

## GASTROİNTESTİNAL FONKSİYONU ETKİLEYEN İLAÇLAR

Chris J. Van Boxtel

Peptik Ülser Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar · İntestinal Antiinflatuar Ajanlar · Antispazmodik Ajanlar · Antiemetikler Ve Prokinetik Ajanlar · Antidiyareikler · Laksatifler · Safra Asitleri

### I. PEPTİK ÜLSER HASTALIĞININ

### TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

#### I.a. Giriş

Gastrik asit sekresyonu üç farklı aşamada gerçekleşmektedir. Sefalık aşamada vagal stimülasyon sağlayan ve bu yolla artmış asit sekresyonunu arttıran gıda antisipasyonu. Gastrik aşamada ana uyarıcı mide distansiyonudur. Fakat gastrik asit sekresyonu kalsiyum, alkol, kahve ve diğer ksantinler gibi ekzojenöz ürünler tarafından da uyanlabilmektedir. Ayrıca bazı aminoasitler, örneğin fenilalanin ve triptofan, uyarıcı faaliyette bulunur. İntestinal aşamada, uyarıcı faktörler proteinler, protein sindirim ürünleri ve ince bağırsak distansiyonudur. Gastrik asidin oluşumu, karbonik anhidrazın  $\text{CO}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'dan  $\text{H}^+$  ve  $\text{HCO}_3^-$  oluşturduğu paryetal hücrelerin içinde gerçekleşmektedir.  $\text{H}^+/\text{K}^+-\text{ATPaz}$ 'ın aktivasyonu ile  $\text{H}^+$  iyonları  $\text{K}^+$  ile değiştirilerek lümene boşaltılır.  $\text{HCO}_3^-$   $\text{Cl}^-$  ile değiştirilerek  $\text{HCl}$  boşaltımı sonucu alınır. Bu işlem gastrik histamin  $\text{H}_2$  reseptörleri, muskarinik reseptörler ve gastrin reseptörleri tarafından stimüle edilir ve somatostatin reseptörleri tarafından inhibe edilir.

Peptik ülser hastalığının medikal tedavisinin amaçları, semptomları gidermek, ülseri iyileştirmek

ve tekrar etmesini önlemektir. Bunların ilk ikisi için terapötik taktikler başta gastrik asit olmak üzere agresif faktörleri azaltmayı ve defansif ve sitoprotektif faktörleri teşvik etmeyi ve ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Gastrik asidi nötralize etmek için antasitler etkilidir ve  $\text{H}_2$  histamin reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri gastrik asit sekresyonunu azaltır. Sitoprotektif ajanların kullanımı diğer tedavi yöntemleri ile birlikte genellikle olumlu karşılanır. *Helikobakter pilori* testi pozitif olan hastalarda bu bakterinin antimikrobiyal ajanlarla yok edilmesi iyileşmeyi teşvik eder ve hastalığın nüksetmesi olasılığını azaltır. *H. pilori*'nin yok edilmesi ve *H. pilori* pozitif olan tüm ülserlerin (ülserlerin %60'ı) tedavisi için değişik tedavi rejimleri bulunmaktadır. Bu rejimler çoğunlukla amoksisilin, metronidazol ve bizmut subsalisilatın birlikte kombinasyonlarıdır. Genellikle omeprazol gibi bir gastrik asit sekresyon inhibitörü de eklenmektedir. Peptik ülser hastalığının önlenmesi için aspirin dahil steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (NSAID) gibi ülserojenik medikasyondan kaçınmak muhtemelen en önemli stratejidir. Gastrik asiditeyi azaltmak da reflü özofajitin tedavisinde temel bir yaklaşımdır.

#### I.b. Antasitler

Antasitler tuz ve su oluşturarak gastrik pH değerini yükselten gastrik hidroklorik asitle reaksi-

yonu giren zayıf bazlardır. Bikarbonat ve karbonat içeren antasitlerden  $\text{CO}_2$  salınmaktadır.

Antrumun pH değerinin yükseltilmesi gastrin sekresyonunu arttıracaktır; bu da kompansatuvar asit ve pepsin sekresyonu ile sonuçlanacaktır. Pepsin pH 5.0'da geri dönüşlü şekilde inaktive olur ve daha yüksek pH değerlerinde ise geri dönüşsüz şekilde inaktive olur. Fakat kısmi nötralizasyon aslında peptik aktiviteyi artırır. Antasitler nötrleştirme etkileri ve kapasiteleri ile elektrolit bozuklukları gibi advers etki riskleri bakımından önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Antasitler bağırsak motilitesini etkiler. Magnezyum tuzları intestinal motiliteyi artırır fakat alüminyum sırayla diyare ve kabızlık riskleri bannırarak intestinal motiliteyi düşürür. Gastrik ve üriner pH'ı yükselterek ve gastrik motiliteyi etkileyerek antasitler bir kısım ilaçlarla etkileşim içine girer ve kinetiklerini değiştirir.

### **I.b.1. Magnezyum Bileşikleri**

Magnezyumun trisilikat, hidroksit, karbonat ve oksid tuzları dispepsinin hafifletilmesi, reflü özofajiti ve peptik ülserlerin tedavisi için kullanılan birçok antasit preparatların bileşenleridir. Ayrıca  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  fosfatı bağlar.  $\text{Mg}(\text{OH})_2$   $\text{H}^+$  ile oldukça hızlı bir şekilde reaksiyona girer. İlgili karbonat,  $\text{MgCO}_3$  daha yavaş reaksiyona girer.  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  midenin boşalmasını yavaşlatıp nötrleşme etkisini uzatabilir. %5'e kadar büyük dozlarda absorbe edilebilir. Magnezyum renal yolla atılır ve renal bozukluğu olan hastalarda birikme meydana gelebilir. Hipermağnezemi mide bulantısı, kusma, EKG değişiklikleri, solunumun ve zihinsel faaliyetin azalması ve komaya neden olabilir.

### **I.b.2. Alüminyum Bileşikleri**

Alüminyum içeren antasitler gastrik pH'ı arttırmanın dışında safra asitlerini, çeşitli proteinleri

ve fosforu absorbe eder. Renal bozukluğu olan hastalarda fosfat bağlayıcı olarak kullanılabilirler. Safra tuzlarının bağlanması, reflüünün sorun olduğu durumlar için yararlı bir özelliktir. Ayrıca  $\text{Al}(\text{OH})_3$  partikülleri pH 3'ün üzerinde adsorpsiyon ile pepsin aktivitesini azaltabilir.  $\text{Al}(\text{OH})_3$  oldukça yavaş hareket eder. Karmaşık kümeler oluşturarak sürekli nötrleştirme kapasitesine sahiptir.  $\text{Mg}^{2+}$  ve  $\text{Al}^{3+}$  hidroksidlerinin kombinasyonları hızlı bir şekilde hareket eder ve sürekli nötrleştirme kapasitesine sahiptir. Magaldrat gastrik asit tarafından doğrudan  $\text{Mg}^{2+}$ 'ya ve  $\text{Al}(\text{OH})_3$ 'e çevrilen hidroksimagnezyum alüminat kompleksidir. Yalnız başına kullanıldığında alüminyum bileşikleri kabızlığa sebep olma eğilimi gösterir. Bu yüzden birçok preparat normal bağırsak fonksiyonunu tek başına kullanımları kadar etkilemeyen alüminyum ve magnezyum bileşiklerinin bir kısmını içerir. Az miktarda alüminyum absorbe edilir ve renal fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece çoğu kez kolayca vücuttan idrarla atılır. Absorbe edilen  $\text{Al}^{3+}$  osteoporoz, ensefalopati ve proksimal miyopati oluşumuna katkıda bulunur.

### **I.b.3. Kalsiyum Bileşikleri**

$\text{NaHCO}_3$  ve  $\text{CaCO}_3$  partikül boyutları ve kristal yapısına bağlı olarak HCl'yi hızlı ve etkili bir şekilde nötralize edebilir.  $\text{NaHCO}_3$  hızlı hareket eder fakat nötralize olmamış  $\text{NaHCO}_3$  absorpsiyonu, ödem, hipertansiyon ya da kalp yetmezliğine yol açabilen alkaloz ve sodyum retansiyonu riskleri yaratır. Ayrıca, nötralize antasitler endojenöz  $\text{NaHCO}_3$ 'ün absorpsiyonuna izin vererek alkalozu yol açabilir.  $\text{Ca}^{2+}$  gastrin sekresyonunu uyarabilir ve HCl ve kalsiyum içeren antasitler ribaund asit hipersekresyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Oral yoldan verilen  $\text{Ca}^{2+}$ 'nın yaklaşık %15'i absorbe edilir; bu üremi hastalarında sorunlara yol açabilir. Bu durumda  $\text{NaHCO}_3$  ve  $\text{CaCO}_3$  hiperkal-

semiye yol açabilir ve renal fonksiyonu daha da bozabilir.

Büyük dozlarda  $\text{NaHCO}_3$  ya da  $\text{CaCO}_3$  verildiğinde çok fazla  $\text{Ca}^{2+}$  ve alkali emiliminden kaynaklanan süt-alkali sendromu meydana gelebilir.  $\text{NaHCO}_3$  ve  $\text{Al}(\text{OH})_3$  hem karbonatın hızlı etkisine hem de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ 'ün uzun süreli etkisine sahiptir.

### **I.c. Gastrik Asit Sekresyon İnhibitörleri**

#### **I.c.1. $\text{H}_2$ Histamin Reseptör Antagonistleri**

$\text{H}_2$  reseptör antagonistleri kompetitif olarak histaminin  $\text{H}_2$  reseptörleri ile etkileşimini inhibe eder. Bunlar fazlasıyla seçicidir ve  $\text{H}_1$  reseptörleri dahil diğer reseptörler üzerinde klinik olarak ilgili bir etkisi yoktur. Histamin diğer birçok uyarının etkilerini dengelerken  $\text{H}_2$  reseptör antagonistleri ayrıca gastrin ve muskarinik agonistler tarafından uyarılan asit sekresyonunu inhibe eder. Klinik olarak en önemli faaliyeti bazal (açlık sırasında) ve noktürnal sekresyonun inhibisyonudur. Bu sınıfın ilk ajanı olan simetidin sonra ranitidin, famotidin, nizatidin ve roksatidin gibi birçok rakip piyasaya sürülmüştür.

$\text{H}_2$  reseptör antagonistleri hızla ve neredeyse tamamen absorbe edilir; fakat bazılan biyoyararlanımı düşürerek metabolizmaya ilk önce girebilir. Hepatik metabolizmayı etkisi altına almasına rağmen, bu ilaçlar metabolize edilmeden büyük ölçüde idrarla atılır. Bu yüzden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaçların dozajlarını azaltmak gerekir.

Advers etki vakaları düşüktür ve genellikle hafiftir.  $\text{H}_2$  antagonistlerinin hızlı intravenöz infüzyonu bradikardiye sebep olabilir. Simetidin kan-beyin bariyerini geçmeye daha eğilimlidir ve özellikle

yaşlı ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda somnolans ve konfüzyon gibi merkezi sinir sistemi (MSS) etkilenmeleri açıklanmıştır. Bu sınıftaki ilaçlardan yalnızca yüksek dozlardaki simetidin, androjen reseptörleri ve sitokrom P450 aracılığıyla östradiol hidroksilasyonunun inhibisyonuna bağlı prolaktin sekresyonunda bir artışla açıklanabilecek antiandrojenik etkileri bulunmaktadır.

Mikrosomal sitokrom P450 inhibe ettiği için simetidin diğer  $\text{H}_2$  reseptör antagonistlerinde görülmeyen yüksek bir ilaç etkileşimi potansiyeli taşımaktadır. Antikoagülanlar, anti epileptiklerin çoğu, bazı beta blokerler, varfarin, teofilin ve birçok hipnotikler, nöroleptikler ve antidepresanların azaltılması etkinin artmasını sağlayabilir.

#### **I.c.2. Proton Pompa İnhibitörleri**

Nötr pH'de proton pompa inhibitörleri kimyasal olarak kararlı, lipitte çözünen, inhibitör aktivitesi olmayan zayıf bazlardır. Bir asit ortamında protonlanırlar ve sülfonamid oluşur. Bu sülfonamid gastrik paryetal hücrelerde  $\text{K}^+\text{H}^+\text{-ATPaz}$  proton pompasına kovalent olarak bağlanıp bu enzimi ve bu yolla  $\text{H}^+$  iyonunun lümenine girişini geri döndürsüz şekilde inhibe eder. Yeniden asit sekresyonu ancak yeni  $\text{K}^+\text{H}^+\text{-ATPaz}$  molekülleri oluşuktan sonra mümkün olur.  $\text{H}_2$  reseptör antagonistlerinin tersine bu ajanlar gastrik sıvının, intrinsik faktörün ve pepsin sekresyonunun hacmini çok az miktarda değiştirir. Gastrik motiliteye etki etmezler. Bu sınıfa dahil olan ajanlar omeprazol, lansoprazol ve pantoprazoldür. Gastrik asit dirençli formülasyonlarının alınımından sonra hızla ve hemen hemen tamamen emilirler. Yiyeceklerle ya da antasitlerle verildiğinde biyoyararlanım azalabilir. Eliminasyon karaciğerde metabolizma yoluyla ve inaktif metabolitlerin renal ekskresyonu yoluyla gerçekleşir. Fakat, eliminasyon

yanı ömrü yukarıda açıklandığı gibi çok değişken olup aksiyon süresi ile ilgili değildir.

Bu güne kadar önemli bir advers etki kaydedilmemiştir. Ratlarda muhtemelen hipergastri-neminin etkilerinden dolayı karsinoid tümörlere rastlanmıştır. Jinekomasti ve empotans meydana gelebilir. Yükselmiş gastrik pH yüzünden ve lansoprazol ve omeprazol hepatik mikrosomal sitokrom P450 aktivitesini inhibe ettiği için ilaç etkileşimleri riski bulunmaktadır.

### **I.d. Sitoprotektif Ajanlar**

Sukralfat bir sukroz hidrojen sülfat alüminyum kompleksidir. Serbest  $SO_4^{2-}$  grupları midede proteinlere bağlanır ve bu yolla mukus,  $HCO_3^-$  ve de muhtemelen prostaglandin üretimini artırır. Hidroklorik asitle tepkime sonucu ülser kraterlerinin tabanına 6 saate kadar yapışan macunsu bir jel üreterek mukoprotektif etki yaratır. Antasitler bu koruyucu jelin oluşumunu engeller. Üstelik sukroz oktasülfatın peptik hidrolizi *in vivo* (yaşayan organizmanın içerisinde) inhibe ettiğine de inanılmaktadır. Sukralfat, en sık görülen yan etkisi kabızlık olan güvenli bir ajandır. Yalnızca minimal sukralfat olmasına rağmen böbrek yetersizliği olan insanlarda alüminyum zehirlenmesi meydana gelebilir.

Koloidal bizmut subsitrat ve bizmut subsalisilat, asit pH'de proteinlerle kısıpılarak ülseri gastrik asitten, pepsinden ve safradan korur. Bu ajanlar hasarlı dokuya büyük eğilim gösterirler ve ülser kraterlerinin tabanında gözle görülür örtü oluştururlar. Düodenal ve ülserlerin tedavisinde bizmut preparatlarının etkisi,  $H_2$  antagonistleri ve diğer ülser iyileştirici ajanlara göre daha olumludur; nüksetme oranı diğer ilaçlara göre daha düşüktür. Ayrıca bizmutun gözlenen yararları, peptik ülser hastalığı

ile epidemiyolojik olarak yakından ilgili olan *Helicobacter pilori*'ye karşı antibakteriyel etkisini yansıtmaktadır.

Bakteriyel  $H_2S$  ile tepkimeye girildiğinde ağız boşluğu ve feçes siyaha boyanacaktır. Bizmut ve bizmut subsalisilat kullanıldığında salisilat, az miktarlarda emilir. Fakat hem bizmut hem de salisilat normal kullanımla toksik seviyeye ulaşmaz.

### **I.e. Peptik Ülser Hastalığının Tedavisinde Diğer İlaçlar**

Mizoprostol, kararlı bir prostoglandin E<sub>2</sub> analogudur. Paryetal hücrede histamin tarafından uyarılmış adenil siklaz aktivitesini inhibe ederek asit sekresyonunu azaltır. Fakat, gastrik asit sekresyonunu inhibe etmek için gerekli olan dozajlar, yükselmiş mukus ve  $HCO_3^-$  sekresyonu gibi sitoprotektif etkiler elde etmek için gereken dozajlardan daha yüksektir. İndikasyonu, temel olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID) ile ilgili gastrik ülserasyonuna karşı korumadır.

Advers etkileri nadir olmakla birlikte hastaların %30'unda görülen diyare ve abdominal kramplar kullanımı kısıtlayabilir. Mizoprostol düşüklere sebep olabileceği için gebe kadınlarda kullanımından kaçınılmalıdır ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için uygun kontrasepsiyon önerilmelidir. Gelişmekte olan insan fetüsü üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Pirenzepin, imipramin ile yakın sayılabilecek bir yapıya sahip trisiklik bir ilaçtır.  $M_1$ -,  $M_2$ - ile ilgili ve  $M_3$ - muskarinik reseptörleri için seçiciliği bulunmaktadır. Muhtemelen postgangliyonik muskarinik  $M_1$ - kolinerjik reseptörleri ile etkileşme yoluyla alt

özofajiyal sfinkterin rahatlamasını inhibe edebilir. Pirenzepin ve analogu telenzepin hem gastrik sekresyonu hem de gastrik asidi engeller. Fakat, zayıf etkinliği ve yüksek antikolinerjik advers etki insidansı sebebiyle bu ilacın yarar-risk oranı diğer antiülser ajanlarına göre daha fazla olumsuzluk taşır.

Karbenoksolon glisirik asit türevidir ve hem karbenoksolonun hem de likorisin ülser iyileştirici özelliği bulunmaktadır. Fakat, karbenoksolonun sıklıkla Na<sup>+</sup> ve sıvı retansiyonu, hipertansiyon ve hipokalemiye yol açan fazla miktarda mineralokortikoid aktivitesi vardır. Bu yüzden rutin kullanım için tavsiye edilmez.

Alginatlar alglerden elde edilir ve asidik reflüyü düşürüp asidin özofajiyal klirensini yükseltebilir. Alginik asit kombinasyonları ve Gaviscon®, bu preparatlara dahildir. Aksiyon mekanizması alginat bileşeni mukoza ve gastrik içeriğin üzerinde yapışkan bir tabaka oluşturup reflüyü azatma şeklinde olabilir. Fakat, bu ürünlerin gastroözofajiyal reflüyü kontrol etmedeki etkinliği tartışmalıdır.

## II. İNTESTİNAL ANTİİNFLAMATUAR

### AJANLAR

Sulfasalazin, kolonun ve ülseratif kolitin tutulumunun eşlik ettiği aktif Crohn hastalığının tedavisinde etkili olduğu görülen ilk 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türdeşi idi. Sulfasalazin ile uygulanan idame tedavisi nüksetme oranını düşürür. Fakat, çok sayıda hasta sulfasalazinin içeriğinde bulunan sulfa ögesinden kaynaklanan advers etkilerle karşılaşır. Bu durumda yalnızca 5-aminosalisilik asit preparatları kullanılabilir.

Sulfasalazin proksimal bağırsakta emilir ve bundan sonra safrada değişmemiş olarak atılır. Dolayısıyla oral yoldan verilen sulfasalazinin büyük bölümü kolona bu şekilde ulaşır. Daha sonra intestinal flora tarafından bileşenleri olan sulfapiridin, bir sulfonamid antimikrobiyal ajan ve 5-aminosalisilik asite (5-ASA) ayrılır. İnflamatuvar bağırsak hastalığında sulfa ögesi yalnızca advers reaksiyon profiline katkıda bulunurken 5-ASA'nın yararlı etkilerden sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. 5-ASA'nın bir kısmı absorbe edilip 0.5-1.5 saat yarı ömürle idrarla atılmasına rağmen büyük kısmı feçesle değişmemiş olarak atılır. Sulfapiridin büyük ölçüde tekrar emilir, karaciğerde metabolize edilir ve asetilatör fenotipe bağlı olarak yarı ömürle 5-15 saatte idrar yoluyla atılır.

Yavaş asetilatörlerde advers reaksiyon daha sık meydana gelir. Glikoz 6 fosfat dehidrojenaz eksikliği ve agranülositoz olan hastalarda akut hemoliz içerirler. Hastaların %20'sinde ateş, ertraljiler ve döküntüler meydana gelir. Gastrointestinal şikayetler sık görülür. Fotosensitivite dahil hipersensitivite reaksiyonları da görülür. Hepatik fonksiyon bozuklukları daha az sıklıkta meydana gelir.

5 aminosalisilik asit oral yoldan etkili değildir çünkü yetersiz şekilde absorbe edilir ve alt intestine ulaşmadan önce çözünür. Fakat, süpozituar olarak ve rektal enemalarda kullanılabilir.

Fakat, ilacı alt intestine ileten iki oral formülasyon bulunmaktadır. Mesalazinde 5 aminosalisilik asit polimer kaplı oral preparat içinde formüle edilir. Olsalazin bir azo bağla bağlanan bir 5 aminosalisilat dimeridir. Glikokortikoid terapisi, inflamatuvar bağırsak hastaları, kronik ülseratif kolit ve Crohn hastalarında endikedir. Ajanlar prednizolon, hidrokortizon ve budesonid olup sonuncusu karaciğerde

hızla metabolize edildiği için ağırlıklı olarak lokal bir etkiye sahiptir. Kolit için prednizolon ve sodyum fosfat formülasyonları enema olarak kullanılır. Kortikosteroidler Crohn hastalığında tedavinin dayanak noktasıdır. Siklosporin, azatiyoprin ve metotreksat gibi immünosupresiflerin de aktif Crohn hastalığında etkili tedavi yaklaşımları olduğu görülmüştür.

Tümör nekrozis faktör (TNF) antagonistlerinin kullanımı Crohn hastalığının kontrolünde tamamen yeni bir yaklaşımdır. Antitümör nekrozis faktörüne yönlendirilen monoklonal antikor, infliksimab, Crohn hastalığının tekrarlanmış tedavilerinde güvenli ve oldukça etkilidir.

### III. ANTİSPAZMODİK AJANLAR

#### III.a. Muskarinik Reseptör Antagonistleri

Muskarinik reseptör antagonistleri doğal yolla oluşan ajanlar ile bunların türevleri ve sentetik antimuskarinikler olarak ayrılabilir. Doğal yolla oluşan muskarinik reseptör antagonistleri, belladonna bitkisinin alkaloidleridir. Bunların en önemlileri atropin ve skopolamindir. H<sub>2</sub>-selektif histamin reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri, atropin ve diğer selektif olmayan muskarinik reseptör antagonistlerini asit sekresyonu inhibitörleri yerine koymuşlardır. Gastroenterolojide antikolinergikler olarak kas spazmlarının rahatlatılmasında kullanılan antimuskarinikler düz kaslar ve gastrointestinal trakt motilitesi üzerinde etkiler göstermiştir. Tükürük sekresyonu muskarinik reseptör antagonistleri tarafından inhibisyona duyarlıdır. Çoğu zaman bir ikilem olan iritabl bağırsak sendromunun tedavisinde kısa süreli antispazmodiklerle birlikte bir yüksek lif sürdürme diyeti yararlı olabilmektedir.

#### III.a.1. Belladonna Alkaloidleri ve Türevleri

Bir üçüncül amin olan atropin asetilkolin aktiviteyi kompetitif olarak antagone eder. Tam terapötik atropin dozları mide, düodenum, jejunum, ileum ve kolonun motor aktivitesi üzerinde peristaltik kasılmaların gerginliği ve büyüklüğünde bir azalma ile karakterize kesin ve uzatılmış inhibitör etki yaratır. Atropinin safra kesesi ve safra kanalı üzerinde hafif bir antispazmodik etkisi vardır. Daha az advers etki yaratan ajanlar gastroenterolojide atropinin yerini almıştır.

Belladonna atropin ile aynı şekilde hareket eder; tentür olarak ve de biliyer ve intestinal antispazmodik hareketi için kullanılan belirli polikomponent preparatlarda bulunur. Belladonna alkaloidleri gastrointestinal traktan hızlı absorpsiyon gösterirler.

Santral aksiyonları olmadan skopolaminin dördüncül amonyum türevleri olan butilskopolamin ve metaskopolamin bromid ile homatropinin dördüncül türevi olan homatropin metilbromid antimuskarinik aktivitedeki atropinden daha az etkilidir. Gastroenterolojide antispazmodik aksiyonları için kullanılırlar. Genel oral dozları 6-8 saat etki eder. Fakat, dördüncül amonyum türevleri bir oral dozdan sonra yetersiz şekilde emilirler ve etkinlikleri bu yüzden çok değişkendir. Yalnızca parenteral uygulamalar tavsiye edilir.

#### III.a.2. Sentetik Antikolinergikler

Hiyosiyamin bir üçüncül amindir. Üçüncül aminler kan-beyin bariyerini geçme potansiyeline sahiptir ve oral emilimleri oldukça iyidir. Antispazmodik özellikleri için kullanılan diğer üçüncül aminler disiklomin ve fensiklimindir.

Bir dördüncül amonyum bileşiği olan propan-telin, sentetik muskarinik reseptör antagonistleri içinde kullanım alanı geniş olanlardan biridir. Pro-pantelin düz kas spazmlarını da içeren gastrointes-tinal düzensizliklerinin birleşik tedavisinde endike-dir. Klinik izlenim, dördüncül amonyum bileşikleri-nin gastrointestinal aktivite üzerinde nispeten daha büyük bir etkisinin olduğu yönündedir. Daha az lipofilik olup kan-beyin bariyerini geçmeye daha az eğilimlidir. Bu kategorideki diğer ilaçlar anisotropin, klidinyum, glikopirolat, sopropamid iyodid ve mepenzolat bromididir.

### **III.b. Non-antikolinergik Antispazmodikler**

Bu bileşiklerin muskarinik reseptörlerle fark edilir bir yakınlığı yoktur. Aksiyon mekanizmaları sodyum kanallarına girmek ve bu yolla düz kas hü-crerine kalsiyum akışını engellemek üzerine kuru-ludur. Bu gruptaki ajanlar papaverin, mebeverin, pinaverin ve de disikloverindir. Disikloverin yapısal olarak antimuskariniklerle ilgili olan bir üçüncül amin olmasına rağmen, düşük dozlarda oldukça az antimuskarinik aktivitesi bulunmaktadır. Doğrudan seçici olmayan düz kas gevşeticisi olarak hareket ettiği görülmektedir. Mebeverin, papaverin benzeri özelliklere sahip olup gastrointestinal traktın düz kası üzerinde seçici spazmolitik olduğu öne sürül-mektedir. Oddi sfinkteri üzerindeki spazmolitik etkisi papaverinin etkisinden yaklaşık 10 misli daha büyüktür. Bu ilaçlar, glokom ve prostat hipertrofi-si gibi antikolinergiklerin kontraendike olduğu hasta-lıklarda intestinal, biliyer ve genitouriner spazmla-rın rahatlatılmasında endikedir.

## **IV. ANTIEMETİKLER VE PROKİNETİK**

### **AJANLAR**

#### **IV.a. Antiemetikler**

Hipotalamustaki bulantı merkezi, kemo-efektör tetik bölgeden (CETZ) ve duygusal, görsel ve olfak-tör alanlar gibi kortikal merkezler ile iç kulak ve gastrointestinal trakt gibi periferik kaynaklardan sinyaller alır. Temel olarak muskarinik mekanizma-lar bulantı merkezinde faaliyet gösterirken dopa-minerjik mekanizmalar CETZ'de baskındır. CETZ ilaçlar da dahil olmak üzere bir zenobiyotikler yığını ile uyandırılabilir.

Merkezi olarak hareket eden ajanlar dopamin antagonistleri, antikolinergikler, muskarinik resep-törlere oldukça yakın histamin H<sub>1</sub> reseptör anta-agonistleri, bulantı merkezine giden gastrik vagal aferen lifler üzerinde bulunan reseptörler üzerinde faaliyet gösterdiği varsayılan serotonin 5-HT<sub>3</sub> anta-agonistleri ve merkezi kanabinoid reseptörleri üze-rinde faaliyet gösteren kanabinoidleri içerir. Ben-zodiyazepinler kemoterapötik ajanlar tarafından başlatılan bulantı ve kusmanın kontrolünde yararlı tamamlayıcılar olabilir.

Antikolinergik ajan skopolamin yalın formülasy-onu olarak kullanılabilir. Yavaş salınımı 3 günlük bir hareket süresine sebep olur. Taşıt tutması için oldukça etkilidir.

Gastrointestinal traktta ki reseptörlerin uya-rılmasını yavaşlatan tüm ajanlar lokal faaliyet gös-terir. Lidokain gibi lokal anestetiklerin yapışkan formülasyonu reseptör aktivitenin kusma eşliğini yükseltir. Adsorbanlar ve kaolin ve pektin gibi mukoza koruyucu ajanlar ile aktif kömür, bizmut

subsalisilat, attapulgit ve kolestiraminin benzer etkileri bulunmaktadır. Kola şurubu ve fosforillenmiş karbonhidrat gastrointestinal kas spazmını azaltır ve kusma merkezine daha az girdi iletilmesi sonucunu ortaya çıkarır.

Glükokortikosteroidler özellikle diğer antiemetiklerle birlikte kemoterapötik ajanların sebep olduğu bulantı ve kusmayı kontrol etmede etkilidir. Bu konuda deksametazon ve metilprednizolonun etkinliği en iyi şekilde belgelenmiştir. Fakat faaliyet mekanizmaları iyi anlaşılmış değildir.

Domperidon, yüksek CEFZ seçiciliği olan bir dopamin antagonistidir. Fakat, MSS'ye çok iyi girmez; ana etkileri perifer ile sınırlıdır ve antiemetik etkileri metoklopramidin etkilerinden daha azdır. Daha az seçici olan dopamin blokerleri metoklopramid, prometazin ve proklorperazin gibi nöroleptiklerdir. Bir prokainamid türeği olan metoklopramidin antiemetik etkisi beyindeki dopamin reseptörlerini bloke etmesinden kaynaklanır. Prokinetik faaliyeti periferik antidopaminerjik etkilerle ortaya konur. Metoklopramid postoperatif dönemde, infeksiyonda, üremide, radyasyon hastalığında ve kanser kemoterapisi sırasında antiemetik etkinlik gösterir. Fakat Meniere hastalığında ya da araç tutmasında veya diğer labirintin rahatsızlıklarına bağlı bulantı ve kusmada etkisizdir. Piperazin türeği bir fenotiazin türeği olan proklorperazin potent antiemetik aktivitesi, zayıf antikolinergik aktivitesi ve oldukça düşük sakinleştirici etki oluşturma potansiyeli olan bir nöroleptiktir. Belirgin antikolinergik özellikleri olan histamin H<sub>1</sub> reseptör antagonistleri araç tutmasının engellenmesinde tedavinin dayanak noktasıdır. Bazı H<sub>1</sub> antagonistleri baş dönmesinin bastırılmasında yararlıdır. Tek başlarına bu ajanların kemoterapinin sebep olduğu kusmaya karşı etkisi azdır. En yeni tanıtılan ajanlar ondansetron, granisetron ve

tropisetron gibi serotonin 5-HT<sub>3</sub> antagonistleridir. Kemoterapi ve radyoterapinin sebep olduğu kusmaların kontrol altına alınmasında etkili olmasına rağmen bu ajanların steroid antiemetik benzodiazepin kombinasyonlarından daha iyi olduklarına dair bir kanıt yoktur.

#### IV.b. Prokinetik Ajanlar

Gastrik motilite, kolinerjik ve dopaminerjik reseptörlerin uyarılmasıyla büyük ölçüde etkilenir. Üstelik gastrointestinal peptid motilin de bir prokinetik ajandır. Belirli reseptörlerle etkileşime girerek gastrik boşaltımı uyarır. Antibiyotik eritromisin de bu reseptörlerde bir agonist olarak faaliyette bulunur.

Bir kısmı antiemetik ajan olarak kullanılan metoklopramid, sisaprid ve domperidon prokinetik ajanları gastrik hipomotilite hastalarının tedavisinde önemli bir rol oynar. Fakat bu ajanların iritabl bağırsak sendromu için yararlılığı tartışmalıdır. Metoklopramid, dopaminerjik agonist aktivitesiyle ve miyenterik nöronlardan asetilkolin salınımını artırarak ve de muhtemelen muskarinik reseptörleri asetilkoline hassaslaştırarak gastrointestinal motiliteyi ve gastroözofajiyal sfinkterin normal gerginliğini artırır. Metoklopramidin gastrointestinal faaliyeti atropin ile bloke edilir. Metoklopramid bu şekilde özofajiyal reflüyü azaltır ve gastrik boşaltımı artırır. Oral uygulamadan sonra hızla absorbe edilir fakat önemli bir hepatik ilk geçiş metabolizması biyoyararlanımı düşürür. %30'a kadarki değişmemiş olarak idrar ile atılır ve böbrek yetersizliğinde yarı ömrü önemli ölçüde uzar. Metoklopramid özellikle çocuklarda ve yaşlılarda tortikolis gibi ciddi ekstrapiramidal reaksiyonlar yaratabilir.

Domperidonun gastrointestinal motilite üzerindeki etkisi metoklopramidin etkisine benzer fakat



muskarinik antagonistlerle azaltılmaz. Domperidonun yararlı etkileri dopamin D<sub>2</sub> reseptör antagonizmine atfedilir. Gastrik boşaltım gastrik peristalsiste bir artış ve pilorusun rahatlaması ile arttırılır. Domperidon hızla absorbe edilir fakat biyoyararlanımı düşüktür ve de ilacın ve metabolitlerinin büyük bir kısmı feçesle atılır. Kan-beyin bariyerini geçmekte zorluk çekmesine rağmen ekstrapiramidal reaksiyonlar rapor edilmiştir. Sisaprid antidopaminerjik aktivitesi olmayan seçici bir kolinomimetik ajandır. Miyenterik nöronlardan asetilkolin salınımını arttırır. Endikasyonları metoklopramid ile aynıdır fakat sisaprid ayrıca alt gastrointestinal traktın dismotilite problemleri için de yararlıdır. Biyoyararlanımı yaklaşık %30 olup daha çok hepatik metabolizma ile atılır. Sisaprid iyi tolere edilir ve yalnızca geçici abdominal kramplara ve diyareye sebep olur.

Karbokol ve betanekol gibi muskarinik reseptör antagonistleri örneğin postoperatif durumda intestinal motiliteyi arttırabilir. Her iki ilaç da gastrointestinal trakta bir miktar seçici davranırlar. Fakat kalp aritmileri meydana gelebilir.

## V. ANTİDIYAREİKLER

### V.a. İntestinal Adsorbanlar

Nonspesifik antidiyaretik ajanlar kendiliğinden geçen (self-limiting) diyarenin tedavisinde yararlı olabilir. Kaolin& pektin ya da tebeşir sağlığa zararlı bileşikler adsorbe edebilir fakat bu gibi adsorbanların etkili olduğuna dair kanıtlar tatmin edici değildir. Dezavantajları enfeksiyonun seyirinin uzaması ve gerekli ilaçların emilimine müdahale etmesidir.

Kolestiramin kalın bağırsaktaki safra asitlerini bağlar ve yüksek konsantrasyondaki safra asitleri-

nin diyarenin sebebi olduğu durumlarda etkili bir antidiyaretik ajandır. Bizmut subsalisilatın *Escherichia coli*'ye bağlı yolcu diyarelerinde ve nonspesifik diyarede bağlayıcı bakteriyel toksinler, bakterisidal faaliyet ve lokal antiinflamatuvar etkiler yoluyla etkili olabildiğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

Metilselüloz gibi bazı hacim oluşturan preparatlar bazı durumlarda bağırsak içeriğinin kıvamını arttırarak diyareyi azaltır.

### V.b. Antipropulsifler

İntestinal motiliteyi düşürmek intestinal su emilimini destekler. Bu amaçla opioid faaliyeti sağlanabilir. Ayrıca, opioid agonistlerinin muskarinik reseptör antagonistleri ile kombinasyonları bu amaç için kullanılır.

Difenoksilat analjezik aktivitesi çok az olan ya da hiç olmayan sentetik bir meperidin analogudur. Fakat, yüksek dozlarda verildiğinde kronik uygulamadan sonra öfori ve morfin benzeri fiziksel bağımlılık gibi opioid aktivite gösterir. Bununla birlikte, sulu sıvıdaki çözünürlüğü parenteral kullanımı engeller. Yine de, birçok ülkede difenoksilatın yerini loperamid almıştır. Loperamid de meperidin ile yapısal olarak ilgili olup faaliyet mekanizması difenoksilat gibidir. Gastrointestinal motilite hem boyuna müskülatur hem de dairesel müskülatur kasılmalarının inhibisyonu ile azaltılır ve bu ajanın aktivitesine opiyat reseptörleri ile afinitesi vastasıyla en azından kısmen dolaylı etki edilir. Kan-beyin bariyerini zorlukla ögeçebildiği için kötüye kullanılma potansiyeli azdır. Loperamid karaciğerde konjüge edilir fakat iki yaşın altındaki çocuklarda loperamid konjügasyonu yetersiz olabilir. Loperamid-oksit loperamidin bir ön ilacıdır ve kalın bağırsakta lokal faaliyet gösteren loperamid oluşturulur. %20'den daha az bir kısmı emilir.

Kodelin fosfat ağırlıklı olarak hipermotiliteye bağlı diyarenin tedavisinde hala kullanılmaktadır fakat daha uzun süre faaliyet gösteren loperamid daha uygundur ve de merkezi sinir sistemi etkileri daha azdır. Kodeinin opioid reseptörleri ile afinitesi çok azdır ve etkileri yaklaşık %10 oranında morfine dönüştürülmesinden kaynaklanır. Morfinin aktif metaboliti olan morfin 6 glükuronid de renal fonksiyon bozukluğu olan hastalara tekrarlanan kodein uygulaması esnasında birikme yapabilir.

## VI. LAKSATİFLER

Birçok laksatifin faaliyet mekanizması kolon fonksiyonuna etki eden karmaşık faktörlerden dolayı iyi anlaşılmıştır. Fakat, üç genel mekanizma tanımlanabilir: (1) kolon içeriğinde sıvı retansiyonu ve bu yolla hacim oluşumu, (2) kolon mukozasında net su ve NaCl absorpsiyonunu azaltan doğrudan ve dolaylı etkiler, (3) intestinal motilite artışı.

### VI.a. Hacim Oluşturan Laksatifler

Bu laksatifler dışkı kütesini yumuşatır ve artırır; bu yolla da normal peristalsisi destekler. Tahıl tanelerinin, özellikle de buğdayın, dış yüzeyleri diyetle önemli bir doğal lif kaynağı oluşturur ve doğal lif dışkı kütesini artırarak laksatif etkiler yapar.

Tahullardan, tohum kabuklarından ya da varaklardan (semer suyosunu) türeyen doğal ve yarı sentetik polisakkaridler ve selülozlar, psilyum, metilselüloz ve karboksimetilselüloz ile sentetik resin polikarbofil, hacim oluşturan ajanlar arasındadır.

Bir hacim oluşturan laksatifin etkilerinin açığa çıkması için bazen birkaç gün gerekmektedir. Ha-

cim oluşturan laksatiflerin yan etkileri azdır ve sistemik etkileri minimaldir. Özellikle bitki sakızlarının kullanımı ile alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Dekstroz içeren preparatların diyabetikler için kontraendike olduğu ve de bazı hastalarda sodyum ya da kalsiyum yüklemesinden kaçınılması gerektiği açıktır. Hacim oluşturan laksatifler ilaç absorpsiyonunu engelleyebilir.

### VI.b. Ozmotik Laksatifler

$MgSO_4$ ,  $Mg(OH)_2$ ,  $Mg^{2+}$  sitrat ve  $Na^+PO_4$  gibi salın laksatifleri kolonda su tutulması için ozmotik baskı yapma şeklinde faaliyet gösterir. Diğer ozmotik laksatifler laktuloz, gliserin, sorbitol ve mannitol gibi karbonhidratlardır. Bunlar ince bağırsakta emilmez ve burada sindirime dirençlidir. Ajanların çoğu oral yoldan uygulanır. Fakat gliserin, sodyum fosfat ve sorbitolün rektal kullanım için formüle edildiği belirtilmelidir.

İntestinal bakteriler tarafından laktulozdan laktik ve asetik asitler oluşturulur ve laktuloz ozmotik etkilerinin dışında bu yolla kolon içeriğini asitlendirir. pH'ın azaltılması motiliteyi ve sekresyonu uyarır. Emilim sonucunda elektrolit bozuklukları gibi advers etkiler meydana gelebilir.

Çeşitli inorganik tuzlardan hem anyonlar hem de katyonlar absorbe edilebilir. Renal bozukluğu olan hastaların magnezyum seviyelerinde yükselme görülebilir.

Laktuloz kullanımı kramplara ve abdominal huzursuzluğa sebep olabilir. Yüksek dozlar aşın sıvı ve  $K^+$  kaybı yaratabilir. Laktuloz, galaktozdan serbest diyet yapan ve diyabetli hastalar için kontrendikedir.

## VI.c. Uyarıcı Laksatifler

Uyarıcı laksatifler intestinal motiliteyi artırır ve bu yolla su ve elektrolit absorpsiyonunu azaltır. Difenilmetan türevleri ve antrakinonlar bu gruba dahildir. En önemli iki difenilmetan fenolftalein ve bisakodildir. Antrakinon laksatiflerinin kaynakları sena ve kaskaradır. Fakat, bazı ülkelerde hala mevcut olsa da fenolftalein ile kastor yağı ve kaskaranın artık kullanımdan kalktığı düşünülmektedir.

Bisakodil intestinal ve bakteriyel enzimler tarafından aktif metabolitine desasetile edilir. Oral yoldan uygulanan dozun %5'i kadari emilir ve idrarla glükuronid olarak atılır. Bir miktar enterohepatik dolaşım meydana gelebilir. Bisakodil supozituarları lokal iritasyon oluşturabilir ve hatta uzun süreli kullanımda aşınmalar meydana gelebilir.

Uyarıcı laksatiflerin uzun süreli kullanımı kolonik innervasyonun azalmasına yol açabilir ve sonuç olarak etkinlikleri kaybolur. Bu durumda kolon atonisi ve dilatasyonu normal bağırsak fonksiyonunun daha da bozulmasına ve laksatif bağımlılığına neden olur.

## VII. SAFRA ASİTLERİ

Kolesterol, safrada yağlar, lesitin gibi fosfolipidler ve safra asitleri tarafından çözünebilir halde tutulur. İnsan safrasındaki önemli safra asitleri kolik asit, kenodeoksikolik asit ya da kenodiol ve de ürzodeoksikolik asit ya da ürzodioldür. Safra asitleri safra üretimini artırır. Yarı sentetik bir kolat olan dehidrokolik asit bu açıdan özellikle aktiftir. Düşük özgül ağırlıklı safra üretimini uyarır ve bu yüzden bir hidrokoleretik ilaç olarak anılır. Kolik asit değil fakat kenodiol ve ürzodiol kolesterol üretimini ve koles-

terol sekresyonunu azaltarak safranın kolesterol içeriğini azaltır. Ayrıca ürzodiol kolesterol reabsorpsiyonunu azaltır. Bu faaliyetlerle kenodiol ve ürzodiol kolesterolik safra taşı oluşumunu azaltabilir ve bu taşların çözümlerini destekleyebilir.

Dehidrokolik asit bazen safra kesesi ameliyatlarından sonra T tüp drenajını kolaylaştırmak için kullanılır. Kenodiol ve ürzodiol safra taşlarının çözülmesinde endikedir. Her üç ilaç da oral yoldan alınır. Kenodiol diyareye yol açabilir ve hastaların küçük bir bölümünde intestinal mikroorganizmalar tarafından hepatotoksin litokolik asit oluşumuna bağlı olarak hepatotoksiktir. Her iki ilaç da gebe veya gebe kalma ihtimali olan kadınlarda kontrendikedir.

## KAYNAKÇA

- Andersson T (1996) Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lan-soprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* **31**(1), 9-28.
- Chiba N (1997) Proton pump inhibitors in acute healing and maintenance of erosive or worse esophagitis: a systematic overview. *Can J Gastroenterol* **11** (Suppl B), 66B-73B.
- Koch M (1999) Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: clinical results with misoprostol. *Ital J Gastroenterol* **31** (Suppl 1), S54-62.
- Lambert R (1997) Review article: current practice and future perspectives in the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* **11**(4), 651-62.
- Lazzaroni M, Bianchi Porro G (19%) Treatment of peptic ulcer in the elderly. Proton pump inhibitors and histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists. *Drugs Aging* **9**(4), 251-61.

- Maton PN, Burton ME (1999) Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs* **57**(6), 855-70.
- O'Keefe GE, Gentilello LM, Maier RV (1998) Incidence of infectious complications associated with the use of histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists in critically ill trauma patients. *Ann Surg* **227**(1), 120-5.
- Sandvik AK, Brenna E, Waldum HL (1997) Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion— tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* **11**(6), 1013-8.
- Soil AH (1996) Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *JAMA* **275**(8), 622-9.
- Tebaldi M, Heading RC (1998) Clinical economics review: functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* **12**(1), 11-9.
- Tillman LA, Drake FM, Dixon JS, Wood JR (1996) Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* **10**(4), 459-67.
- Vondracek TG (1988) Ranitidine bismuth citrate in the treatment of *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer. *Ann Pharmacother* **32**(6), 672-9.

### Intestinal Anti-inflammatuar Ajanlar

---

- Baert F, Rutgeerts P (1997) Immunomodulator therapy of inflammatory bowel disease. *Acta Clin Belg* **52**(5), 251-7.
- Hanauer SB, Cohen RD, Becker RV 3rd, Larson LR, Vree-land MG (1998) Advances in the ma-

agement of Crohn's disease: economic and clinical potential of infliximab. *Clin Ther* **20**(5), 1009-28.

- Rhodes J, Thomas G, Evans BK (1997) Inflammatory bowel disease management. Some thoughts on future drug developments. *Drugs* **53**(2), 189-94.
- Robinson M (1998) Medical therapy of inflammatory bowel disease for the 21st century. *Eur J Surg Suppl* **582**, 90-8.

### Antiemetikler

---

- Tramer MR, Walder B (1999) Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* **88**(6), 1354-61.
- Wilde MI, Markham A (1996) Ondansetron. A review of its pharmacology and preliminary clinical findings in novel applications. *Drugs* **52**(5), 773-94.

### Antidiyaretikler

---

- Haak H, Claeson ME (1996) Regulatory actions to enhance appropriate drug use: the case of anti-diarrhoeal drugs. *Soc SciMed* **42**(7), 1011-9.

### Laksatifler

---

- Idama TO, Lindow SW (1998) Magnesium sulphate: a review of clinical pharmacology applied to obstetrics, *Br J Obstet Gynaecol* **105**(3), 260-8.