başından itibaren azatiyopürin ile başlarken diğerleri steroid yan etkileri olanlar ya da steroid altında karaciğer testlerinde düzelmede başarısız olunan vakalarda başlamayı tercih etmektedirler.

Prednizon 4-8 hafta içinde azaltılarak 2,5-5 mg/gün idame dozuna geçilir. Amaç ilk 8 haftada aminotransferaz düzeylerinde %80 düzelleme sağlamaktır. Bu amaca 6-9 aylık tedavinin sonunda çocukların %75-90'ında ulaşılır. Başlangıçta ilaç karaciğer testleri haftalık olarak izlenir. Çocuklarda otoimmün göstergeler de tedavi yanıtını izlemde kullanılır.

Azatiyopürin 0,5 mg/kg/gün dozunda başlanarak ihtiyaca ve yan etki durumuna göre 2 mg/kg/gün'e (maksimum 200 mg/gün) kadar çıkarılır. Eğer başlangıçtan itibaren azatiyopürin tedavinin bir parçası ise düşük doz prednizon ile beraber 1-1,5 mg/kg/gün dozunda (maksimum 200 mg/gün) devam edilir.

Eğer hasta 2-3 yıl boyunca biyokimyasal ve histolojik remisyonunda ise tedavinin azaltılarak kesilmesi planlanabilir. Ancak tedavi kesiminin pubertal gelişim evrelerinde ya da tanıdan sonraki ilk 3 yıl içinde olmaması önerilir çünkü bu dönemlerde relapslar sıktır. İmmünsüpresif tedavi tip I otoimmün hepatitli çocukların %20-40'ında bırakılabilirken, bu durum tip II otoimmün hepatitli çocuklarda nadirdir. Diğer yandan her iki otoimmün hepatitte de tedavi yanıtları ve klinik izlem sonuçları benzerdir. Prednizona alternatif olarak budezonid ve tedaviye dirençli vakalarda siklosporin, takrolimus, mikofenolat mofetil gibi ilaçlar da araştırılmıştır.

Prednizolon ve Azatioprin ilaçları: Daha önceki bölümde anlatılmış olup, ilaç hakkındaki detaylı bilgi için "İnflamatuar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar" bölümüne bakılabilir.

Mikofenolat mofetil

• Cellcept, Cellcept, Tarbetax, Micocef, Micosept, Mofecept, Mycept, Myfortic®

- PO: 250 mg kapsül, 250 ve 500 mg tablet formları var. 2 dozda verilir.
- IV: Cellcept 500 mg flakon
- PO enterik kaplı: Myfortic 180 (doz olarak 250 mg Cellcept'e eşdeğer kabul edilir) ve 360 mg tab.

1. Mekanizma: Mikofenolat mofetil (MMF) mikofenolik asitin ester formudur. İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek de novo pürin sentezini bloke eder. Dolayısıyla B ve T lenfositler üzerine potent sitostatik etkisi vardır. Ayrıca B lenfositlerin antikor yanıtını da inhibe eder. Standart tedaviye yanıtız veya yan etkileri olanlarda kullanılmaktadır.

2. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

Emilim: Hızlı ve iyidir. Zirve konsantrasyona 1-1,5 saatte ulaşır.

Metabolizma: %97 proteine bağlanır. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir, enterohepatik sirkülasyona girer. Glukuronid ile konjuge olarak idrarla (%87) atılır. Yarılanma süresi PO form için $17,9 \pm 6,5$ saat, IV form için $16,6 \pm 5,8$ saattir. Yarılanma ömrü karaciğer hastalığında kısalır, besinle alındığında uzar. İdrarla atılır.

3. Uygulanışı: Oral ve intravenöz uygulanabilir. Ancak oral alım tercih edilir.

4. Doz: 600 mg/m²/gün, iki dozda (maksimum 2 g/gün)

5. İstenmeyen etkiler

- Kardiyovasküler: Göğüs ağrısı, ödem, hipertansiyon, periferik ödem, taşikardi
- Merkezi sinir sistemi: Kaygı, halsizlik, baş ağrısı, uykusuzluk, ağrı, parestezi
- Deri: Deri döküntüsü
- Endokrin ve metabolik: Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, LDH değerinde artış.
- Gastrointestinal: Karın ağrısı, iştahsızlık, kabızlık ishal, hazımsızlık, bulantı, kusma.
- Genitoüriner: İdrar yolu infeksiyonu
- Hematolojik/onkolojik: Kansızlık, hipokrom anemi, lökositoz, lökopeni, trombositopeni.
- Hepatik: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, asit
- İnfeksiyon: Kandidiyazis, HSV infeksiyonu, sepsis
- Nöromüsküler/iskelet sistemi: Sırt ağrısı, zayıflık, tremor,
- Renal: Kan üre azotunda artış, kreatininde artış, renal fonksiyon bozuklukları
- Solunum: Öksürük, dispne, plevral efüzyon, pulmoner hastalık, solunum sistemi infeksiyonu, sinüzit
- Çeşitli: Ateş

6. Nadir ama önemli ya da yaşamı tehdit eden yan etkiler: Atipik mikobakter infeksiyonu bronşiektazi, kolit, infektif endokardit, gastrointestinal perforasyon, hipogamaglobülinemi, interstisyel pulmoner hastalık, lenfoproliferatif hastalık, malabsorpsiyon (İntestinal villöz atrofi), lenfoma, neoplazm, menenjit, pankreatit, progresif multifokal lökoensefalopati, pulmoner fibrozis, pür eritrosit aplazisi, renal hastalık (BK virüs ilişkili), tüberküloz

7. Kontrendike durumlar: Mikofenolat mofetil, mikofenolik asit, mikofenolat sodyum ya da

formülasyondaki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olması.

8. Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- İnfeksiyonlar: Bakteriyel, viral, fungal, protozoal infeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, hepatit B ve C reaktivasyon riski artmıştır. İnfeksiyonlar ciddi ve fatal olabilir. Bağışıklığın aşırı baskılanması nedeniyle kombine immünsüpresif tedaviler dikkatlice kullanılmalıdır.
- Yeni veya reaktif viral infeksiyonlar: Polyomavirüs ilişkili nefropati (PVAN), JC virüsü ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML), sitomegalovirüs infeksiyonu, hepatit B ve C reaktivasyonu tanımlanmıştır. Yeni ya da reaktif infeksiyon durumlarında immünsüpresyonun azaltılması önerilir.
- Lenfoproliferatif hastalık: Lenfoma ve deri kanseri riski artmıştır. Malignite riski immünsüpresyon yoğunluğu/süresi ile ilişkilidir. Güneş ışığı/UV ışık maruziyetinin azaltılması ve destekleyici tedaviler (yüksek faktörlü güneş kremleri) deri kanseri riskini azaltır. Özellikle EBV seronegatif olgularda daha fazla olmak üzere EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır.
- Nötropeni: Özellikle tedavi başladıktan 30-180. günler arası risk en büyüktür. Doz azaltma hatta tedavinin kesilmesi gerekebilir.
- Saf kırmızı hücre aplazisi: Özellikle mikofenolat mofetil ile beraber immünsüpresif ajan kullananlarda görülen bir anemidir. Subklinik formdan şiddetli forma kadar değişkenlik gösterir. Solukluk, uykuya meyil ve halsizlik gözlenebilir. Kesin olarak bilinmemekle beraber, risk faktörleri immünsüpresyonun varlığı ve immünsüpresif tedavi almasıdır. Doz azaltılması ya da ilacın kesilmesi anemiye geri çevirebilir.

Hastalıkla ilişkili durumlar

- Gastrointestinal bozukluk: Nadiren gastrik ya da duodenal ülser, gastrointestinal kanama ve/veya perforasyon ile ilişkilendirilmiştir. Aktif/ciddi gastrointestinal hastalığı olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Enterik kaplı form (myfortic) ile gastrointestinal yan etkiler daha az olabilir.
- Hipoksantin-guanin fosforiboziltransferaz eksikliği: Teorik olarak bu enzim eksikliği olan hastalarda kullanımından kaçınmak gerekir.
- Renal Bozukluk: Renal bozukluğu olanlarda dikkatli kullan. Ağır renal bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekebilir.

9. Gebelikte kullanım: Mikofenolat konjenital malformasyon ve 1. trimester kayıpları ile ilişkilidir. Daha güvenli tedavi opsiyonlarının seçilmesi önerilir. Üreme çağındaki kadınlarda gebeliğin engellenmesi ve planlanması konusunda konsülte edilmelidir. Tedavi öncesi gebelik testi önerilir. İzlem sırasında gebelik testi tekrarlanmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavi kesiminden 6 hafta sonrasına kadar uygun kontraseptif ajan kullanılmalıdır.

10. Uyarılar

- Kan donörlüğü: Hastalar tedavi sırasında ve tedavi kesiminden 6 hafta sonrasına kadar kan vericisi olmamalıdır.
- Tedavi kesimi: Myasteni gravis hastalarında tedavinin aniden kesilmesi özellikle klinik olarak stabil olmayan hastalarda klinik bozulma ve myastenik krize yol açabilir.
- Deneyimli hekim: İmmünsüpresif tedavinin verilmesi ve takibi için gereklidir.
- Aşılama: Canlı atenüe aşılardan kaçınılmalıdır. Tedavi sırasında aşılamanın etkinliği düşüktür.
- IV uygulama: En az 2 saatte verilmelidir. Hızlı ya da bolus verilmemelidir.
- Semen donasyonu: Erkekler tedavi sırasında ve tedavi kesiminden itibaren 3 ay boyunca semen vermemelidir.

11. Emzirme: Mikofenolatın anne sütüne geçişi bilinmemektedir. Ciddi potansiyel yan etkiler nedeniyle, üretici firma emzirmeye devam edip etmememe kararı annenin tedavisinin gerekliliği ve önemi göz önünde bulundurularak karar verilmesini önermektedir.

Siklosporin A (CsA)

• Neoral, Sandimmune, Gengraf®

- PO: 25 mg ve 50 mg kapsül, 100 mg/ml solüsyon
- IV: Sandimmune 50 mg/ml flakon

1. Mekanizma: Potent immünsüpresif bir ajandır. İmmünsüpresif etkisini başlıca T lenfositler üzerinden gösterir. Hücre içinde siklofiline bağlanarak kalsiyum bağımlı enzim kalsinörini selektif şekilde baskılar. Böylece, aktive T hücre nükleer faktörü (NF-AT) transkripsiyon faktörünün sitoplazmadan nükleusa hareketini; neticede başta interlökin-2 (IL-2) olmak üzere çok sayıda sitokin ve interlökin üretimini engeller. IL-2 sitotoksik (CD8+) ve yardımcı (CD4+) T lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında anahtar role sahiptir. IL-2'nin özellikle CD4+T lenfositleri uyararak çok sayıda lenfokin salınımını neden olduğu bilinmektedir. CsA'nın kalsinörin inhibisyonu sonucu IL-2, IL-3, IL-4, tümör nekrozu faktör- α (TNF- α) ve interferon- γ (IFN- γ) gibi sitokinlerin üretimi engellenir. Ayrıca, IL-2 transkripsiyonunun baskılanmasıyla, T hücre sitokinlerince sağlanan makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve antijen sunucu hücrelerinin çoğalma ve yok edici görevlerinin aktivasyonu bloke olur.

2. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

• **Emilim:** Değişken ve inkomplettir. Modifiye olmamış (sandimmune) ve modifiye formları (gengraf, neoral) vardır ve modifiye formların emilimi %30 daha iyidir ve yiyecek, safra asitleri ve motiliteden daha az etkilenir. Zirve konsantrasyona modifiye olan formlar 1,5-2 saat, modifiye olmayanlar 2-6 saatte ulaşır.

• **Metabolizma:** %90-98 lipoproteine bağlanır. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma süresi modifiye formlarda 8,4 saat, modifiye olmayanlarda 19 saattir. Yarılanma ömrü karaciğer hastalığında uzar. Dışkı ile atılır (İdrarla %6).

3. Uygulanışı: Oral ve intravenöz uygulanabilir. Ancak oral alım tercih edilir.

4. Doz: 4 mg/kg/dk ile başlanır ve kan (trough) düzeyleri 250 ± 50 olacak şekilde doz ayarlaması yapılır. Klinik ve biyokimyasal remisyonu takiben kan düzeyi 200 ± 50 olacak şekilde tedaviye 3 ay kadar devam edilir ve daha sonra tedaviye steroid ve azatiyopürin eklenerek siklosporinin azaltılıp kesilmesi planlanır.

5. İstenmeyen etkiler: Nefrotoksisite, hepatotoksisite, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperürisemi, hipertansiyon, hirsütizm, akne, gastrointestinal semptomlar, tremor, lökopeni, sinüzit, gingival hiperplazi, baş ağrısı, ensefalopati, görme ve hareket bozuklukları, bilinç bulanıklığı, fırsatçı enfeksiyonlar, latent virusların aktivasyonu, BK virüs nefropati.

6. Kontrendike durumlar: Siklosporin ya da formülasyondaki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olması, renal fonksiyon bozukluğu, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, malignite

7. Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- Gingival hiperplazi: Gingival hiperplazi görülebilir; beraberinde nifedipine kullanımı hiperplazi sıklığını artırabilir.

- **Hepatotoksisite:** Hepatotoksisite (transaminaz ve bilirubin yükselmesi) ve karaciğer hasarı (kolestaz, sarılık, hepatit, karaciğer yetersizliği) rapor edilmiştir. Bu olaylar genellikle beraberinde diğer faktörlerin (enfeksiyon, potansiyel hepatotoksik ilaç kullanımı, altta yatan hastalık, ağır komorbid durumlar gibi) olduğu hastalarda daha sık görülür. Özellikle transplant hastalarında olmak üzere nadiren ölüm bildirilmiştir. Transaminaz ve bilirubin yükselmeleri özellikle yüksek doz ilaç kullanılan tedavinin erken dönemlerinde daha sıktır ve izlemde özellikle doz azaltımı ile düzelmeler görülür.
- **Hiperkalemi:** Hiperkloremik metabolik asidozla birlikte ya da izole ciddi hiperkalemi rapor edilmiştir.
- **Hipertansiyon:** Yüksek doz ve kullanım süresi uzadıkça risk artar.
- **Hiperürisemi:** Ciddi hiperürisemi rapor edilmiştir.
- **İnfeksiyonlar:** İnfeksiyon riski artmıştır ve ölümler bildirilmiştir. Bakteriyel, viral, fungal ve protozoal enfeksiyonlar görülür. JC virüs (progresif multifokal ensefalopati) ve BK virüsle (nefropati) ilişkili ciddi tablolar ve ölümler gözlenebilir
- **Malignite:** Lenfoma ve diğer malignitelerin (özellikle deri) riski artmıştır. Risk tedavi süresi, yoğunluğu ve beraberinde başka immünsüpresif ajan kullanımı ile ilişkilidir. Tüm hastalar aşırı güneş ışığı/UV ışık maruziyetinden kaçınmalıdır.
- **Nefrotoksisite:** Özellikle yüksek dozlarda yapısal dâhil renal hasar meydana gelebilir. Risk dozu ve süreye ile ilişkilidir, renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Diğer potansiyel nefrotoksik ajanların (asiklovir, aminoglikozidler, amfoterisin B, siprofloksasin) kullanımı varsa dikkatli olunmalıdır ve renal fonksiyonlar yakından izlenmelidir. Eğer ciddi renal hasar var ise beraberinde verilen ilaçların dozları azaltılmalı ya da alternatif tedaviler düşünülmelidir.
- **Nörotoksisite:** Özellikle yüksek doz steroid ile beraber kullanıldığında konvülsiyonlar gözlenebilir. Ensefalopati (özellikle posteriyor reversibl ensefalopati sendromu; PRES) rapor edilmiştir; risk faktörleri hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkolesterolemi, yüksek doz steroid, siklosporin kan düzeylerinin yüksekliği ve GVHD (Graft versus host disease) varlığıdır. Optik disk ödemi gibi başka nörotoksik olaylar da nadiren rapor edilmiştir.
- **Deri kanseri:** UV tedavi öyküsü ve diğer immünsüpresif ajanlarında beraberinde kullanıldığı olgularda risk artmıştır. Risk aynı zamanda doz ve kullanım süresi ile doğrudan ilişkilidir. Tüm hastalar aşırı güneş ışığı/UV ışık maruziyetinden kaçınmalıdır.
- **Trombotik mikroanjyopati:** Özellikle transplant hastalarında bildirilmiştir.

8. Gebelikte kullanım: Siklosporin plasentayı geçer; maternal konsantrasyon ile göbek kordonundaki konsantrasyon arasında korelasyon yoktur. Doğum sonrası birkaç gün kadar bebeğin kanında saptanabilir. Özellikle nakilli hastalarda preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı gözlenir. Formülasyonun alkol içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır. Siklosporin farmakokinetiği gebelikte etkilenir. Mümkünse 1. trimesterde siklosporin kullanımından kaçınılmalı, alternatif bir ajan kullanılmalıdır. Aksi takdirde yakın izlem gerektirir.

9. Emzirme: Süte geçer, konsantrasyon değişkendir. Genel olarak emzirme önerilmez. Bu nedenle tedavinin devamı ya da emzirmenin kesilmesi arasında karar verilmelidir. Formülasyonlar alkol de içerebileceği dikkate alınmalıdır.

10. Diyet: Greyfurt suyu siklosporin düzeylerini yükselttiğinden kaçınılmalıdır.

11. İzlem: Plazma siklosporin konsantrasyonu, renal fonksiyonlar ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Özellikle IV kullanımlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Hepatotoksisite, sekonder malignite, diyabet, enfeksiyon açısından yakın izlenmelidir. Algı ve motor defisitler açısından dikkatli olunmalı, gereklilik halinde PRES sendromu açısından magnetik rezonans inceleme yapılmalıdır.

Tacrolimus (Prograf, Adoport, Advagraf®)

- PO (standart): 0,5 mg, 1 mg, 5 mg kapsül (Prograf, Adoport)
- PO (yavaş salımlı): 0,5 mg, 1 mg (Advagraf)
- IV: Prograf 5 mg/ml, ampul

1. Mekanizma: İntraselüler protein olan FKB12'ye bağlanarak ve kalsinörin fosfataz aktivitesini inhibe eden kalsinörin bağımlı proteinlerle kompleks oluşturarak hücrel immunitiyi baskılar. Siklosporin ile benzer immünsüpresif özelliklere sahiptir, ama daha potenttir.

2. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

- Emilim: Değişken ve inkomplettir (%5-67). Yemekle (özellikle yağlı) emilim azalır. Zirve konsantrasyona modifiye olan formlar 0,5-6 saatte ulaşır.
- Metabolizma: %99 proteine bağlanır. Primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma süresi 10,2 + 5 saattir. Ağır hepatik hastalıkta yarılanma ömrü uzar. Dışkı (%93) ile atılır.

3. Uygulanışı: Oral ve intravenöz uygulanabilir. Ancak oral alım tercih edilir.

4. Doz: 0,5-1 mg/gün (2 dozda) başlanır ve kan (trough) düzeyleri 2,5-5 ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapılır.

5. İstenmeyen etkiler: (Sıklıkla beraberinde diğer ilaçların kullanımı ile)

- Kardiyovasküler: Akut kardiyorespiratuar yetmezlik, anjina, atrial fibrilasyon/flutter, bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği, fibrilasyon, göğüs ağrısı, tromboflebit, derin ven trombozu, EKG anormallikleri, ödem, hemorajik strok, hipertansiyon, hipotansiyon, senkop, taşikardi
- Merkezi sinir sistemi: Anormal rüyalar, ajitasyon, amnezi, anormal düşünce, kaygı, ataksi, konfüzyon, depresyon, uyuşukluk, duygusal dengesizlik, ensefalopati, halsizlik flask paralizisi, halüsinasyon, baş ağrısı, hipertonsite, uykusuzluk ısıya intolerans, hareket bozukluğu, duyu durum bozukluğu, miyokloni, sinirlilik, nöralji, nöropati, nörotoksisite, gece kabusları, psikomotor bozukluk, psikoz, konvülsiyon, vertigo, ses bozukluğu, yazmada zorluk
- Dermatoloji: Akne vulgaris, alopesi, selülit, kondilomik dermal ülser, dermatit, aşırı terleme, ekimoz, eksfoliyatif dermatit, fungal dermatit, aşırı terleme, hipotrikoz, pitriyazis vezikolar, kaşıntı, deride renk değişikliği, fotosensitivite, deride döküntü
- Endokrin/metabolik: Asidoz, albüminüri, alkaloz, anazarka, kuşingoid görünüm, diyabet, gut, hirsütizm, hiperkalsemi, hiperkalemi, hiperlipidemi, hiperfosfatemi, hipertrigliseridemi, hiperürisemi, hipokalsemi, hipoglisemi, hipomagnezemi, LDH'de artış, kilo alımı
- Gastrointestinal: Karında distansiyon, karın ağrısı, iştahsızlık, aftöz stomatit, biliyer trakt hastalığı, kolanjit, kolestaz, kabızlık, ishal duodenit, dispepsi, disfaji, özofajit, gaz, gastrit, gastroenterit, gastroözofageal reflü, gastrointestinal kanama, fıtık, gastrointestinal infeksiyon, gastrointestinal perforasyon, gastrointestinal obstrüksiyon, hıçkırık, iştah artışı, bulantı, kandidiyazis, pankreatik psödokist, peritonit, ülseratif özofajit, kusma
- Genitoüriner: Anüri, mesane spazmi, sistit, dizüri, hematüri, nefrotoksisite, noktüri, proteinüri, oligüri, piyüri, toksik nefroz, inkontinans, idrar retansiyonu, idrar yolu infeksiyonu, vajinit
- Hematolojik/onkolojik: Anemi, benign deri neoplazmları, lökopeni, trombositopeni, hemolitik anemi, kanama, hipokrom anemi, hipoproteinemi, hipoprotrombinemi, kaposi sarkomu, lökositoz, nötropeni, polisitemi, trombotik mikroanjyopati
- Hepatik: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, asit, kolestatik sarılık, granülomatoz hepatit, hepatit (akut ve kronik), hepatotoksisite, hiperbilirubinemi
- Aşırı duyarlılık: Aşırı duyarlılık reaksiyonları
- İmmunolojik: CMV viremisi, greft komplikasyonları
- İnfeksiyon: Apse, bakteriyel infeksiyon, BK virüs infeksiyonu, kandidiyazis, CMV hastalığı, EBV infeksiyonu, fungal infeksiyon, HSV infeksiyonu, HZV infeksiyonu, fırsatçı infeksiyonlar,

sepsis, polyoma virüs infeksiyonu

- Nöromusküler/iskelet: Artralji, asteni, sırt ağrısı, kramplar, miyalji, miyasteni, osteoporoz
- Oftalmik: Ambliyopi, bulanık görme, konjonktivit
- KBB: Otalji, otitis media, tinnitus
- Renal: Akut renal yetersizlik hidronefroz, BUN artışı, kreatininde artış, renal yetersizlik, renal tübüler asidoz
- Respiratuar: Akut respiratuar distres sendromu, ateletazi, bronşit, dispne, amfizemi öksürük, nazofarenjit, plevral effüzyon, pnömoni, pnömotoraks, pulmoner ödem, rinit, sinüzit, üst ve alt solunum yolu infeksiyonları
- Çeşitli: Anormal yara iyileşmesi, ağlama, ateş, postoperatif ağrı, ülser
- Ender ama önemli ya da hayatı tehdit eden: EKG'de anormal T dalgaları, agranülositoz, afazi, biliyer obstrüksiyon, körlük serebral infarkt, sağırılık, koma, kolit, gastrik boşalmada gecikme, disemine intravasküler koagülasyon, enterokolit, EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalık, GVHD (graft versus host disease), hemiparezi, hemolitik üremik sendrom, hemorajik pankreatit, hepatik yetmezlik, hepatik sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, hepatosplenik T hücreli lenfoma, hipertrofik kardiyomyopati, immün trombositopeni, inflamatuvar poliartropati, interstisyel pulmoner hastalık, iskemik kalp hastalığı, lökoensefalopati, lösemi, karaciğerde yağlanma, malign melanom, multiorgan yetmezlik, nekrotizan pankreatit, optik atrofi, pansitopeni, perikardiyal infeksiyon, pulmoner hipertansiyon, posteriyor reversibl lökoensefalopati sendromu (PRES), rabdomiyoliz, status epileptikus, Steve-Johnson sendromu, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, toksik epidermal nekroliz, ventriküler fibrilasyon

6. Kontrendike durumlar: Takrolimus ya da formülasyondaki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olması

7. Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- Anafilaksi: Özellikle injeksiyon formu ile rapor edilmiştir. Bu nedenle injeksiyon formu sadece oral kapsül alamayanlarla sınırlandırılmalıdır. İnjesiyon sırasında yakın izlem önerilir. Anafilaksi gözlenirse ilaç kesilir.
- Kardiyovasküler: Miyokardiyal hipertrofi rapor edilmiştir, ilacın azaltılması ve kesilmesi ile gerileyebilir. Konjenital uzun QT vakalarında kaçınılması önerilir. Konjestif kalp hastalığı, bradiaritmi, antiaritmik ilaç alanlar ve elektrolit bozukluğu olanlarda (hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi) EKG ve elektrolitlerin izlemi düşünülmelidir.
- Diyabet (Posttransplant): Takrolimus kullanımı ile yeni tanılı diyabet ve insüline bağımlı diyabet gelişim riski artmıştır. İnsülin bağımlılığı genellikle geri dönüşümlüdür. İzlem önerilir.
- Gastrointestinal perforasyon: Perforasyon vakalarının tümü transplantlı olgularda rapor edilmiştir. Çoğunluğu transplant cerrahisinin bir komplikasyonu veya infeksiyon, divertikül ya da malign neoplazmla ilişkili düşünülmektedir
- Hiperkalemi: Hafif-ağır hiperkalemi gelişebilir. Serum K seviyelerinin izlemi ve mümkünse K tutucu diüretiklerden kaçınılması önerilir.
- Hipertansiyon: Sıklıkla görülür. Antihipertansif ilaç gerekebilir.
- İnfeksiyonlar: Bakteriyel, fungal, viral ve protozoal infeksiyon riski artmıştır. Latent viral infeksiyonlar aktive olabilir. BK virüs ve JC virüs ciddi sorunlar yaratabilir. CMV viremi ve infeksiyon riski artmıştır. İnfeksiyon gelişimi açısından izlem, eğer hastalık ya da viremi/ bakteriyemi oluşursa immünsüpresif dozunun azaltılması önerilir.
- Malignite: Lenfoma ve diğer malignitelerin (özellikle deri) riski artmıştır. Risk immünsüpresif doz ve süresi ile ilişkilidir. UV ışık ve güneş ışığı maruziyetinden kaçınmak gerekir. Özellikle EBV seronegatif olanlarda EBV ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır. Özellikle kombine immünsüpresif kullanımında bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

- Nefrotoksisite: Özellikle yüksek dozlarda kullanımda, bazalde böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, beraberinde başka nefrotoksik ajan alanlarda ya da takrolimus serum düzeyini artıran ilaç kullanımı olanlarda akut ya da kronik böbrek toksisitesi riski artmıştır.
- Nörotoksisite: Özellikle yüksek dozlarda gözlenir; tremor, baş ağrısı, deliryum ve koma özellikle yüksek serum düzeylerinde rapor edilmektedir. PRES sendromu görülebilir; semptomlar (baş ağrısı, hipertansiyon, konvülsiyon, bilinç değişikliği, görme bozukluğu) doz azaltma ya da ilacın kesilmesiyle geriler. PRES şüphesi olanlarda hemen ilaç dozu azaltılmalı ve kan basıncı regüle edilmelidir.
- Saf eritroid aplazisi (SEA): Rapor edilmiştir. Özellikle SEA riski yüksek olan hastalarda (parvo virüs B19 infeksiyonu, altta yatan hastalık, SEA nedeni olabilecek başka ilaç kullanımı (Mikofenolat)) dikkatli kullanılmalıdır. Eğer SEA tanısı konulursa ilaç kesilmelidir.

Hastalıkla ilişkili uyarılar

- Hepatik bozukluk: Dikkatle ve önerilen en düşük doz kullanılmalı; özellikle ağır karaciğer yetersizliklerinde daha fazla doz azaltılması gerekebilir.
- Renal bozukluk: Potansiyel renal toksisite nedeniyle önerilen en düşük doz kullanılmalı. Böbrek nakilli hastalarda postoperatif oligüri var ise ilaç başlanması geciktirilmelidir.

Birlikte ilaç kullanımı ile ilişkili uyarılar

- İlaç-ilaç/ilaç-besin etkileşimi: Doz ve sıklık ayarlaması, sıkı izlem ve veya alternatif ilaç kullanımını gerektiren potansiyel ciddi etkileşimler olabilir. Özellikle CYP3A'yı uyaran ya da inhibe eden ilaçlar takrolimus kan düzeyini değiştirebilir. Bu durumlarda yakın kan düzeyi izlemi gerekir.
- Everolimus kombinasyon tedavisi: Kombine kullanımlarda nefrotoksisite riskini minimize etmek için takrolimus dozu ve hedef düzeyi düşük tutulmalıdır.
- Sirolimus kombinasyon tedavisi: Özellikle yavaş salımlı takrolimus ile sirolimus kombinasyonu önerilmez. Standart takrolimus preparatları ve sirolimus kombinasyonu ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Ancak birlikte kullanımlarda komplikasyonlar yüksektir (mortalitede artış, graft kaybı, hepatik arter trombozu, yara iyileşmesinde gecikme posttransplant diyabet).

Diğer uyarılar

- Tedavinin kesilmesi: Myastenia gravis: Takrolimusun ya da kullanılan immünsüpresif ajanın ani kesilmesi özellikle klinik olarak stabil olmayan hastalarda miyastenik semptomların hızla ağırlaşması ve miyastenik krize neden olabilir.
- Hatanın önlenmesi: Standart preparatlarla yavaş salımlı olanlar kendi aralarında aynı doz ve oranda değiştirilemez. Uygunsuz doz değişim ve ayarlamaları organ reddini de içeren ciddi yan etkilere neden olabilir.
- Deneyimli klinisyen: İmmünsüpresif tedavi deneyimli bir klinisyenin gözetimi altında olmalıdır.
- Aşılama: Tedavi öncesi mümkünse tüm aşılanmalar tamamlanmış olmalıdır. Tedavi sırasında ve tedaviden sonra erken dönemde canlı aşılarından ve canlı aşılama yapılmış kişilerle yakın temastan kaçınılmalıdır. Canlı olmayan aşılar verilebilir.
- Düzeyin izlemi: Özellikle organ reddinin önlenmesi ve toksisitenin izlemi amacı ile takrolimus kan düzeyleri yakından monitorize edilmelidir.

8. Gebelikte kullanım: Takrolimus plasentayı geçer. Kord kanında amniyotik sıvıda ve yenidoğan kanında ölçülecek düzeylerde saptanır. Plasentada maternal kandan daha yüksek konsantrasyonda olabilir. Daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kan konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur.

Özellikle organ nakilli hastaların bebeklerinde in utero maruziyete sekonder prematürite, düşük doğum ağırlığı, doğumsal defektler (kardiyak, kraniyofasiyal, nörolojik, renal/ürogenital ve iskelet anomalileri), renal disfonksiyon, geçici neonatal hiperkalemi, fetal distres ve ölü doğum rapor edilmiştir. Ancak bu annelerin aynı zamanda gebelikte yan etki yaratabilecek ek ilaçlar da aldıkları bildirilmiştir. Gebelikte takrolimusun farmakokinetiğinde değişiklikler olur. Gebelik ilerledikçe kan konsantrasyonları azalır, ancak serbest fraksiyon artar. Özellikle anemik ve hipoalbuminemik olgularda serbest fraksiyonun ölçümü önerilir. Gebelikte infeksiyon, hipertansiyon, preeklamsi ve diyabet riski artmıştır.

9. Emzirme: Süte geçer, konsantrasyon değişkendir. Düzeyi maternal serumdan daha düşüktür. Takrolimusun düşük biyoyararlanımı neden ile anne sütü nedeniyle olan maruziyet daha da düşer. Emzirme konusunda bebeğe maruziyet, emzirmenin bebeğe yararları ve annenin tedaviyi alma gerekliliği göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

10. Diyet: Besinler biyoyararlanımı azaltır. Standart preparatlar yemekle ya da yemek dışı dönemlerde alınabilir, ancak zamanlama ve yemek kompozisyonları benzer olmalıdır. Yavaş salınımlı preparatlar yemekten 1 saat önce ya da 2 saat sonra verilmelidir. Greyfurt ve greyfurt suyu takrolimus düzeylerini yükselttiğinden kaçınılmalıdır. Alkolden uzak durulmalıdır.

11. İzlem: Plazma takrolimus konsantrasyonu (trough, sabah dozundan 30 dk önce), renal fonksiyonlar ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Özellikle IV kullanımlarda aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Sirolimus (Rapamune®)

• PO: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg tablet, 1 mg/ml solüsyon (Rapamune)

1. Mekanizma: Sirolimus antijen ve sitokin uyarısına yanıt olarak gelişen T lenfosit aktivasyon ve proliferasyonunu ve antikor üretimini inhibe eder. İntraselüler bir protein olan FKBP-12 bağlanarak kompleks oluşturur ve mTOR (Mekanistik target of rapamycin) adı verilen regülatuar kinazı inhibe eder. Bu inhibisyon hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçişi durdurur ve sitokin aracılı T hücre proliferasyonunu inhibe eder.

2. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler

Emilim: Emilim hızlıdır. Zirve konsantrasyona modifiye olan formlar 1-6 saatte ulaşır.

Metabolizma: %92 proteine bağlanır. Bağırsak ve karaciğerde metabolize edilir. Yarılanma süresi 13,7 + 6,2 saattir. Hepatik hastalıkta yarılanma ömrü uzar. Dışkı (%93) ile atılır. (İdrar, %2)

3. Uygulanışı: Oral uygulanır.

4. Doz: 1-2 mg²/gün (1-2 dozda) başlanır ve kan (trough) düzeyleri 4-8 ng/ml olacak şekilde doz ayarlaması yapılır.

5. İstenmeyen etkiler: (Sıklıkla beraberinde diğer ilaçların kullanımı ile)

- Kardiyovasküler: Göğüs ağrısı, derin ven trombozu, ödem, hipertansiyon, periferik ödem, pulmoner emboli, taşikardi
- Merkezi sinir sistemi: Baş dönmesi, baş ağrısı
- Dermatolojik: Akne vulgaris, döküntü
- Endokrine/metabolik: Amenore, diyabet, hiperkolesterolemi, hipermenore, hipertrigliseridemi, hipervolemi, hipokalemi, LDH artışı, menstrüel hastalık, over kisti
- Gastrointestinal: Karın ağrısı, kabızlık, ishal, bulantı, stomatit
- Genitoüriner: İdrar yolu enfeksiyonu
- Hematolojik/onkolojik: Anemi, hemolitik üremik sendrom, lökopeni, lenfosel, lenfoproliferatif

hastalık, deri kanseri, trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura

- İnfeksiyon: HCV, VZV, sepsis
- Nöromusküler/iskelet sistemi: Artralji, miyalji, osteonekroz
- Renal: Serum kreatininde artış, piyelonefrit
- Respiratuar: Epistaksis, nazofarenjit, pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu
- Çeşitli: Yara iyileşmesinde gecikme
- Ender ama önemli ya da yaşamı tehdit edici: Asit, kardiak tamponat, CMV enfeksiyonu EBV enfeksiyonu, eksfoliyatif dermatit, hepatik nekroz, hepatotoksisite, fokal segmental glomeruloskleroz, hipersensitivite reaksiyonu, insizyonel herni, interstisyel pulmoner hastalık, lenfödem, tbc enfeksiyonui nötropeni, pankreatit, pansitopeni, perikardial efüzyon, plevral efüzyon, pneumocystis carini enfeksiyonu, progresif multifokal lökoensefalopati, proteinüri, psödomembranöz kolit, pulmoner kanama, renal hastalık (BK virüs ilişkili), PRES

6. Kontrendike durumlar: Sirolimus ya da formülasyondaki herhangi bir bileşiğe karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olması

7. Uyarılar/önlemler

İstenmeyen etkilerle ilişkili uyarılar

- Anafilaktik/aşırı duyarlılık reaksiyonları: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, anjiyoödem (özellikle beraberinde ilaç kullananlarda, örneğin ACE inhibitörleri gibi), eksfoliyatif dermatit ve hipersensitivite vaskülit raporu edilmiştir. İlaç dozunun azaltılması ve kesilmesi gerekebilir.
- İnfeksiyonlar: İmmünsüpresyon nedeniyle fırsatçı enfeksiyon, latent enfeksiyonların aktivasyonu, sepsis ve fatal enfeksiyon riskleri artmıştır. Posttransplant dönemde 1 yıl kadar pneumocystis carini, 3 ay kadar CMV profilaksisi önerilir. JC virüse bağlı progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi raporu edilmiştir. İmmünsüpresyonun dozunun azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir.
- İnterstisyel akciğer hastalığı: Pnömonitis, bronşiyolitisi obliterans, pulmoner fibrozis bildirilmiştir. İmmünsüpresyonun azaltılması ve kesilmesi gerekebilir
- Hiperlipidemi: Özellikle bazalde hiperlipidemisi olan olgularda dikkatli kullanılmalıdır. İzlemede kan lipid düzeylerinin bakılması ve tedavisi (diyet, spor, ilaç) önerilir.
- Lenfosit/sıvı toplanması: İzlem sırasında risk artmıştır. Periferik ödem, lenfödem, asit, perikardiyal ve plevral ödem raporu edilmiştir.
- Malignite: Lenfoma ve deri kanserini de içeren malignitelerin riski artmıştır. Güneş ışığı ve UV ışık maruziyetini sınırlandırmak ve güneş kremleri kullanılması önerilir
- Proteinüri: Özellikle renal transplantlı hastalarda proteinüri, hatta nefrotik sendrom bildirilmiştir.
- Renal etkilenme: Uzun dönemde özellikle siklosporin ile kombine kullanımlarda kreatinde yükselme ve glomerüler filtrasyon hızında düşme gözlenebilir. BK virüs nefropatisi riski artmıştır. İmmünsüpresyonun azaltılması, değiştirilmesi ya da kesilmesi gerekebilir.
- Yara iyileşmesi: yara iyileşmesinde bozulma/gecikme ve yarada açılma gözlenebilir. Özellikle erken postoperatif dönemde kullanımından kaçınılması önerilir.

Hastalıkla ilişkili uyarılar

- Hepatik bozukluk: Dikkatli kullanılmalıdır. Doz azaltılması gerekebilir

Birlikte ilaç kullanımı ile ilişkili uyarılar

- Kalsinörin inhibitörleri: Beraber kullanımında kalsinörin inhibitör ilişkili hemolitik üremik sendrom/trombotik trombositopenik purpura/trombotik mikroanjyopati riski artmıştır. Siklosporin ile beraber kullanımında böbrek fonksiyonlarının izlemi ve doz ayarlaması gerekebilir.
- Aşılar: İmmünsüpresifler aşırıya yanıtı etkileyebilir. Canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Diğer uyarılar

- Karaciğer nakli: Karaciğer nakli olanlarda kullanımı önerilmez. Hepatik arter trombozu sıklığı, graft kaybı ve mortalite artmıştır.
- Akciğer nakli: Önerilmez, bronş anastomozunda ayrılma rapor edilmiştir, çoğu vakalar fatal seyreder.
- Renal transplant: tek başına kullanımda akut rejeksiyon sıklığı artmıştır. Sirolimus renal fonksiyonlarda düzelmeyi geciktirebilir.

8. Gebelikte kullanım: Hayvan çalışmalarında yan etkiler bildirilmiştir. Gebelik kategorisi C'dir. Risk dışlanamaz. Kullanımın gerekliliği, yararı ve fetüse etkileri göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

9. Emzirme: Sütle atılımı bilinmemektedir. Emzirme konusunda bebeğe maruziyet, emzirmenin bebeğe yararları ve annenin tedaviyi alma gerekliliği göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

10. Diyet: Greyfurt ve greyfurt suyu sirolimus düzeylerini yükselttiğinden kaçınılmalıdır. Yağlı yemekle alındığında zirve konsantrasyonu %25-35 artar.

11. İzlem: Hemogram, kan lipid düzeyleri, karaciğer ve börek fonksiyonları izlenmelidir. Plazma sirolimus düzeyleri başlangıçta daha sık izlenmeli, stabil kan düzeylerine ulaştıktan sonra 3 ayda bir izleme devam edilmelidir.

Kaynaklar

1. Prednisolone (systemic): Pediatric drug information - UpToDate
2. Azathioprine: Pediatric drug information - UpToDate
3. Cyclosporine (ciclosporin) (systemic): Pediatric drug information - UpToDate
4. Tacrolimus (systemic): Pediatric drug information - UpToDate
5. Sirolimus: Pediatric drug information - UpToDate

L. WILSON HASTALIĞINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Wilson Hastalığı otozomal resesif kalıtılan hücresel bakır transport bozukluğudur. Biliyer atılımında azalma ile bakır başlangıçta karaciğer, daha sonra diğer dokularda (özellikle beyin) birikir. Dokulardaki bakır, hepatolojik, nörolojik, hematolojik ve renal bozuklukları yansıtan birçok semptom ve bulguya neden olur.

Hastalar karşımıza sıklıkla karaciğer hastalığı (asemptomatik transaminaz eksikliğinden fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişen spektrumda) ve/veya nöropsikiyatrik bulgularla gelir.

Tedavide amaç birikmiş bakırı uzaklaştırmak ve tekrar birikmesini önlemektir. Bakırın uzaklaştırılması potent şelatörler ile olur. Bu grupta 3 ilaç vardır; **D-penisilamin, Trientin ve tetratiyomolibdat** (özellikle nörolojik bulgularla prezente olanlarda etkin, ancak rutin kullanımda olmayıp klinik çalışmalar devam etmekte). Bakırın yeniden birikmesini engellemede şelatörler ve **oral çinko** tuzları kullanılmaktadır. Bu aşamada şelatör dozlarının %33 azaltılması önerilmektedir. Bakır birikiminin önlenmesinde düşük bakırlı diyet ve bakırdan zengin besinlerden uzak durulması da önerilmektedir.

D-penisilamin (Metalcaptase, Trolovol®)

- PO, 150 mg, 300 mg kapsül

1. Mekanizma: Majör şelatör etki bakırın protein, peptid ve membranlardan uzaklaştırılması ve idrarla atılımın sağlanmasıdır. Ayrıca endojen metalotiyoenin üretimini de uyararak bakır emilimini de engeller.

2. Farmakokinetik: oral olarak hızlıca emilir. Emilimi yemekle alındığında %50 azalır. %80'inden fazlası idrarla atılır. Kişisel varyasyonlar olmakla beraber yarılanma ömrü 1,7-7 saat arasında değişir.

3. Doz: Çocuklarda kilo başına 5-10 mg/kg/gün (150-300 mg/gün) ile başlanır ve 4-7 günde bir yan etkiler izlenerek maksimum 20 mg/kg/güne (maksimum 1500 mg/gün) kadar çıkarılır. Bölünmüş dozlarda günde 2-4 kez olacak şekilde verilir. İdame tedavi 10-20 mg/kg/gün 2 dozda verilebilir. Maksimum emilim için ideal olarak yemekten 1 saat önce ya da 2 saat sonra verilmelidir.

4. Etkinlik: İlerlemiş karaciğer hastalığında klinik düzelme 2-6 ay içinde gerçekleşir. Hatta ileri fibroz ve sirozu olanlarda bile zamanla düzelme görülebilir. Klinik ve laboratuvar progresif iyileşme olduğu sürece kontrol biyopsi gerekmez.

5. İstenmeyen etkiler ve yönetimi: %5 hastada tedavi kesilmesini gerektiren etkiler oluşur. Toksikite riski yüksek olan hastalarla beraber, böbrek hastalığı hikâyesi, ağır trombositopeni ve otoimmün hastalık eğilimi olan hastalarda alternatif tedavilerin kullanılması daha uygun olabilir.

- Erken duyarlılık reaksiyonları: 1-23 hafta içinde olur. Ateş, deri döküntüleri, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni ve proteinüri ile karakterizedir. İlaç kesilmelidir.
- Proteinüri: Erken ya da yıllar sonra gelişebilir ve nefrotik sendroma ilerleyebilir. Nefrotik sendrom durumunda ilaç kesilmelidir. Düzelme yaklaşık 1 yıldır. Ama 2 yıldan uzun süren vakalarda bildirilmiştir. Nadir ama ciddi bir komplikasyon kresentik glomerulonefrittir.
- Deri değişiklikleri: Elastosis perforans serpinginosa, lichen planus, aftöz stomatit
- Bulantı, kusma, anoreksi, doz bağımlı gastrik irritasyon (doz azaltılabilir)
- Aplastik anemi (tedavi kesilse de düzelmeyebilir)
- Nörolojik durum: Nörolojik bulguların dominant olduğu vakalarda nörolojik semptomlar kötüleşebilir (%10). Yeni nörolojik bulgular oluşabilir. Bazı hastalarda kullanıma devam edilmesine karşın düzelme olabirirse de kesilmesi önerilir. Trientine ya da çinkoya geçiş önerilir. Ağır semptomatik hastalarda çinko ile kombine tedavi önerilir. Diğer yandan kombine tedavinin tüm Wilson hastalarında teorik olarak avantajı vardır. Çinko D-penisilaminden farklı saatlerde en az günde 2 kez verilmelidir. Kombine tedavi sideroblastik anemi riskini artırmaktadır. D-penisilamin piridoksini inaktive ettiğinden düşük doz (25 mg/gün) piridoksin verilmesi önerilir.
- Diğer geç etkiler: Goodpasture sendromu, kemik iliği toksisitesi, myasteni gravis, polimiyozit, hepatotoksikite, tat duyusu kaybı, lupusa benzer tablo (hematüri, proteinüri, ANA pozitifliği)

6. Tedavinin monitorizasyonu: Tedaviye uyum önemli bir problem. 24 saatlik idrar bakırı ile takip edilir. Tedavi almayan hastada tedavinin başlamasıyla idrar Cu düzeyleri >2000 mcg/gün olabilir. Yaklaşık 6-12 ayda değerler <500 mcg/gün'ün altına düşer. Bu durumda idame tedavisine geçilebilir. İdame tedaviye geçiş öncesi klinik olarak stabil, normal ya da normale yakın transaminaz düzeyleri ve karaciğer fonksiyonları olması beklenir. Nonseruloplazmin bağlı bakır düzeyi normal (<15 mcg/dl) ve 24 saatlik idrar cu düzeyi 200-500 mcg/gün aralığında olması gerekir. İzlemede ilk hafta sonrası hemogram, idrar analizi ve serum kreatinin düzeyi bakılır, sonra ilk 3 ay her ay ve takiben stabil değerler elde edilinceye kadar 3 aylık intervallerle izlenir. Daha sonra yılda iki kez izlem yeterlidir. Lökosit sayısı <3000/mm³, yada nötrofil sayısı <2000 mm³, trombosit sayısı <120.000/mm³ ise, ayda tekrarlayan ölçümlerde düşüş trendinde ise üretici firma tarafından kesilmesi önerilmektedir. Ancak hipersplenizm olan vakalarda başlangıçta bu değerler düşük olabilir ki yakın izlemele tedaviye devam edilebilir. Uzun süre izlemede hastalar demir yüklenmesi ve proteinüri için izlenmelidir. Eğer proteinüri 2+'ten fazlaysa, mikroskopik ölçümlerde >10 eritrosit varsa tedavi kesilmelidir. Bazı yazarlar 1 g/gün altında ise tedaviye devam edilebileceğini bildirmişlerdir.

Cerrahi öncesi yara iyileşmesini etkilediğinde cerrahi öncesi doz %25-50 azaltılabilir, ancak kesilmemelidir.

7. D-penisilamin ve gebelik: Gebelikte güvenlidir. Ancak deri anormallikleri ve yara iyileşmesi açısından doz %25-50 azaltılması önerilir.

8. Emzirme: Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Annenin kullanım gerekliliği ve bebeğe riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Anne sütünde bakır ve çinko seviyeleri düşer. Bunun bebeğe etkisi bilinmemektedir. Emzirme sonrası ilacın alınması ve bir sonraki emzirmeye kadar 4-6 saat beklenmesi bebeğe maruziyeti en aza indirir.

Trientin (Trientine, Syprine®)

• PO, Trientine 300 mg, Syprine 250 mg

Trientin diğer şelatör bir ajandır. Hem primer ajan olarak hem de D-penisilamini tolere edemeyenlerde başarı ile kullanılmaktadır.

Mekanizma: Bakırı protein ve membranlardan uzaklaştırır ve renal atılımını sağlar. D-penisilamine göre yan etkileri daha az gibi görünmektedir.

1. Farmakokinetik: Emilim oranı düşüktür. İdrarla atılır

2. Doz: Çocuklarda doz 20 mg/kg/gündür, iki ya da 3 dozda verilir. Toplam doz 1500 mg/günü geçmemelidir. İdame dozu ise 15 mg/kg/gün'dür. İdeal olarak yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Çinko preparatlarıyla verilme zamanı arasında en az 2 saat olmalıdır.

3. Etkinlik: D-penisilamin kadar etkilidir. Hem primer tedavide hem de D-penisilamin altında yan etki geliştiren ya da tolere edemeyenlerde kullanımı uygundur.

4. İstenmeyen etkiler: D-penisilamine göre daha az istenmeyen etkiye sahiptir.

- Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve pansitopeni enderdir.
- Nöroloji kötüleşme görülebilmekle beraber D-penisilamine göre çok daha azdır.
- Hemorajik gastrit, tat kaybı ve döküntü bildirilmiştir.
- Sideroblastik anemi sadece 1 vakada tanımlanmıştır.
- Demir şelasyonu da yapar, trientin-demir kompleksi nefrotoksik olduğundan beraber verilmemelidir.
- Trientin ile olan Cu kesikliği demir yüklenmesi ve karaciğer hasarına yol açabilir. Bu nedenle uzun süre yüksek doz idame tedavisinden kaçınılmalıdır.

5. Tedavinin monitorizasyonu: D-penisilamin gibidir. 24 saatlik idrar cu'nun 200-500 aralığında olması ve nonseruloplazmin bağlı Cu düzeyinin <15 mcg/dl olması tedavinin yeterliliğini gösterir. Hastalar demir yüklenmesi açısından takip edilmelidir. Eğer demir vermek gerekirse trientin ile demir arasında en az 2 saat olmalıdır.

6. Trientin ve gebelik: Gebelikte güvenilirliği belirsizdir. Gebelikte kullanımı sonrası kromozomal defektler bildirilmekle beraber olgu sayısının az olmasının nedeniyle neden sonuç ilişkisi açık değildir. Anne sütüne geçişi bilinmiyor. Gebelikte kullanılabilir, ancak dozun D-penisilaminde olduğu gibi azaltılması önerilir. Dozu azaltılan olgular yakın klinik ve laboratuvar izleme alınmalıdır.

7. Emzirme: Kısıtlı verilere dayanarak trientin kullanan annelerin bebeklerin emzirmelerinde sakınca görülmemektedir.

Çinko

- Zinco-220 kapsül (40 mg), Zinco süspansiyon, Zincover süspansiyon (15 mg/5 ml), Zinco-c süspansiyon (5 mg/5 ml), Zinco-fort süspansiyon (30 mg/5 ml)

1. Mekanizma: Bakırın emilimini engeller. Çinko endojen metal şelatörü olan metallothioneini uyarır. Metallothioneinin bakıra afinitesi çinkodan daha fazladır ve luminal bakıra bağlanarak emilimini bloke eder. Çinko ayrıca hepatik metallothionein sentezini de uyarır.

2. Farmakodinamik/farmakokinetik: İnce bağırsakta emilir, besin varlığında emilim etkilenir (su hariç). Primer olarak iskelet, kas ve kemikte depolanır. Albümin ve alfa-1 makroglobüline bağlanır. İdrar ve dışkı ile atılır.

3. Doz: Çinko asetat emilim açısından en iyisi olmakla beraber çinko glukonatin gastrointestinal yan etkileri daha azdır.

- Büyük çocuklarda (>16 yaş ve >50 kg) elementer çinko günde 2-3 kez toplam 150 mg verilir.
- Küçük çocuklarda (6-16 yaş ve kilo <50 kg) elementer çinko günde 3 kez toplam 75 mg ve <6 yaş günde 2 kez toplam 50 mg önerilir. Boş mideye yemekten en az bir saat önce ya da 2-3 saat sonra verilmelidir.

4. Etkinlik: Çinko ile ilgili deneyimler genellikle şelatör tedavisini izleyen idame dönemine ait verilere dayanmaktadır. Ancak özellikle D-penisilamin tedavisi altında nörolojik kötüleşme olan vakalarda, gebelikte ve küçük çocuklarda primer tedavide de kullanılabilir. Tek başına kullanımda nörolojik hastalıkta oldukça etkin olmakla beraber hepatik hastalıkta sonuçlar tatmin edici değildir. Çinko monoterapisi alan çocuklarda karaciğer fonksiyonlarının izlemi ve enzimlerde artış olması durumunda şelatör eklenmesi önerilir. Ancak çoğu klinisyen primer tedavide D-penisilamin veya trientin tercih etmektedir. Şelatör + çinko kombinasyon tedavisinin teorik olarak hem bakır emiliminin engellenmesi, hem de bakırın uzaklaştırılması yönünden teorik olarak avantajı vardır. Deneyimler daha çok dekompanze karaciğer hastalarının verilerine dayanmaktadır ve oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir.

5. İstenmeyen etkiler: En sık yan etki gastrointestinal bozukluklardır. Yaklaşık %20 olguda ciddi dispepsi ve gastrit görülür. Bu durumda alternatif çinko preparatlarına ya da şelatör tedaviye geçilebilir. Hepatik yetmezlik tanımlanmıştır. Nörolojik kötüleşme sık değildir. Klinik olarak pankreatitin eşlik etmediği amilaz ve lipaz yükselmeleri görülebilir.

6. Çinko ve gebelik: Fetal anormallik riskinde artış saptanmamıştır. Hayvan çalışmalarında teratojen etki gözlenmemiştir.

7. Emzirme: Çinko anne sütüne geçer. Laktasyonun ilerleyen dönemlerinde sütteki konsantrasyonu azalır. Sütteki miktarı oral alımdan etkilenmez.

Kaynaklar

1. Piotr S, Wojciech J, Anil D, et al. Wilson's disease in children: a position paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66:334-44.
2. Wilson disease: Treatment and prognosis - UpToDate
3. Zinc sulfate: Pediatric drug information - UpToDate
4. Penicillamine: Pediatric drug information - UpToDate
5. Trientine: Pediatric drug information - UpToDate

M. KARACİĞER HASTALIKLARINDA N-ASETİL SİSTEİN KULLANIMI

N-Asetil Sistein (Assist, ACT, Musinac®)

- Ampul 300 mg/3 ml
- Oral formlar 600 mg; 1200 mg; 200 mg, 100 mg Eff. Tablet, saşe, granül

Etki mekanizması: N-asetil sistein (NAC), asıl asetaminofen antidotu olarak etki gösterir. Diğer karaciğer hastalıklarında nasıl etki ettiği tam anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, antioksidan ve vazodilatör etkiyle doku hipoksisini düzelttiği sanılmaktadır.

Endikasyonları

- Asetaminofen zehirlenmeleri ve hepatotoksisite
- Asetaminofen dışı toksik hepatitler
- Alkolik ve non-alkolik karaciğer yağlanması
- Mantar zehirlenmesi
- Siroz komplikasyonları, hepatorenal sendrom, karaciğer fibrozisi

NAC kullanımının kesinlik kazandığı tek tedavi uygulaması asetaminofen zehirlenmesidir. Diğer karaciğer hastalıklarında etkinliği tam kanıtlanmamışsa da bazı olgu ve deneysel çalışmalarda etkin olduğu vurgulanmıştır.

Dozaj:

Asetaminofen zehirlenmesinde 20-48 saat İV infüzyon şeklinde uygulanır. Asetaminofen alımından sonra 18 saatten geç başvuranlarda İV tedavi etkinliğinin azaldığı, bu olgularda oral formların da kullanılabileceği bildirilir. Ancak hastada karaciğer yetmezliği bulguları mevcutsa her zaman İV kullanım tercih edilmelidir.

- Asetaminofen zehirlenmesinde hepatotoksisiteyi önlemek için uygulanan intravenöz NAC protokolünde:

İV uygulama: 150 mg/kg İV bolus (15-60 dk); ardından 12,5 mg/kg/saat hızında 4 saat ve sonra 6,25 mg/kg/saat 16 saat süreyle uygulanır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda, intravenöz bolusu takiben 6,25 mg/kg/saat hızındaki infüzyona hasta karaciğer nakli olana, hepatik ensefalopatisi düzeline kadar veya INR 2'nin altına düşene kadar devam edilir.

Oral uygulama: 140 mg/kg yükleme dozunu takiben 4 saat ara ile toplam 17 kez 70 mg/kg olarak uygulanır.

Yan etkiler: Alerji ve anjiyoödem, döküntü, bronkospazm, bulantı, kusma, hipertermi, terleme, taşikardi, hipotansiyon, eklem ağrıları

Kaynaklar

1. Köseoğlu H, Ersoy O. Karaciğer hastalıklarında N-asetil sistein kullanımı. Güncel Gastroenteroloji. 2014;18:119-124.
2. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis World J Gastroenterol 2007;13: 5127- 32.
3. Klein-Schwartz W, Dovon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. Expert Opin Pharmacother 2011;12:119-30.
4. Siu JT, Nguyen T, Turgeon RD. N-acetylcysteine for non-paracetamol (acetaminophen)-related acute liver failure. Cochrane Database Syst Rev 2020.
5. Vargha R, Mostafa G, Burda G, et al. Treatment with N-acetylcystein and total plasma exchange for extracorporeal liver support in children with paracetamol intoxication. Klin Padiatr 2014;226:84-5

