

Sindirim Sistemi İlaçları-1

Prof. Dr. Ayhan FİLAZİ
Ankara Üni. Veteriner Fak.
Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı
2019-20 Bahar Dönemi

Sindirim Sisteminde Tedavi İlkeleri

- Başlıca amaç hastalığın nedenini ortadan kaldırmaktır.
- Ancak tedavinin büyük bir kısmı ağrının giderilmesi, anormalliklerin düzeltilmesi ve iyileşmenin gerçekleşmesi için destekleyici ve belirtilere yönelik yapılır.
- Asıl nedenin ortadan kaldırılması için antimikrobiyaller, koksidiyostatlar, antifungal maddeler, antelmintikler, zehirler için antidotlar veya cerrahi işlemlerin uygulanması gerekebilir.
- Bozulmuş motilitenin düzeltilmesi akılcı bir uygulamadır; ancak çoğu zaman anormal motilitenin nedeni ve derecesi bilinmediğinden bağırsaklardaki geçişin yavaşlatılması, zararlı organizmaları ve toksinlerini dışarı atmak için faaliyet gösteren savunma mekanizması olan ishali durdurabilir.

Sindirim Sisteminde Tedavi İlkeleri

- Fazla miktarda sıvı ve elektrolit kaybı yaşanan diyare, sürekli kusma, bağırsak tıkanması ve mide torsiyonunda sıvı ve elektrolitlerin takviyesi gereklidir.
- Şişkinlik (Distansiyon) durumunun tıbbi olarak tedavisi bazen mide sondası veya cerrahi girişimdir.

Sindirim Sisteminde Tedavi İlkeleri

- Analjeziklerle karın ağrısının giderilmesi, ağrı diğer vücut sistemlerini etkiliyorsa veya hayvan kendi kendine zarar veriyorsa yapılmalıdır. Ama hayvan analjezik etkisinde iken lezyon gittikçe kötüleşebilir, o nedenle izlenmelidir.
- Rumen florasının yeniden yapılandırılması; rumen florasının ciddi şekilde tükendiği durumlarda (örneğin uzun süren iştahsızlık veya akut hazımsızlık) yapılmalıdır.

Sınıflandırma

1. İştahı etkileyen ilaçlar
2. Kusmayı uyaran veya kontrol eden ilaçlar
3. Sindirim kanalı ülserlerinin tedavisi
4. Diyarenin tedavisinde kullanılan ilaçlar
5. Kronik kolit tedavisinde kullanılan ilaçlar
6. Prokinetik ilaçlar
7. Sürgüte neden olan ilaçlar
8. Sindirim fonksiyonlarını etkileyen ilaçlar
9. Ruminantlara özel ilaçlar

İştahı etkileyen ilaçlar

- Hayvanlar arasında iştah bozuklukları oldukça yaygındır.
- Pet hayvanlarında özellikle obezite yaygındır; bunun çözüümü sahibinin eğitimi ve hayvanın diyetini düzenleyerek düzeltilebilir.
- Hayvanlarda iştahsızlık; katabolizmayı şiddetlendiren birçok sistemik hastalıkta görülen klinik bir sorundur. Oldukça lezzetli gıdalara bile yanıt vermeyen iştahsız hayvanlarda iştahı tetiklemek için ilaç tedavisi yapılabilir.

İştahı baskılayanlar

- İştahın azaltılması amacıyla veteriner hekimlikte günümüze kadar sadece bir ilaca onay alınmıştır (Türkiye'de henüz yok)
- Dirlotapid, özel olarak geliştirilen seçici mikrozomal trigliserit transfer protein (MTP) inhibitörüdür.
- MTP, bağırsaklardaki lipoproteinlerin kan dolaşımına geçişini engelleyen bir proteindir. İnhibe edilmesiyle iştah kesilmekte ve kilo kaybına yol açmaktadır. (etkinliğin %90'ı).
- İlacın etkinliğinin %10'u yağ emilimini azaltmasından kaynaklanır.

İştahi Uyararı Maddeler

Anabolik steroidler

- Androjenik etkileri az ama anabolik etkileri yüksek olan testosteronun sentetik türevleridir (stanozolol ve boldenone undesilenat).
- Kan yapımını ve iştahi uyarırlar.
- Yan etkiler; hepatotoksisite, maskülinizasyon ve genç hayvanlarda kemik epifizlerinin erken kapanmasıdır.
- Konjestif kalp yetmezliği olan hayvanlarda sodyum ve su tutulması nedeniyle kontrendikedir.
- İnsan ve atlarda istismar edilirler.

İştahı Uyarıcı İlaçlar

- Benzodiazepinler (BZD); anksiyolitik olarak kullanıldıklarında iştahı da uyarırlar.
- GABA_A reseptörlerine bağlandıklarında, gıda tüketiminde doza bağımlı güçlü bir artışa neden olur.
- BZD'ler açlığı veya tokluğu doğrudan modüle etmez ama özellikle gıdaların tadının ve diğer duyuşal özelliklerinin artırılmasını sağlar.
- Diazepam, kedilere Dİ uygulamadan birkaç saniye sonra yemeye başlarlar, bu nedenle enjeksiyon öncesi kedilerin önlerinde lezzetli yiyecekler bulundurulmalıdır.
- Diazepamın metaboliti olan oksazepam kedilere oral olarak verilebilir. Diazepam daha etkilidir ancak aynı zamanda oksazepam'dan daha fazla sedatif etkiye neden olur.

İştahi Uyaran İlaçlar

Mirtazapin

- insanlarda orta-şiddetli depresyon tedavisinde kullanılan bir antidepressandır (Serotonin veya noradrenalin geri alım inhibitörü değildir)
- α_2 -adrenerjik reseptörlerin antagonisti ve hem noradrenalin hem de serotoninin presinaptik aksonlar üzerindeki heteroreptörler ve postsinaptik 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin güçlü bir antagonistidir.
- Genellikle antikolinergik etkilere, serotoninle ilişkili ters etkilere veya adrenerjik yan etkilere (ortostatik hipotansiyon ve cinsel işlev bozukluğu) neden olmaz.
- Uyku hali yaygın bir etkidir.
- Sindirim sistemi, karaciğer veya böbrek hastalıklarının tedavisinde iştahsızlık ve mide bulantısının birlikte seyrettiği hastalıklarda kullanılabilir.

İştahi Uyararı İlaçlar

- B vitaminleri ve glukokortikoidler İştah uyarıcı olarak kullanılan diğer ilaçlardır.
- B vitamini müstahzarları iştahi artırmak için zayıf hayvanlara, özellikle atlara oral ve parenteral olarak uygulanır.
- Glukokortikoidler, glikoneogenezi artırır ve hiperglisemik etki için insülini antagonize ederler. İştah, steroidin neden olduğu öfori ile uyarılır.
- Glukokortikoidlerin sürekli kullanımını katabolik etkilere neden olur.

Kusturucular ve Kusma Kesiciler

- Kusma bazı ilaçlarla sağaltım sırasında yan etki olarak da ortaya çıkar. Kusturucular mide içeriğinin genellikle %40-60'ının çıkarılmasını sağlarlar.
- Koku ve tat alma duyuları gıdaların kalitesini belirlemede her zaman etkili değildir, böylece **bulantı, kusma ve ishal** sindirim sisteminin ek savunma mekanizmalarıdır.
- Bulantı, sıklıkla kusmaya eşlik eden bir eylemdir; ağrı ya da stresten farklı olan değişik bir algıdır. Bulantı, kusmayı önleyici ilaçları kullanarak kusmayı tedavi etmekten daha zordur.
- Bu da bulantı ve kusmanın ayrı fizyolojik süreçler olduğunu gösterir.

Kusturucular ve Kusma Kesiciler

- Sindirim kanalının savunma sistemi olarak bulantı ve kusma çok düşük bir eşiğe sahiptir.
- Kediler, özellikle saç yumaklarını boğazlarından veya üst sindirim kanalından çıkarmaya çalışırken kusma eğilimleri ile bilinirler.
- Kedilerdeki kronik kusmanın altında tiroid, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu vardır.
- Köpekler ise sıklıkla kusarlar (çoğunlukla çim yedikten sonra) ve sıklıkla kendi kusmuklarını yerler.

Kusma refleksinin nörotransmitterleri

- Asetilkolin (muskarinik reseptörler) ve P maddesi (NK-1 reseptör) kusma merkezini etkilerler.
- KTZ dopaminle (D2 reseptör), α 2-adrenerjiklerle, serotoninle (5HT-3 reseptörler), asetilkolinle (M1 reseptörler) ensefalinler ve histaminle (H1 ve H2 reseptörler) uyarılır.
- KTZ'daki α -adrenerjik reseptörler kedilerdeki kusmanın uyarılmasında önemlidir. α 2 –adrenerjik agonistler (ksilazin gibi) kedilerde, köpeklerden daha güçlü kusturucudur.

Kusma refleksinin nörotransmitterleri

- 5-HT_{1A} antagonistler (örneğin buspirone) ve α 2-adrenerjik antagonistler (asepromazin, yohimbin, mirtazapin gibi) kedilerde kusmayı baskırlar.
- KTZ'daki D2 dopamin reseptörler köpeklerde kusmanın başlatılmasında önemlidir.
- Apomorfin, bir D2 dopamin reseptör agonistidir ve köpeklerde kedilerden daha güvenlidir.
- D2 dopamin reseptör antagonistleri (metoklopramid gibi) kedilerde çok etkili kusmayı engelleyen ilaçlar değildir.

Kusma refleksinin nörotransmitterleri

- Histamin H1 ve H2 reseptörleri köpeklerin KTZ'da bulunur ama kedilerde bulunmaz. Dolayısıyla histamin köpeklerde güçlü bir kusturucudur ama kedilerde değil
- H1 antagonistleri (difenhidramin gibi) kedilerdeki taşıt tutmasında etkisizdir.
- Muskarinik M1 reseptörleri kedilerin vestibuler aygıtında bulunduğundan antagonistleri (atropin gibi) kedilerdeki taşıt tutmasını hastalığını engeller.

Kusma refleksinin nörotransmitterleri

- P maddesi, bağırsakta ve MSS'nin kusma merkezinde bulunan NK-1 reseptörlere bağlanır ve kusmayı başlatır
- P maddesi antagonistleri (maropitant gibi) hem kedi hem de köpeklerde güçlü kusmayı engelleyici maddelerdir.

Kusturucuların Kullanılmamaları gereken durumlar

- Çok
- Yemek borusu refleksi zayıf ve olmayanlarda
- Solunum g¼c¼l¼đ¼ bulunanlarda
- Dokularda oksijen azlığı olanlarda,
- Őiddetli MSS'i baskısı veya bozukluğu bulunanlarda kullanılmamalıdır.

Apomorfin

- KTZ'ü doğrudan uyarıcı güçlü dopamin agonistidir.
- Kedilerde köpeklerdekenden daha az etkilidir.
- PO, Dİ veya DA verilebilir, Kİ yol etkili olmaz.
- Tablet formülasyonu kullanılarak doğrudan konjonktival ve gingiva membranlarına uygulanabilir ve kusma başladığında kolayca uzaklaştırılabilir. Kusma genellikle 5-10 dk'da başlar.
- Apomorfin doğrudan KTZ'ü uyarmasına rağmen kusma merkezine depresan etkiye sahiptir. Bu nedenle ilk doz kusmayı başlatmazsa ilave dozlar yardımcı olmaz.

Ksilazin

- α_2 -adrenerjik agonistidir ve başlıca sedatif ve analjezik etkisi için kullanılır.
- Kedilerde güvenilir bir kusturucudur ve KTZ'ü uyarır.
- Belirgin bir sedasyon ve hipotansiyon oluşturması nedeniyle hayvanlar uygulamadan sonra yakından izlenmelidir.
- Köpeklerde kullanılması önerilmez.



Hidrojen peroksit (%3)

- Farenksin arkasına uygulanan hidrojen peroksit (%3), kranial sinir yoluyla kusmayı uyarır.
- Hidrojen peroksitin düşük dozları (5-10 mL), kusmayı başlatana kadar ağızdan şırınga ile uygulanabilir. 10 dk içinde kusma olmazsa tekrarlanır (50 mL'yi geçmemelidir, geçerse gastrite neden olabilir)
- Özellikle kedilerde dikkatli verilmelidir (önerilmez), çünkü hidrojen peroksit köpüğünün aspirasyonu ağır aspirasyon pnömonisine neden olur.
- Düşük miktarlarda uygulandığında %3'lük hidrojen peroksit nispeten zehirsizdir.

Diğer kusturucu maddeler

- **İpeka şurubu** insan ve hayvanlarda artık önerilmemektedir. Aktif maddesi emetin, zehirli bir alkaloidtir ve mideyi irkilterek kusmayı başlatır. Tekrarlayan dozları kullanılırsa kusmanın başlamasını başarısızlığa uğratar, sonra ilave toksikozisten korunmak için emetini uzaklaştırmak amacıyla gastrik lavaj gereklidir.
- **Sodyum klorür (Tuz)** ve **toz hardal** bazen önerilmesine rağmen kullanılmamalıdır. Hardal nadiren etkilidir, inhale edilebilir ve akciğer hasarına neden olabilir. Tuz, aşırı dozda kullanılırsa tuz zehirlenmesi kolayca oluşabilir ve öldürücü beyin ödemiyle sonuçlanabilir.

Kusma kesici maddeler

- Kusma kesici (kusma önleyici, antiemetik) ilaçların kullanılmasındaki başlıca amaç, kusma refleksini baskı altına alarak hayvanın gücü, mide içeriği, kan ve vücut sıvılarındaki klor düzeyinin korunmasına yardımcı olmaktır.
 - Sürekli kusma, asit kaybı sebebiyle, metabolik alkaloz ve dolaşım şokuna sebep olabilir.

Kusma kesici maddeler

- ◆ Yabancı madde(ler), zehir, zehirli ve bozuk gıdaların uzaklaştırılması ya da çıkarılması için kusturmaya başvurulmuşsa, istenen etki sağlandıktan sonra, en kısa sürede kusma refleksi baskı altına alınmalıdır.

Kusma kesici maddeler

- Merkezi etkiyle başlatılan kusmalarda esas sebebin giderilmesine yönelik uygulama yapılmalıdır.
 - Üremiye yol açan böbrek rahatsızlıklarında yerel etkili mide yatıştırıcıları, kusmayı önleyemedikleri gibi, merkezi etkili kusturucular da çoğu kez başarısız kalırlar.

Fenotiyazin trankilizanlar

- α_2 -adrenerjik antagonistleridir ve dopaminin MSS'ni uyarıcı etkilerini antagonize ederler.
- Kedilerde taşıt tutması dahil çeşitli nedenlerden kaynaklanan kusmayı azaltırlar.
- Ayrıca antihistaminik ve zayıf antikolinergik etkiye sahiptir.
- Antiemetik olarak kullanılanlar: asepromazin, klorpromazin ve proklorperazin
- α -adrenerjik blokaj, aşırı sedasyon ve ekstrapiramidal belirtiler ve epilepsili hastalarda nöbet eşiğini düşürmeleri nedeniyle hipotansiyona neden olan olumsuz etkileri vardır.

Antihistaminikler

- Sık kullanılan histamin (H1) blokörler difenhidramin ve dimenhidrinattır (difenhidramin + 8-kloroteofilin).
- Özellikle difenhidramin hafif sedasyona neden olabilir, ancak muhtemelen antikolinergik etkilerden dolayı paradoks olarak MSS uyarısı da oluşabilir.

Metoklopramid

- Düşük dozlarda, MSS'de dopaminergik iletimi engeller, yüksek dozlarda KTZ'da serotonin reseptörlerini antagonize eder. Çevresel olarak da mide ve üst duodenumun boşalmasını arttırır.
- KTZ'daki dopamin D2 reseptörleri, kedilerde kusmaya aracılık etmekte çok önemli olmadığı için, kedilerde köpeklere göre daha az etkilidir.
- Kemoterapi, bulantı ve gecikmiş mide boşalması, refluks gastrit ve viral enteritle ilgili kusmanın neden olduğu kusmayı kontrol etmek için kullanılır.
- Sindirim kanalında tıkanma veya perforasyon şüphesi varsa, metoklopramid uygulanmamalıdır.

Serotonin antagonistleri

- Ondansetron, granisetron ve dolasetron, KTZ'deki serotonin reseptör antagonistleridir (5HT-3 reseptör).
- Bu reseptörler periferik olarak vagus sinirin uçları üzerinde ve merkezi olarak beyinde postrema bölgesinde yerleşmişlerdir.
- Sitotoksik ilaçlar ve radyasyon, sindirim kanalı mukozasına zarar vererek serotoninin salınmasına neden olur. Bunlar, radyasyon ve kemoterapi gören insanlarda kullanılan en etkili antiemetiklerdir ve kemoterapi alan kedilerde ve köpeklerde kullanılırlar.
- Kusma kesici etkileri iyi olmasına rağmen, mide bulantısını önlememekte veya hafifletmemektedir.
- Taşıt tutmasına bağlı kusma için etkili değildirler.

Maropitant

- Köpeklere uygulamadan 1 saat önce aç bırakılmalıdır.
- Maropitant vermek için en uygun zaman seyahatten 2 saat önce az miktarda gıdayla uygulamadır.
- Tabletlerin peynir veya et gibi yağlı yiyeceklere sıkıca sarılmaması gerekir; çünkü tabletlerin çözünmesini önleyebilir ve etki gecikebilir.