

6: ENDOKRİN SİSTEM

Bu bölümde aşağıdaki başlıklar altında ilaç tedavisi ele alınacaktır:

- 6.1 Diyabette kullanılan ilaçlar
- 6.2 Tiroid ve anti-tiroid ilaçlar
- 6.3 Kortikosteroidler
- 6.4 Cinsiyet hormonları
- 6.5 Hipotalamus ve hipofiz hormonları ve antiöstrojenler
- 6.6 Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar
- 6.7 Diğer endokrin ilaçlar

6.1 Diyabette kullanılan ilaçlar

- 6.1.1 İnsülin
- 6.1.2 Oral antidiyabetik ilaçlar
- 6.1.3 Diyabetik ketoasidoz
- 6.1.4 Hipoglisemi tedavisi
- 6.1.5 Diyabetik nefropati ve nöropati tedavisi
- 6.1.6 Yapay tatlandırıcılar vedyabetes mellitusta tanı ve izleme amaçlı kullanılan ajanlar

6.1.1 İnsülinler

- 6.1.1.1 Kısa etki süreli insülinler
- 6.1.1.2 Orta ve uzun etki süreli insülinler
- 6.1.1.3 Hipodermik gereçler

Vücutta karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesinde insülin, kilit bir rol oynar. Diabetes mellitus insülin sentezi ve salgılanmasındaki bir eksiklikten kaynaklanır. Genellikle hastalarda insüline bağımlı diyabet (tip 1) ya da insüline bağımlı olmayan diyabet (tip 2) olduğu söylenirse de, ikinci gruptakilerin çoğunda da yeterli kontrolün sağlanabilmesi için insülin verilmesi gerekir.

İnsülin karmaşık yapıda bir polipeptid hormondur. Esas olarak domuz pankreasından elde edilir ve kristalizasyon yoluyla saflaştırılır; ayrıca *Escherichia coli* kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile biosentetik olarak ya da domuzdan alınan materyalin enzimatik modifikasyonu ile semisentetik olarak yapılır (*bkz.* İnsan İnsülinleri, aşağıda). Bütün insülin preparatları insanda bir ölçüde bağışıklık yanıtına neden olmakla birlikte, insülinin etkisine karşı immünolojik dirence sık rastlanmaz.

İnsülin, gastrointestinal sistemdeki enzimler tarafından etkisizleştirildiğinden, enjeksiyon yoluyla verilmelidir; çoğu durumda subkütan yol idealdir. Genellikle üstkol, uyluk, kalça ya da karnına enjekte edilir; enjeksiyonun yapıldığı kol ya da bacak, uygulamadan sonra aşırı hareket ettirilirse emilim artabilir. İnsülini uygulamanın en kolay yolu bir kartuşun içinde bulunan insülinin gereken dozunu ölçebilen enjeksiyon gereçleridir ('kalemler') (bölüm 6.1.1.3). Öte yandan, çoğu hastanın yeğlediği daha konvansiyonel olan şırınga ve iğne kartuş formunda mevcut olmayan insü-

linler için gereklidir. Subkütan insülin enjeksiyonları genellikle bir soruna neden olmamakla birlikte, bazen yağ hipertrofi görülebilir; bunun önüne geçmenin bir yolu dönüşümlü olarak farklı enjeksiyon bölgelerini kullanmaktır. Lokal alerjik reaksiyonlar artık çok ender görülmektedir.

İnsülin ayrıca infüzyon pompasıyla çözünür insülin kullanılarak sürekli subkütan infüzyon yoluyla da verilebilir. Diyabet tedavisinde bu tekniğin yeri sınırlıdır, yemek öncesi doz artırımlarıyla birlikte sürekli bazal insülin infüzyonu sağlar. Bu tekniğin pek çok dezavantajı vardır. Hastaların iyi motive ve güvenilir olması, kendi kan glukozlarını izleyebilmeleri ve gece gündüz bir uzmana erişebilme olanaklarının bulunması gerekir.

DIYABETLİ HASTALARIN TEDAVİSİ. Tedavinin amacı, hastayı bu konuda obsesif yapmadan, plazma glukoz konsantrasyonunu mümkün olduğu kadar kontrol altına almak ve yaşamı sınırlayıcı hipogliseminin önüne geçmektir; belirtilerin yeterince kontrol altına alınması komplikasyon insidansını düşüreceğinden hasta ile tıbbi ekip arasında sıkı bir işbirliğinin olması gerekir. İnsülin preparatlarından karışımlar yapılması gerekebilir ve her bir hasta için uygun kombinasyonun saptanmasına çalışılmalıdır.

Durumu bozuk akut başlayan diyabetli hastalarda tedaviye kısa etki süreli çözünür insülinle başlanmalı ve günde 2-4 kez verilmelidir. Durumu daha az bozuk hastalarda tedaviye orta etki süreli insülinle veya önceden hazırlanmış kısa ve orta etki süreli insülin karışımıyla başlanmalı ve günde 2 kez verilmelidir; ayakta hastaların çoğunda günde 2 kez 8 ünite uygun bir başlangıç dozudur. Yaşam biçimi, aynı zamanda ortaya çıkan enfeksiyonlar ve kortikosteroid kullanımı insülin gereksinimlerini etkileyebilir. Gebelikte insülin gereksinimleri denyimli bir diyabet uzmanı tarafından sık sık değerlendirilmelidir.

Çoğu hasta artık kan glukoz bantları kullanarak ve tercihen elektronik bir ölçücü ile kendi kan glukoz konsantrasyonlarını izleyebilmektedir. Kan glukoz konsantrasyonları gün boyu önemli ölçüde dalgalandığından, hasara yol açan hipoglisemi gelişmekzinden 24 saat boyunca devam eden 'normoglisemi' sağlanması mümkün değildir. Bu nedenle, hastaya kan glukoz konsantrasyonlarını günün büyük bölümünde 4 ile 10 mmol/litre arasında tutması öğütlenir ve bazen, kısa süreli olarak, bu düzeyin üstüne çıkılabileceği belirtilir; kan glukoz konsantrasyonunun 4 mmol/litrenin altına düşmemesi için gereken yapılmalıdır. Hastaya kan glukoz düzeyindeki 'doruklar' ve 'çukurlar'ı izlemesi ve insülin dozunu yalnızca haftada bir ya da iki kez ayarlaması söylenmelidir. Total glikozillenmiş hemoglobinin (HbA_{1c}) veya özgül bir fraksiyonunun (HbA_{1c}) ölçümü uzun süreli glisemi kontrolü için iyi bir göstergedir. Genel olarak HbA_{1c} düzeyinin %7'nin altında (normal aralık %4-6) ya da HbA_{1c} düzeyinin %8.8'in altında (normal aralık %5.0-7.5) tu-

tulması amaçlanmakla birlikte, hastanın etkinliklerini sınırlayıcı hipoglisemiye neden olmadan bunu sağlamak her zaman mümkün değildir. Kontrolün değerlendirilmesi için früktozamine de bakılabilir: bu, glikozillenmiş serum proteinlerini ölçmek için daha basit ve daha ucuz, ancak daha az güvenilir bir yöntemdir.

Enerji ve karbonhidrat alımı normal büyüme ve gelişmeyi sürdürebilecek düzeyde olmalı, öte yandan obesitenin önüne geçilmelidir. Karbonhidrat alımı düzenlenmeli ve gün boyunca dağıtılmalıdır. Alınan toplam miktarı değiştirmeden plazma glukoz düzeyini kontrol altında tutabilmek için, karbonhidrat porsiyonları bir öğünden diğerine aktarılabilir.

İnsülin dozları her hastada ayrı belirlenmeli, doz aşamalı olarak artırılmalı, rahatsız edici hipoglisemi reaksiyonlarından kaçınılmalıdır.

Başlıca üç tip insülin preparatı vardır:

1. etkisi göreceli olarak hızlı başlayan **kısa** süreli, yani, insülin ve insülin lispronun çözünebilir formları;

2. **orta** etki süreli, örn. İzofan İnsülin Enjeksiyonu ve İnsülin Çinko Süspansiyonu;

3. etkisinin başlaması daha yavaş olan ve **uzun** sürenler, örn. İnsülin Ultratard ve protamin çinko insülin

Farklı insülin preparatlarının etki süresi bir hastadan diğerine büyük ölçüde farklılık gösterir ve her hastada ayrıca değerlendirilmelidir. Kullanılan insülin tipi ve dozu ile uygulama sıklığı hastanın kendine özgü gereksinimlerine bağlıdır. Hastaların çoğunda günde iki kez orta etki süreli insülinle başlanmalı, bir süre sonra kahvaltıda ya da akşam yemeğinden sonra ortaya çıkabilecek hipoglisemiye karşı kısa etkili bir insülin eklenmelidir.

TAVSİYE EDİLEN İNSÜLİN REJİMLERİNE ÖRNEKLER

1. Kısa etki süreli insülin ile orta etki süreli insülin karışımı: günde iki kez (yemeklerden önce)
2. Kısa etki süreli insülin ile orta etki süreli insülin karışımı: kahvaltıda önce
Kısa etki süreli insülin: akşam yemeğinden önce
Orta etki süreli insülin: gece yatarken
3. Kısa etki süreli insülin: günde üç kez (kahvaltıda, öğle yemeği ve akşam yemeğinden önce)
Orta etki süreli insülin: gece yatarken
4. Orta etki süreli insülin tek başına ya da kısa etki süreli insülin ile birlikte: insülin kullanması gereken bazı insüline bağımlı olmayan (tip 2) hastalarda kahvaltıda önce ya da gece yatarken günde bir kez yeterlidir

İNSAN İNSÜLİNLERİ. Hayvan insülinleri, insan insülinleri ve insan insülin analogu olan insülin lispro arasında amino asit dizileri açısından farklılıklar vardır. Piyasadaki insülinlerin çoğu domuz kaynaklı veya ya domuzdan alınan materyalin modifikasyonu (emp) ile ya da biyosentetik olarak (crb, prb ya da pyr) hazırlanan, insanlardaki amino asit dizisine sahip insülinlerdir. İnsanlardaki amino asit dizisine sahip insülin preparatlarının kuramsal olarak daha az immünojenik

olması beklenirse de, denemelerde gerçek bir üstünlük ortaya çıkmamıştır.

HİPOGLİSEMİ. İnsülin kullanan bütün hastalarda bu tehlike olasılığı bulunduğundan, bu durumdan kaçınmak için yeterli bilgi verilmelidir.

Siğir insülininden insanlardaki amino asit dizisine sahip insüline geçiş her zaman uzman önerisiyle gerçekleştirilmelidir; toplam doz, hasta ilk birkaç gün yakından izlenerek %10 kadar azaltılması sık yapılan bir uygulamadır. Domuz insülininden insanlardaki amino asit dizisine sahip insüline geçerken doz değişimi genellikle gerekmez de, hastanın dikkatli izlenmesi öğütlenir.

İnsülin tedavisi uygulanan hastalarda hipogliseminin haberci belirtilerinin ortadan kalkması sık rastlanan bir sorundur ve özellikle taşıt sürücülerinde ciddi bir tehlike oluşturabilir. Nedeni bilinmemektedir, ancak diyabetin çok sıkı kontrol altında tutulmasının, hipoglisemik belirtileri başlatmak için gereken kan glukoz konsantrasyonunu düşürdüğü anlaşılmaktadır. Beta blokerler de hipogliseminin farkına varmayı azaltabilir ve geçmesini geciktirebilir.

Bazı hastalar insan insülinine geçtikten sonra hipogliseminin haberci belirtilerinin yok olduğunu bildirmektedir. Hasta bu olasılığa karşı uyarılmalıdır; uyarıcı belirtilerinin ortadan kalkmasının insan insülininden kaynaklandığı düşünülmüşse, yeniden domuz insülinine geçilmeli ve aynı zamanda hastaya hipogliseminin önüne geçmek konusunda yeniden bilgi verilmelidir. Hastaya insülin yazarken insan preparatı mı, yoksa hayvan preparatının mı gerektiğini belirlemeye büyük önem verilmelidir. Hayvan preparatından insan preparatına geçiş endikasyonları, bildirilen sorunların ışığında çok dikkatle değerlendirilmelidir. Özel olarak siğir insülini isteyen hastalar için piyasada bu preparatlar bulunmaktadır.

İnsüline bağımlı diyabetli hastaların çok az bir bölümünün yataklarında bilinmeyen bir nedenle öldüğü bildirilmiştir. Bu olgudan insan insülininin sorumlu olduğuna dair bir kanıt yoktur ve ölüm nedeni halen araştırılmaktadır.

TAŞIT SÜRME. Taşıt sürücülerinin hipoglisemiden kaçınmak konusunda özellikle dikkatli olmaları (ayrıca yukarıya bakınız) ve sorunlar hakkında uyarılmaları gerekir. Normal olarak taşıt kullanmaya başlamadan önce ve uzun süreli yolculuklarda yaklaşık iki saatte bir kan glukoz konsantrasyonlarını kontrol etmeleri gerekir; ayrıca taşıtta mutlaka biraz şeker bulundurulmalıdır. Hipoglisemi meydana gelirse, sürücü tümüyle kendine gelene dek (bazen 15 dakika, hatta daha uzun süre) kontağı kapatmalıdır. Hipoglisemi belirtilerinin farkına varma ortadan kalkmışsa taşıt kullanılmamalıdır.

DIYABET VE AMELİYAT. İnsüline bağımlı diyabetli olan bir hastaya 12 saatten uzun süre intravenöz infüzyon gerektiren bir ameliyat yapılacaksa, aşağıdaki rejime göre intravenöz insülin uygulanmalıdır (sınırsız bir süre için).

Ameliyattan önceki gecehastanın her zaman kullanışısı insülin enjekte edilmelidir.

Ameliyat günü sabah erkenden, 10 mmol/litre potasyum klorür içeren (hasta hiperpotasemide değilse) %5'lik glukoz solüsyonu intravenöz infüzyonla verilmeye başlanmalı ve hastanın sıvı gereksinimine uygun sabit bir hızda devam edilmelidir (genellikle saatte 125 ml); %0.9'luk serum fizyolojik ile 1 ünite/ml'lik çözünür insülin solüsyonu yapılmalı, bu solüsyon intravenöz infüzyon borusuna bağlanmış bir şırınga pompayla verilmelidir. İnsülin infüzyonunun hızı normal olarak şöyle olmalıdır:

Kan glukozu < 4 mmol/litre, saatte 0.5 ünite verilir
 Kan glukozu 4-15 mmol/litre, saatte 2 ünite verilir
 Kan glukozu 15-20 mmol/litre, saatte 4 ünite verilir
 Kan glukozu > 20 mmol/litre, yeniden değerlendirilir

Dirençli vakalarda (şoktaki hastalar ya da ağır durumdakiler ya da kortikosteroid ya da sempatomimetik kullananlar) belirtilen hızların 2-4 katı hatta daha da fazlası gerekebilir.

Şırınga pompa bulunamıyorsa, 10 mmol/litre potasyum klorür içeren (hasta hiperpotasemide değilse) %5'lik glukoz intravenöz infüzyonuna 16 ünite/litre çözünür insülin eklenmeli ve infüzyon hastanın sıvı gereksinimlerine uygun hızda verilmeli (genellikle saatte 125 ml), insülin dozu aşağıdaki gibi ayarlanmalıdır:

Kan glukozu < 4 mmol/litre, 8 ünite/litre verilir
 Kan glukozu 4-15 mmol/litre, 16 ünite/litre verilir
 Kan glukozu 15-20 mmol/litre, 32 ünite/litre verilir
 Kan glukozu > 20 mmol/litre, yeniden değerlendirilir

Intravenöz infüzyonun hızı eksilen sıvı hacmine, kalbin işlevine, yaşa ve başka etmenlere bağlıdır. Kan glukoz konsantrasyonu ameliyattan önce, ardından sabitleşene dek 2 saatte bir, sabitleştikten sonra ise 6 saatte bir ölçülmelidir. İntravenöz insülinin etkisi ancak birkaç dakika sürdüğünden, infüzyon hasta açığa hipoglisemiyeye girmediği sürece (kan glukozu < 3 mmol/litre) kesilmemelidir; hipoglisemi oluşmuşsa 30 dakikayı geçmeyen bir süre boyunca kesilmelidir. İnfüzyonda bulunması gereken potasyum klorür miktarı, serum elektrolitleri düzenli olarak ölçülerek saptanmalıdır. Kan glukozu 15 mmol/litre'nin altına düşürülemezse, %5'lik glukozun yerine %0.9'luk sodyum klorür verilmelidir.

Düzelikten sonra hasta ağızdan sıvı ve besin almaya başlar başlamaz kahvaltıda önce subkütan insülin verilmeli, 30 dakika sonra intravenöz insülin kesilmelidir; hasta henüz yataktaysa ya da durumu iyi değilse dozun normalin %10-20 üstünde olması gerekebilir. Hasta önceden insülin almamaktaysa, başlangıçta günde 4 doza bölünerek 30-40 ünite verilmelidir; yemeklerden önce çözünür insülin, gece yataken ise orta etki süreli insülin kullanılır, insülin miktarı günden güne ayarlanır. Hiperglisemili hastalarda genellikle subkütan insüline dördükten sonra nüks olur ve aşağıdaki yaklaşımlardan biri gerekir:

dört enjeksiyon zamanından birinde (yemeklerden önce ya da gece yataken) ek bir çözünür insülin dozu verilmesi veya

subkütan rejim sürdürülürken kan glukoz konsantrasyonu istenen düzeye gelene dek geçici olarak intravenöz insülin infüzyonu eklenmesi ya da tümüyle intravenöz rejime geçilmesi (özellikle hastanın durumu iyi değilse)

ÜNİTE. Ünite ölçüğü yerine hiçbir zaman kısaltma kullanılmamalıdır.

6.1.1.1 KISA ETKİ SÜRELİ İNSÜLINLER

Çözünür İnsülin kısa etki süreli bir insülin formudur. İdame rejimlerinde genellikle yemeklerden 15-30 dakika önce enjekte edilmesi gerekir.

Diyabette acil durumlarda ve ameliyatlarda kullanılacak tek insülin formu çözünür insülinidir. En önemli üstünlüğü subkütan olduğu kadar intravenöz ve intramüsküler de uygulanabilmisidir.

Çözünür insülinin etkisi, subkütan enjekte edildiğinde kısa zaman içinde (30-60 dakikadan sonra) başlar, 2-4 saat içinde doruğa ulaşır ve yaklaşık 8 saat sürer. İnsanlardaki amino asit dizisine sahip preparatların etkisi daha hızlı başlar ve toplam etki süresi daha kısadır.

Intravenöz olarak enjekte edilen çözünür insülinin yarılanma süresi çok kısadır (5 dakika kadar) ve etkisi 30 dakika içinde ortadan kalkar.

Son zamanlarda kullanılan giren insan insülin analogu **insülin lispro** nun etki süresi çözünür insülininden daha kısadır; sonuçta, çözünür insülin ile karşılaştırıldığında, açlık ve yemek öncesi kan glukoz konsantrasyonu biraz daha yüksek, yemek sonrası kan glukoz konsantrasyonu biraz daha düşüktür ve hafif hipoglisemi (şiddetli değil) biraz daha az görülür. İnsülin lispro, subkütan enjekte edilebilmesi nedeniyle yemek saatine yakın uygulamak isteyenler için kullanışlıdır ve öğle yemeğinden önce hipoglisemiyeye yatkın olanlarda bir üstünlük olabilir.

ÇÖZÜNÜR İNSÜLIN

(İnsülin Enjeksiyonu; Nötr İnsülin)

Steril bir insülin (sıvı ya da domuz) ya da insan insülini solüsyonu; pH 6.6-8.0

Endikasyonlar : diabetes mellitus; diyabetik ketoasidoz (bölüm 6.1.3)

Dikkatli alınması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; böbrek bozukluğunda doz azaltılmalıdır; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar ve yağ hipertrofisi; aşırı doz hipoglisemiyeye neden olur

Doz : *Subkütan, intramüsküler ya da intravenöz enjeksiyon ya da intravenöz infüzyonla* hastanın gereksinimlerine göre

BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

Actrapid® HM (Novo Nordisk)

Flakon, 40 İÜ kısa etki süreli rekombinant insan insülini/ml; 10 ml flakon/kutu

Actrapid® HM Penfill® (Novo Nordisk)

Kartuş, 100 İÜ kısa etki süreli rekombinant insan insülini (regüler)/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Humulin (Lilly)

R flakon, 40 Ü insülin [reg]; 10 ml flakon/kutu

R kartuş, 100 İÜ insan insülini; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Orgasulin® (Organon)

R flakon, 40 İÜ insan insülini/ml; 10 ml flakon/kutu

R kartuş, 100 İÜ insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Türkiye’de preparatı bulunmayan ilaçlar:**İNSÜLİN LİSPRO**

(Rekombinant insan insülin analogu)

Endikasyonlar: diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin

Doz: Subkütan enjeksiyonla, hastanın yanıtına göre

BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

6.1.1.2 ORTA VE UZUN ETKİ SÜRELİ İNSÜLİNLER

Orta ve uzun etki süreli insülinler subkütan enjeksiyon ile verildiğinde 1-2 saat içinde etki gösterir, maksimum etki 4-12 saatte ortaya çıkar, etkisi 16-35 saat sürer. Bazıları kısa etki süreli (çözünür) insülin ile birlikte günde iki kez, bazıları ise, özellikle yaşlı hastalarda, günde bir kez verilir. Çözünür insülinle şırınganın içinde karıştırılabilirler, her iki form da özelliklerini esas olarak korur; ancak çözünür insülinin başlangıçtaki etkisi biraz hafifleyebilir (özellikle protamin çinko insülin ile karıştırıldığında, aşağıya bakınız).

İzofan İnsülin , özellikle günde iki kez uygulanan insülin rejimlerinin başlangıcında önem taşıyan bir protaminli insülin süspansiyonudur. Çözünür insülin ile izofanı genellikle hastalar karıştırır da, önceden karıştırılmış kullanıma hazır preparatlar daha uygun olabilir (**Bifazik İzofan İnsülin**).

Kristalize İnsülin Çinko Süspansiyonu nun etki süresi ise daha uzundur. Bu preparat, tek başına veya %30 amorf, %70 kristalize karışımı **İnsülin Çinko Süspansiyonu** şeklinde kullanılabilir.

Protamin Çinko İnsülin genellikle kısa etki süreli (çözünür) insülin ile birlikte günde bir kez verilir. Aynı şırıngada karıştırıldığında çözünür insüline bağlandığından artık pek kullanılmamaktadır.

İZOFAN İNSÜLİN

(İzofan İnsülin Enjeksiyonu; İzofan Protamin İnsülin Enjeksiyonu; İzofan İnsülin NPH) Protamin sülfat ya da başka bir uygun protaminin eklenmesiyle kompleks haline getirilen steril sığır ya da domuz insülini ya da insan insülini süspansiyonu

Endikasyonlar : diabetes mellitus (orta etki süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin (bölüm 6.1.1.1); protamin alerjik reaksiyonlara neden olabilir

Doz: Subkütan enjeksiyonla, hastanın gereksinimle-

rine göre

BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

Humulin (Lilly)

N flakon, 40 Ü insülin (Rek. insan izofan süsp. (NPH); 10 ml flakon/kutu

N kartuş, 100 İÜ insan insülini; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Insulatard-HM® (Novo Nordisk)

Flakon, 40 İÜ orta etki süreli NPH (izofan) biyosentetik insan insülini/ml; 10 ml flakon/kutu

Insulatard-HM® Penfill® (Novo Nordisk)

Kartuş, 100 İÜ orta etki süreli NPH (izofan) biyosentetik insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

NPH İnsülin® (Organon)

Solüsyon, 40 İÜ konvansiyonel insülini/ml; 10 ml şişe

Orgasulin® (Organon)

NPH flakon, 40 İÜ insan insülini/ml; 10 ml flakon/kutu
NPH kartuş, 100 İÜ insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Türkiye’de preparatı bulunmayan ilaçlar:**İNSÜLİN ÇİNKO SÜSPANSİYONU**

(İnsülin Çinko Süspansiyonu [Karışım]; İ.Ç.S.)

Uygun bir çinko tuzunun eklenmesiyle kompleks haline getirilen steril ve nötr bir sığır ve/veya domuz insülini ya da insan insülini süspansiyonu; rombohedral kristaller (10-40 mikron) ve birbirine benzemeyen biçimlerde partiküller (en fazla 2 mikron) içerir

Endikasyonlar : diabetes mellitus (uzun etki süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin (bölüm 6.1.1.1)

Doz: Subkütan enjeksiyonla, hastanın gereksinimlerine göre BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

İNSÜLİN ÇİNKO SÜSPANSİYONU

(Kristalize İ.Ç.S.)

Uygun bir çinko tuzunun eklenmesiyle kompleks haline getirilen steril ve nötr sığır insülini ya da insan insülini süspansiyonu; rombohedral kristaller (10-40 mikron) içerir

Endikasyonlar : diabetes mellitus (uzun etki süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin (bölüm 6.1.1.1)

Doz: Subkütan enjeksiyonla, hastanın gereksinimlerine göre BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

PROTAMİN ÇİNKO İNSÜLİN

(Protamin Çinko İnsülin Enjeksiyonu)

Uygun bir protamin ve çinko klorür eklenmesiyle kompleks haline getirilen steril insülin süspansiyonu; bu preparat BP 1980’e alınmasına karşın BP 1988’de yer almamaktadır.

Endikasyonlar : diabetes mellitus (uzun etki süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin (bölüm 6.1.1.1); protamin alerjik reaksiyonlara neden olabilir; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız

Doz: Subkütan enjeksiyonla, hastanın gereksinimlerine göre BİLGİLENDİRME. Hastaya şeyeyi gösterin ve bunun eczanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

BİFAZİK İNSÜLİNLER

BİFAZİK İZOFAN İNSÜLİN

(Bifazik İzofan İnsülin Enjeksiyonu)

Domuz insülini solüsyonunda protamin sülfat (ya da başka bir uygun protamin) ile kompleks haline getirilen steril tamponlanmış domuz insülini süspansiyonu veya insan insülini solüsyonunda protamin sülfat (ya da başka bir uygun protamin) ile kompleks haline getirilen steril tamponlanmış insan insülini süspansiyonu

Endikasyonları : diabetes mellitus (orta etki süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Çözünür İnsülin (bölüm 6.1.1.1); protamin alerjik reaksiyonlara neden olabilir

Doz: *Subkütan enjeksiyonla* hastanın gereksinimlerine göre

BİLGİLENDİRME. Hastaya şışeyi gösterin ve bunun ezanede kendisine verilen preparatla aynı olması gerektiğini vurgulayın

Humulin (Lilly)

M flakon 70/30, %70 insülin (Rek insan izofan süsp (NPH), %30 insülin (Rek solubl [reg]) [40 İÜ/ml]; 10 ml flakon/kutu

M 70/30 kartuş, %70 insülin (Rek insan izofan süsp (NPH), %30 insülin (Rek solubl [reg]) [100 İÜ/ml]; 5x1.5 ml kartuş/kutu

M flakon 80/20, %80 insülin (Rek insan izofan süsp (NPH), %20 insülin (Rek solubl [reg]) [40 İÜ/ml]; 10 ml flakon/kutu

M 80/20 kartuş, %80 insülin (Rek insan izofan süsp (NPH), %20 insülin (Rek solubl [reg]) [100 İÜ/ml]; 5x1.5 ml kartuş/kutu

M flakon 90/10, %90 insülin (Rek insan izofan süsp (NPH), %10 insülin (Rek solubl [reg]) [40 İÜ/ml]; 10 ml flakon/kutu

Mixtard® (Novo Nordisk)¹

30 HM Flakon, 40 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 10 ml flakon/kutu

Mixtard® Penfill® (Novo Nordisk)¹

10 HM Kartuş, 100 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

20 HM Kartuş, 100 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

30 HM Kartuş, 100 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

40 HM Kartuş, 100 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

50 HM Kartuş, 100 İÜ hazır karışım rekombinant insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

Orgasulin® (Organon)

30/70-40 flakon, 40 İÜ insan insülini (%30 R ve %70 NPH)/ml; 10 ml flakon/kutu

30/70 kartuş, 100 İÜ insan insülini/ml; 5x1.5 ml kartuş/kutu

¹ HM sözcüğünün önündeki sayı, karışım içindeki rekombinant insan reçümler (kısık etkili) insülin yüzdesini gösterir; kalan kısmı rekombinant insan NPH insülinidir

6.1.1.3 HİPODERMİK GEREÇLER

Hastalara bistürileri, tek kullanımlık şırıngaları ve iğ-

neleri güvenli bir yolla çöpe atmaları anlatılmalıdır. Enjeksiyon taşıyıcısı olan hastalara bu ürünler verilmeden önce bulaşmış atıkların güvenli bir yolla çöpe atılması için uygun düzenlemeler yapılmalıdır.

Enjeksiyon araçları

NovoPen® 1.5 (Novo Nordisk)

Enjeksiyon kalemi, Novo Nordisk Penfill® (100 İÜ/ml konsantrasyondaki 1.5 ml'lik kartuşlar) insülinlerinin enjeksiyonu için, 1-40 İÜ arasında 1 ünite aralıklarla doz seçilebilir

6.1.2 Oral antidiyabetik ilaçlar**6.1.2.1 Sülfonilüreler****6.1.2.2 Biguanidler****6.1.2.3 Diğer antidiyabetikler**

İnsüline bağımlı olmayan (tip 2) diyabette oral antidiyabetik ilaçlar kullanılır; bu ilaçlar yazılmadan önce en az üç ay boyunca enerji ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalı, fiziksel etkinlik artırılmalı, yeterli yanıt alınmazsa ilaca başlanmalıdır. İlaçlar diyet ve egzersizin etkisini artırmak için kullanılmalı, onların yerini almamalıdır.

6.1.2.1 SÜLFONİLÜRELER

Sülfonilüreler öncelikle insülin salgısını artırarak etki gösterdiğinden ancak pankreasta etkin beta hücreleri bulunduğu etkilidir; uzun süre kullanıldığında pankreas dışında da etki gösterir. Tümü yemekten 4 saat kadar sonra hipoglisemiye neden olabilirse de, bu genellikle aşırı doz işaretidir ve göreceli olarak seyrek rastlanır.

Çok sayıdaki sülfonilürenin etkinliğinin farklı olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Yalnız **klorpropamid** in, etki süresinin çok uzun olması ve buna bağlı hipoglisemi tehlikesi nedeniyle (ayrıca sık rastlanan ve sıkıntı veren klorpropamid-alkol kızama sendromuna bağlı olarak) daha fazla yan etkisi vardır. Kullanılacak sülfonilürenin seçimi hastanın yaşına ve böbrek işlevlerinin durumuna (aşağıya bakınız) da bağlı olsa bile daha çok yalnızca kişisel tercihe bağlıdır.

Yaşlı hastalarda uzun etkili sülfonilüreler kullanıldığında hipoglisemi tehlikesi daha fazladır; bu hastalarda **klorpropamid** ve **glibenklamid** yerine **gliklazid** ya da **tolbutamid** gibi başka sülfonilüreler kullanılmalıdır.

DİKKATLİ OLUNMASI GEREKEN DURUMLAR VE KONTRENDİKASYONLARI. Bu ilaçların kilo alımını kolaylaştırıcı etkileri olduğundan, yalnızca, rejim yapma çabasına karşın hastalık kontrol altına alınmıyorsa ve belirtiler geçmiyorsa reçetelenmelidir; obes hastalarda metformin kullanılması düşünülmelidir. Bu ilaçlar emzirme sırasında kullanılmamalı, yaşlılar ve karaciğer ve böbrek yetersizliği olanlarda ise hipoglisemi tehlikesi nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Böbrek bozukluğunda kısık etkili tolbutamid ve esas olarak karaciğerde metabolize ve inaktive olan gliki-

don ve gliklazid kullanılabilir; kan glukoz konsantrasyonunun dikkatli bir şekilde izlenmesi esastır. Kan glukoz düzeyini yeterince kontrol altında tutabilen en düşük doz saptanmalı ve kullanılmalıdır. Sülfonilüreler porfiride kullanılmalıdır (*bkz.* bölüm 9.8.2).

Araya giren hastalıklar (miyokard enfarktüsü, koma, enfeksiyon ve travma gibi) ve ameliyat sırasında, sülfonilüreler diyabetin kontrol altında tutulması için yeterli olmayacağından, geçici olarak insülin tedavisi uygulanmalıdır. Gebelik sırasında da genellikle bu ilaçların yerine insülin tedavisi uygulanır (ayrıca *bkz.* Ek 4). Ketoasidoz varsa sülfonilüreler kontrendikedir.

YAN ETKİLERİ. Yan etkiler genellikle hafifdir ve sık görülmez; bunlar arasında gastrointestinal bozukluklar ve baş ağrısı yer alır.

Klorpropamid alkol aldıktan sonra yüzde kızarmaya neden olabilir; bu durum genellikle diğer sülfonilürelerin kullanımında ortaya çıkmaz. Klorpropamid ayrıca antiüretik hormonun etkisini de artırabilir ve çok ender olarak hiponatremiye neden olabilir.

Duyarlılık reaksiyonlarından (genellikle tedavinin ilk 6-8 haftasında görülür) bazıları ender olarak eritema multiforme ve ekfoliyatif dermatite dönüşen geçici döküntüler, ateş ve sarılıktır; klorpropamidle ender olarak ışığa duyarlılık bildirilmiştir. Hematolojik bozukluklar (trombositopeni, agranülozitoz ve aplastik anemi gibi) ender görülür. Bu durumların tümü çok ender görülür.

KLORPROPAMİD

Endikasyonlar : diabetes mellitus (diabetes insipidusta kullanımı için *bkz.* bölüm 6.5.2)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri :** Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gizdan*, başlangıçta günde 250 mg (yaşlı hastalarda 100-125 mg, ancak kullanılmalıdır—yukarıdaki notlara bakınız), yanıtı göre ayarlanır; günde en fazla 500 mg; kahvaltıda alınır

Diabinese® (Pfizer)

Tablet, 250 mg klorpropamid; 100 tablet/kutu

GLİBENKLAMİD

Endikasyonlar : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri :** Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gizdan*, başlangıçta günde 5 mg (yaşlı hastalarda 2.5 mg, ayrıca yukarıdaki notlara da bakınız); yanıtı göre ayarlanır; günde en fazla 15 mg; kahvaltıda alınır

Dianorm (Koçak)

Tablet, 5 mg glibenklamid; 100 tablet/kutu

Diyaben® (Adeka)

Tablet, 3.5 mg glibenklamid; 30 ve 120 tablet/kutu

Gliben (Nobel)

Tablet, 5 mg glibenklamid; 100 tablet/kutu

GLİBORNURİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri :** Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gizdan*, başlangıçta 12.5 mg, günde 1 kez, doz giderek günde 25-50 mg'a artırılabilir (en fazla günde 75 mg)

Glutril® (Roche)

Tablet, 25 mg glibornurid; 50 ve 100 tablet/kutu

GLİKLAZİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri :** Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gizdan*, başlangıçta, günde 40-80 mg, yanıtı göre ayarlanır; tek dozda en fazla 160 mg, kahvaltıda alınır; daha yüksek dozlar bölünmelidir; günde en fazla 320 mg

Betanorm® (Ali Raif)

Tablet, 80 mg gliklazid; 20 ve 60 tablet/kutu

Diamicron® (Servier)

Tablet, 60 mg gliklazid; 20, 60 ve 100 tablet/ kutu

Glazid® (Fako)

Tablet, 80 mg gliklazid; 20 ve 60 tablet/kutu

Glumikron (Santa Farma)

Tablet, 80 mg gliklazid; 20, 60 ve 100 tablet/kutu

Oramikron (Koçak)

Tablet, 80 mg gliklazid; 20, 60 ve 100 tablet/kutu

GLİMEPİRİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar: yukarıdaki notlara bakınız; rutin hepatik ve hematolojik izleme; **etkileşimleri :** Ek 1 (antidiyabetikler)

Kontrendikasyonları; yukarıdaki notlara bakınız; ağır karaciğer bozukluğu (Ek 2); ağır böbrek bozukluğu (Ek 3); gebelik (hayvanlardaki incelemeler toksisite göstermiştir; Ek 4'e de bakınız) ve emzirme

Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; karaciğer enzimlerinde artma, kolestazis, ikter ve hepatitle birlikte karaciğer bozukluğu; şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik vaskülit bildirilmiştir; plazma sodyum konsantrasyonunda azalma

Doz: A *gizdan*, başlangıçta günde 1 mg, yanıtı göre 1-2 haftada bir 1 mg'lık artışlarla (en fazla günde 6 mg) ayarlanır; günün ilk ana öğünüyle birlikte veya ondan kısa bir süre önce alınır.

Amaryl® (Hoechst Marion Roussel)

Çentikli tablet, 1 mg, 2 mg ve 3 mg glimepirid; 10 ve 30 tablet/kutu

GLİPİZİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonlar; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gızdan*, başlangıçta günde 2.5-5 mg; yanıt göre ayarlanır; günde en fazla 40 mg; kahvaltıdan önce, tek dozda en fazla 15 mg'a kadar verilebilir; daha yüksek dozlar bölünmelidir

Glucotrol XL (Pfizer)

Kontrollü salım tableti , 5 mg ve 10 mg glipizid; 20 tablet/kutu

Minidiab® (Carlo Erba/Deva)

Tablet, 5 mg glipizid; 100 tablet/kutu

GLİKİDON

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonlar; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gızdan*, başlangıçta günde 15 mg, kahvaltıdan önce, ayarlanarak günde 45-60 mg, 2 ya da 3 doza bölünerek; tek dozda en fazla 60 mg, günde en fazla 180 mg

Glurenorm (Eczacıbaşı)

Tablet, 30 mg glikidon; 60 tablet/kutu

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

TOLAZAMİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonlar; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gızdan*, başlangıçta günde 100-250 mg kahvaltıda, yanıt göre ayarlanır; günde en fazla 1 g; daha yüksek dozlar bölünmelidir

TOLBUTAMİD

Endikasyonları : diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonlar; Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Doz: A *gızdan*, günde 0.5-1.5 g (en fazla 2 g), bölünmüş dozlarda (yukarıdaki notlara bakınız)

6.1.2.2 BİGUANİDLER

Piyasadaki tek biguanid olan **metformin** in etki mekanizması sülfonilürelerinkinden farklıdır ve onların yerine kullanılamaz. Etkisini öncelikle glukoneojenezi azaltarak ve glukozun periferik kullanımını artırarak gösterir; yalnız endojen insülin varlığında etki gösterdiğinden ancak pankreastaki adacık hücreleri az da olsa işlev gören diyabetlilerde etkilidir. Metformin insüline bağımlı olmayan diyabetlilerin tedavisinde, sıkı diyet ve sülfonilüre tedavisine karşın diyabet kontrol altına alınmadığında, özellikle şişman hastalarda kullanılır ve onlara ilk tedavi olarak verilebilir. Tek başına ya da bir sülfonilüre ile birlikte kullanılabilir. Metforminin önemli bir üstünlüğü genellikle hipoglisemisi-

nin bir sorun oluşturmamasıdır; diğer üstünlükleri kilo artışı insidansının ve plazma insülin düzeylerinin düşük olmasıdır. Aşırı dozda verilmediği takdirde diyabetli olmayan bireylerde bile hipoglisemi etkisi gözlemlenmez. Başlangıçta gastrointestinal yan etkilere sık rastlanır; bazı hastalarda, özellikle günde 3 g gibi yüksek doz kullananlarda bu yan etkiler sürekli olabilir.

Metformin kullanımının da laktik asidoz tehlikesi vardır, ancak bu durum hemen sadece böbrek hastalarında ortaya çıkar; hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda bile kullanılmamalıdır. Metformin, laktik asidoza yatkınlık yaratan diğer durumlarda da (örneğin ağır dehidratasyon, enfeksiyon, şok, ağır kalp yetersizliği, miyokard enfarktüsü, karaciğer bozukluğu, alkol bağımlılığı, radyokontrast madde kullanımı, gebelik ve emzirme) kullanılmamalıdır. Tıbbi ve cerrahi acil durumlarda neredeyse daima insülinle tedavi gerekir; elektif cerrahi girişimden önce de bu ilaç yerine insülin kullanılmalıdır.

METFORMİN HİDROKLORÜR

Endikasyonları : diabetes mellitus (yukarıdaki notlara bakınız)

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Kontrendikasyonları : karaciğer ya da böbrek bozukluğu (böbrek bozukluğu kuşkusuna varsa, kesilmelidir), laktik asidoza yatkınlık, kalp yetersizliği, şiddetli enfeksiyon ya da travma, dehidratasyon, alkol bağımlılığı, gebelik, emzirme

Yan etkileri : iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal (genellikle geçici), laktik asidoz (tedavi kesilmelidir), B₁₂ vitamini emiliminde azalma

Doz: A *gızdan*, 8 saatte bir 500 mg ya da 12 saatte bir 850 mg, yemeklerle ya da yemekten sonra; günde en fazla 3 g, bölünmüş dozlarda, ancak çoğu hekim bu miktarı günde 2 g ile sınırlar (yukarıdaki notlara bakınız)

Glucophage (İlsan)

Tablet, 500 mg metformin hidroklorür; 100 tablet/kutu
Retard tablet , 850 mg metformin hidroklorür; 100 tablet/kutu

Glukofen® (Bio-Kem)

Tablet, 500 mg metformin hidroklorür; 100 tablet/kutu
Retard tablet , 850 mg metformin hidroklorür; 100 tablet/kutu

6.1.2.3 DİĞER ANTİDİYABETİKLER

Barsak alfa glikozidazlarını inhibe eden **akarboz** nişasta ve süzkrozan sindirimini ve emilimini geciktirir. Kan glukoz düzeyinin düşürülmesinde küçük, ancak belirgin bir etkisi vardır ve metformin ya da sülfonilüreler tek başına yeterli olmadığında bunların yanında kullanılır. İnsüline bağımlı diyabette postprandiyal hiperglisemi akarboz ile düşürülebilirse de bu amaçla pek kullanılmamaktadır. Bazı hastalar flatulans nedeniyle akarboz kullanmaktan kaçınırlar, ancak bu yan etki zamanla azalma eğilimindedir.

Guarsakızı yeterli miktarda alındığında, diabetes mellitusta, olasılıkla karbonhidrat emilimini geciktirerek postprandiyal plazma glukoz konsantrasyonlarını bir ölçüde düşürür. Ayrıca dumping sendromunun belirtilerini gidermek amacıyla da kullanılır.

AKARBOZ

Endikasyonları : diyet ile ya da oral hipoglisemik ilaçlar ve diyet ile yeterince kontrol altına alınmayan diabetes mellitus

Dikkatli olunması gereken durumlar : karaciğer transaminaz düzeyleri izlenmelidir (yüksek dozlarda); insülin ve sülfonilürelerin hipoglisemik etkisini artırabilir (bunların yaptığı hipoglisemi epizodları sükröz değil oral glukozla tedavi edilebilir); **etkileşimleri** : Ek 1 (antidiyabetikler)

Kontrendikasyonları : gebelik ve emzirme; enflamatuvar barsak hastalığı (örn. ülseratif kolit, Crohn hastalığı), kısmi barsak tıkanması (ya da buna yakınlık); karaciğer bozukluğu, ağır böbrek bozukluğu; herni, karın ameliyatı öyküsü

Yan etkileri : flatulans, yumuşak dışkı, ishal (dozun azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir), karında distansiyon ve ağrı; ender olarak karaciğer işlev testlerinde bozukluk ve deri reaksiyonları; sarılık ve hepatit bildirilmiştir

Not. Yan etkileri gidermek amacıyla antasit kullanılması önerilmez (yararlı olmayacaktır)

Doz: *Ağızdan*, başlangıçta günde 50 mg (yan etkileri en aza indirmek için), günde 3 kez 50 mg'a çıkarılır, sonra gerekirse 6-8 hafta sonra günde 3 kez 100 mg'a çıkarılabilir; günde en fazla 3 kez 200 mg; **ÇOCUKLARDA**, 12 yaşın altında kullanılması önerilmez

BİLGİLENDİRME. Tabletler ilk lokmayla çiğnenmeli ya da yemekten hemen önce biraz sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır. Akarbozun yanı sıra insülin ya da bir sülfonilüre kullanan hastaların hipoglisemi olasılığına karşı yanlarında glukoz taşımaları gerekir (sükröz değil—akarboz sükröz emilimini bozar)

Glucobay® (Bayer)

Tablet, 50 mg ve 100 mg akarboz; 30 ve 60 tablet/kutu

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

GUAR SAKIZI

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır; **etkileşimleri** : Ek 1 (guar sakızı)

BİLGİLENDİRME. Sıvıyla temas edince şişen preparatlar her zaman dikkatle suyla yutulmalı ve yatmadan hemen önce alınmalıdır

Kontrendikasyonları : gastrointestinal tıkanma

Yan etkileri : flatulans, karında distansiyon, barsak tıkanması

6.1.3 Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidozun ve hiperosmolar ketotik olmayan komanın tedavisinde, intravenöz verilebilen tek insülin türü olan **çözünür insülin** kullanılır. Has-

tanın daha önce kullanmakta olduğu çözünür insülin tipinin kullanılması yeğlenir. Metabolizma bozukluğu kontrol altına alınana dek plazma insülin konsantrasyonunun yeterli düzeye çıkarılıp bu düzeyin korunması gereklidir.

İnsülini vermenin en iyi yolu infüzyon pompası kullanılarak ve insülini 1 ünite/ml'ye sulandırarak (karıştırırken dikkat edilecek durumlara, bkz. Ek 6) *intravenöz infüzyon* yapmaktır. Genellikle erişkinler için saatte 6 ünite, çocuklar için ise saatte 0.1 ünite/kg'lık infüzyonla yeterli plazma insülin konsantrasyonları sağlanabilir. Kan glukoz düzeyinin saatte yaklaşık 5 mmol düşmesi beklendir; yanıt yetersizse infüzyon hızı iki ya da dört katına çıkarılabilir. Plazma glukoz düzeyi 10 mmol/litreye düşünce infüzyon hızı erişkinler için saatte 3 üniteye (çocuklar için saatte yaklaşık 0.02 ünite/kg'a) düşürülüp hasta ağızdan besin almaya başlanana dek sürdürülebilir. Subkütan insülin uygulamaya başlamadan insülin infüzyonu kesilmemelidir.

Ne kadar fazla miktarda olursa olsun, intravenöz bolus insülin enjeksiyonu sadece plazma konsantrasyonunu kısa bir süre için yeterli düzeyde tutabilir; bu nedenle, intravenöz infüzyon uygulamak için gerekli donanım mevcut değilse, insülin intramüsküler enjeksiyon ile verilir. Başlangıçta 20 ünitelik intramüsküler yükleme dozunun ardından plazma glukoz konsantrasyonu 10 mmol/litreye düşene dek saatte bir intramüsküler olarak 6 ünite verilir; daha sonra 2 saatte bir intramüsküler enjeksiyon yapılır. İnamüsküler enjeksiyonun ardından insülin emilimi genellikle hızlı olsa da, hipotansiyon ve doku perfüzyonunun yetersiz olması durumunda emilim bozulabilir; dahası, tedavi boyunca vücutta insülin depoları oluşabileğinden, geç dönemde hipoglisemi ortaya çıkabileceği unutulmamalı ve gerektiği gibi tedavi edilmelidir.

Ketoasidoz tedavisinin temel öğelerinden biri de intravenöz **sodyum klorür** infüzyonu ile *intravenöz sıvı ve elektrolit tedavisidir*; insülinin neden olduğu hipotansiyonun önüne geçmek için infüzyon sıvısına potasyum klorür de eklenir. **Sodyum bikarbonat** infüzyonu (%1.26 ya da %2.74), asit-baz dengesizliği normal olarak insülin ile düzeleceğinden, yalnız ağır asidoz ya da şok durumlarında kullanılır. Kan glukoz düzeyi 10 mmol/litrenin altına inince %5'lik glukoz solüsyonu infüzyonu uygulanır, bir yandan da insülin infüzyonu sürdürülmelidir. **Glukoz** için, bkz. bölüm 9.2.2.

6.1.4 Hipoglisemi tedavisi

Başlangıçta ağızdan 10-20 g glukoz sıvı formda (200 ml sütte 10 g glukoz) ya da kesme şeker olarak (3 kesme şeker 10 g glukozu eşdeğerdir) verilir. Gerekirse 10-15 dakika sonra tekrarlanır.

Hipoglisemi sonucu bilinç kaybı varsa, 25-50 ml %50'lik **intravenöz glukoz infüzyonu** uygulanmalıdır (bkz. bölüm 9.2.2); ne var ki bu konsantrasyon, özellikle sıvı damar dışına kaçarsa, çok fazla iritasyona neden olur. Yüzde 10 ya da 20'lik glukoz da kullanılabilirse de daha fazla miktarda verilmelidir.

Hipoglisemide parenteral glukozu seçenек olarak

glukagon verilebilir. Glukagon Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinde yapılan polipeptid yapısında bir hormondur. Karaciğerde depolanan glikojeni harekete geçirecek plazma glukoz konsantrasyonunu artırır. İntravenöz glukoz enjeksiyonunun güç ya da olanaksız olduğu durumlarda herhangi bir yolla (intramusküler, subkütan ya da intravenöz) 1 mg'lık (1 ünite) tek doz halinde enjekte edilebilir. İnsülin tedavisi gören hastalarda hipoglisemi nöbetlerinde acil olarak kullanılmak üzere hastaların yakın akrabalarına verilebilir. Hastaneye yatırılan ve insülin tedavisi uygulanan hastalarda 'gerektiğinde' kullanılmak üzere yazılması, hipoglisemiden kaynaklanan bir acil durumda hemşire tarafından derhal uygulanabilmesi için genellikle tavsiye edilir. On dakika içinde etki göstermezse intravenöz glukoz verilmelidir.

GLUKAGON

Endikasyonları : bkz. yukarıdaki notlar ve Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız. Kronik hipoglisemi, açlık ve böbreküstü bezi yetersizliğinde etkisizdir

Kontrendikasyonları : feokromositoma

Yan etkileri : bulantı, kusma, ishal, hipopotasemi, ender olarak aşırı duyarlılık reaksiyonları

Doz: Subkütan, intramusküler ya da intravenöz enjeksiyonla, ERIŞKİNLERDE VE ÇOCUKLARDA, 0,5-1 ünite; 10 dakika içinde yanıt yoksa intravenöz glukoz verilmelidir

Tanıya yardımcı olarak, prospektüse bakınız

Beta bloker zehirlenmesinde, bkz. s.22

Not: 1 ünite glukagon = 1 mg glukagon ya da glukagon hidroklorür

GlucaGen® 1 mg HypoKit (Novo Nordisk)

Flakon, 1 mg glukagon hidroklorür; 1 lilyofilize flakon+1 ml çözücü içeren enjektör/kutu

KRONİK HİPOGLİSEMİ

Adacık hücresi tümörü ya da adacık hücresi hiperplazisinden kaynaklanan aşırı endojen insülin salgısı nedeniyle ortaya çıkan kronik hipoglisemi tedavisinde ağızdan verilen **diazoksit** yararlıdır. Akut hipoglisemi tedavisinde yeri yoktur.

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

DİAZOKSİT

Endikasyonları : kronik inatçı hipoglisemi (hipertansif krizde kullanımı için bkz. bölüm 2.5.1)

Dikkatli olunması gereken durumlar : iskemik kalp hastalığı, gebelik, doğum eylemi, böbrek işlevlerinin bozulması; uzun süreli tedavide hematolojik muayene ve kan basıncının izlenmesi gerekir; çocuklarda büyüme, kemikler ve gelişme izlenmelidir; **etkileşimleri** : Ek 1 (diazoksit)

Yan etkileri: iştahsızlık, bulantı, kusma, hiperürisemi, hipotansiyon, ödem, taşikardi, aritmiler, ekstrapiramidal etkiler; uzun süreli tedavide hipertrikozis

Doz: Ağızdan, ağız yoluyla, ERIŞKİNLERDE VE ÇOCUKLARDA, başlangıçta günde 5 mg/kg, 2-3 doza bölünerek

6.1.5 Diyabetik nefropati ve nöropati tedavisi

DİYABETİK NEFROPATİ

Diyabetli hastalar düzenli olarak kontrol edilirken yılda bir kez idrarda protein testi yapılmalıdır. Bu testin sonucu negatif çıkarsa idrarda mikroalbuminüri (nefropatinin ilk belirtisi) testi yapılmalıdır. Reaktifli bant testleri kullanılırsa ve pozitif çıkarsa sonuç gecelik ya da 24 saatlik idrar örneğinde radyoimmüneye ile doğrulanmalıdır. Albüminüriye neden olan nefropati bütün diyabetli hastalarda ve mikroalbuminürinin yerleşmiş olduğu (en az 3 pozitif test ile saptanmış) bütün insüline bağımlı hastalarda, kan basıncı normal bile olsa, bir ADE inhibitörü ile tedavi uygulanması tavsiye edilir (bkz. bölüm 2.5.5.1); böbrek işlevlerinin bozulması riskini en aza indirmek için kan basıncı her zaman sistolik 140 mmHg'nin ve diyastolik 90 mmHg'nin altında olacak şekilde tutulmalıdır.

ADE inhibitörleri insülin ve oral antidiyabetik ilaçların hipoglisemik etkisini artırabilir; bu etkinin kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek hastalığı olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

Tiazidlerin (bkz. bölüm 2.2.1) kan glukozu ve lipidleri üzerinde istenmeyen bir etkisi vardır (bu sorun verilen düşük dozlarla hafiflemiştir) ve kan basıncı diğer antihipertansifler ile kontrol altına alınabiliyorsa diyabette kullanılmamalıdır. Beta blokerler (bkz. bölüm 2.4) glukoz toleransının biraz bozulmasına neden olur, ayrıca hipogliseminin başlattığı metabolik ve otonomik yanıtları da bozar; kardiyoselektif beta blokerler (bkz. s.67) yeğlenebilir (ancak, sık sık hipoglisemi nöbeti geçirenlerde kardiyoselektif beta blokerler bile kullanılmamalıdır).

DİYABETİK NÖROPATİ

Not. Bu bölümdeki önerilerin çoğu onaylanmamış endikasyonları içermektedir.

Ağrılı nöropatinin tedavisinde optimal diyabet kontrolü yararlıdır. Hastaların çoğunda insülin tedavisi uygulanmalıdır, sürekli insülin infüzyonu belirtilerinin giderilmesini hızlandırabilir. Ağrı için asetilsalisilik asit ve parasetamol gibi **opiyoit olmayan analjezikler** (bkz. bölüm 4.7.1) kullanılabilir. Ağrının giderilmesi için amitriptilin, imipramin ve nortriptilin gibi **trisiklik antidepressanlar** (bkz. bölüm 4.3.1), düşük doza bir fenotiazin (bkz. bölüm 4.2) de eklenecek kullanılabilir. **Karbamazepin** (bkz. bölüm 4.8.1) ya da meksiletin yararlı olabilir. Ağrılı diyabetik nöropati krem halinde topikal **kapsaisin** (bölüm 10.3.2) uygulaması onaylanmıştır ve etkili olabilir.

Otonomik nöropatide diyabetik ishali kesmek için iki ya da üç doz 250 mg **tetrasiklin** (bkz. bölüm 5.1.3) kullanılabilir. Bunun dışında en iyi ilaç **kodein fosfat** tır (bkz. bölüm 1.4.2), ancak diğer antidiyareik preparatlar da denenebilir. Gastroparezi **antiemetikler** ya da **sisaprid** kusmayı kontrol altına alabilir. Bu sağlanamazsa eritromisin (özellikle intravenöz yolla

verildiğinde) yararlı olduğu gösterilmiştir, ancak daha fazla çalışma yapılması gerekir. (**Önemli** : eritromisin ve sisaprid birlikte verilmemelidir—tehlikeli aritmi riski vardır).

Nöropatik postüral hipotansiyon da tuz alımının artırılması ve günde 100-400 mikrogram **mineralokortikoid** fludrokortizon (bkz. bölüm 6.3.1) kullanılması plazma hacmini artırarak yararlı olursa da sık rastlanan yan etkilerden biri rahatsız edici değildir. Fludrokortizon **flurbiprofen** (bkz. bölüm 10.1.1) ve **efedrin hidroklorür** (bkz. bölüm 3.1.1.2) ile birlikte verilebilir.

Gustatuar (yeme sırasında oluşan) terleme tedavisinde propantelin bromür (bkz. bölüm 1.2) gibi antimuskarinipler kullanılabilir; yan etkilere sık rastlanır. **Nöropatik ödem** olan bazı hastalarda günde üç kez 30-60 mg efedrin hidroklorür kullanılması önemli ölçüde rahatlatma sağlar.

6.1.6 Yapay tatlandırıcılar ve diabetes mellitusta tanı ve izleme amaçlı kullanılan ajanlar

YAPAY TATLANDIRICILAR

Diyabette ve diğer klinik durumlarda şişman hastaların vücut ağırlıklarının düşürülmesi ve düşük düzeyde sürdürülmesi esas olarak diyet düzenlenerek yapılır. Bu düzenlemede yardımcı olarak aspartam, sakarin ve siklamta gibi yapay tatlandırıcılar şeker yerine kullanılır. Bunlardan ilki şekere (sakaroz) göre yaklaşık 180-200 kez, ikincisi 300 kez daha güçlü tatlandırıcıdır. Aspartamın fenilalanine dönüşmesi nedeniyle fenilketonüriilerde fazla miktarda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Pişirilecek yiyeceklere eklenirse uzun süren pişirme yıkılarak kaybolmasına neden olur. Sakarinin sıçanlarda yüksek dozda mesane tümörü yapabildiği görülmüşse de insanlar arasında kullanılan dozlarda bir sorun oluşturmayacağı genellikle kabul edilmektedir. Her iki ilaç da ender olarak aşırı duyarlılık reaksiyonu ve ikincisi ender olarak ışığa aşırı duyarlılık yapabilir.

Aspartil (Münir Şahin)

Tablet, 20 mg aspartam; 100 tablet/kutu

Candere® (Ali Raif)

Tablet, 18 mg aspartam; 100 ve 300 tablet/kutu

Diyet Tat™ (Eczacıbaşı)

Tablet, 18 mg aspartam; 150 ve 400 tablet/kutu

Dulcaryl (Bilim)

Efervesan tablet, 125 mg siklamta sodyum, 12,5 mg sodyum sakarin dihidroklorür; 100 tablet/kutu

Efervesan tablet 1/4, 31,25 mg siklamta sodyum, 3,125 mg sodyum sakarin dihidroklorür; 100, 300, 500 ve 1000 tablet/kutu

Efervesan tablet 1/2, 62,5 mg siklamta sodyum, 6,25 mg sodyum sakarin dihidroklorür; 100 tablet/kutu

Hermesetas (Ekofarma)

Tablet, 12,5 mg sodyum sakarin; 300 ve 1200 tablet/

otomatik dağıtıcı kutu

Solüsyon, sodyum sakarin; 125 ml/şişe

Hermestaryl™ (Biofarma)

Tablet 100, 40 mg sakarin solubl; 100 tablet/kutu

Tablet 200, 20 mg sakarin solubl; 200 tablet/kutu

Nutra-Tat™ (Atabay)

Tablet, 20 mg aspartam; 100 tablet/kutu

Sakarin® (Münir Şahin)

Tablet, 20 mg sakarin solubl, 200 tablet/kutu; 40 mg sakarin solubl, 100 tablet/kutu

Sanpa (Bilim)

Tablet, 10 mg ve 20 mg aspartam; 100 ve 300 tablet/kutu

Tadalin® (Münir Şahin)

Efervesan tablet, 40 mg siklamta sodyum, 4 mg sakarin sodyum; 100 tablet/kutu

KAN GLUKOZ DÜZEYİNİN İZLENMESİ

Kan glukoz düzeyinin izlenmesi, test yapıldığı sıradaki glukoz konsantrasyonunun doğrudan ölçülmesini ve hipergliseminin olduğu kadar hipogliseminin de saptanmasını sağlar. Hasta kan glukozunun izlenmesi sistemleri ile alınan sonuçlara göre uygun önlemleri alma konusunda gerektiği gibi bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Kan glukoz düzeylerinde normal dalgalanmalar olacağına yeterince anlaşılması hastanın kafasının karışmasına ve gereksiz önlemler almasına neden olabilir. Hastanın 24 saat boyunca kan glukoz düzeyindeki 'dorukları' ve 'çukurları' izlemesi ve insülin dozunda haftada en fazla bir ya da iki kez ayarlama yapması ideal olan durumdur. İnsülin dozunda günlük ayarlama yapılması son derece sakıncalıdır (hastalık dışında).

Kan glukoz düzeyinin izlenmesinde kullanılacak en uygun gereç bir ölçücüdür (glukometre). Görsel renk karşılaştırma yöntemi sık olarak kullanılır da, bu çok daha yetersiz sonuç verir. Ölçücüler daha kesin sonuç sağlar ve iyi göremeyen ya da renk körü olan hastalar için daha kullanışlıdır.

Not. İngiltere'de kan glukoz konsantrasyonu mmol/litre olarak ifade edilir; İngiliz Diyabet Derneği, hastanın kendi kan glukozunu izlerken bu birimi kullanması gerektiğini belirtmektedir. Diğer Avrupa ülkelerinde genellikle mg/100 ml (ya da mg/dl) birimi kullanılır.

Ölçücünün doğru birime göre ayarlanmış olması gereklidir.

İDRAR ANALİZİ

Kanda glukoz düzeyinin izlenmesini güç bulan hastalarda idrarda glukoz testi yararlıdır. Glukoz testlerinde glikoza özgül, reaktifli bantlardan bütün indirgeyici şekerleri gösteren reaktif tabletlere kadar değişen pek çok yöntem kullanılır. Az sayıda hasta hâlâ Clinistest kullanmaktadır; Clinistix yalnız tarama amacıyla kullanılmaktadır. Ketonlar ve proteinlere yönelik testler genellikle kliniklerde yapılır, hastanın bu testleri kendi kendine yapması pek gerekmez.

Mikroalbuminüri Micral-Test ile saptanabilirse de, yalnız pozitif sonuçlara sık rastlandığından, laboratuvara tekrarlanmalıdır.

GLUKOZ TOLERANS TESTİ

Glukoz tolerans testi diabetes mellitusun tanısında kullanılır. Genellikle hastaya aç karnına ağızdan 75 g anhidrat glukoz verilir, belirli aralıklarla plazma konsantrasyonları ölçülür. Ne var ki, farklı farmakopelerde 'glukoz' sözcüğü anhidroz şeklini ya da monohidratı belirtebileceğinden, uluslararası düzeyde karışıklık meydana gelmiştir. Monohidrat şeklinin 82.5 g'ı 75 g anhidrat glukozu eşdeğerdir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü'ndeki kaynaklar dekstroz şeklinin anhidrat olarak standartlaştırılması ve standart miktarın da 75 g olması gerektiğine karar vermiştir.

6.2 Tiroid ve anti-tiroid ilaçlar

6.2.1 Tiroid hormonları

6.2.2 Anti-tiroid ilaçlar

6.2.1 Tiroid hormonları

Tiroid hormonları hipotiroidide (miksödem) ve ayrıca difüz toksik olmayan guatrda, Hashimoto tiroitidinde (lenfadenoid guatr) ve tiroid kansinomunda kullanılır. Yenidoğan hipotiroidisinde normal gelişimin sağlanması için derhal tedaviye başlanması gereklidir.

İdame tedavisinde ilk seçilecek ilaç **tiroksin sodyum**dur. Başlangıç dozu günde 100 mikrogramı, yaşlı hastalarda ya da kalp hastalığı olanlarda 25-50 mikrogramı aşmamalıdır, tercihen kahvaltıdan önce alınmalıdır ve en az 4 haftalık aralıklarla 25-50 mikrogramlık basamaklarla artırılmalıdır. Hipotiroidiyi gidermek için standart idame dozu günde 100-200 mikrogramdır, tek doz halinde verilebilir.

Bebeklerde günde en fazla 50 mikrogram olmak üzere 10 mikrogram/kg verilmelidir; klinik yanıt, büyüme değerlendirmesi ve plazma tiroksin ve tiroid uyarıcı hormon düzeylerinin ölçülmesiyle yönlendirilen idame tedavisinde çocuk 5 yaşına geldiğinde günde 100 mikrograma, 12 yaşına geldiğinde ise 100-200 mikrograma artırılması olmalıdır.

Liotironin sodyum un etkisi tiroksininkine benzerse de, daha hızlı metabolize olur; 20 mikrogramı 100 mikrogram tiroksine eşdeğerdir. Etkileri birkaç saat içinde ortaya çıkar ve tedavi kesildikten sonra 24-48 saat içinde ortadan kalkar. Hızlı yanıt gereken *ağır hipotiroidi durumları* nda kullanılabilir.

Hipotiroidi komasında ilk seçilecek ilaç intravenöz enjeksiyon ile liotironindir. Bunun yanında intravenöz sıvı, hidrokortizon ve antibiyotikler verilebilir; genellikle ventilasyon desteği gereklidir.

Kurutulmuş **tiroid** in etkileri tahmin edilemediğinden **kullanılmamalıdır**.

TİROKSİN SODYUM

(Levotiroksin sodyum)

Endikasyonları : hipotiroidi

Dikkatli olunması gereken durumlar : panhipopiti-

itarizm ya da başka nedenlerle böbreküstü yetersizliğine yatkınlık (tiroksine başlamadan önce kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır), yaşlılık, kardiyovasküler bozukluklar (miyokard yetersizliği ya da miyokard enfarktüsüne ilişkin EKG bulguları, *bkz.* Başlangıç Dozajı, aşağıda), diabetes insipidus, diabetes mellitus (insülin dahil olmak üzere anti-diabetik ilaçların dozunun artırılması gerekebilir); gebelik (serum tirotropin düzeyleri izlenmelidir—dozun ayarlanması gerekebilir) ve emzirme (*bkz.* Ek 5); **etkileşimleri** : Ek 1 (tiroksin) BAŞLANGIÇ DOZAJI. Hipotiroididen kaynaklanan değişiklikler iskelet bulgularıyla karıştırılabildiğinden, tedaviyen önce EKG çekilmesi yararlı olabilir. Metabolizma artışı çok hızlı olursa (ishal, sinirlilik, kalp atım hızında artış, uykusuzluk, tremor ve gizli miyokard iskemisi durumunda kimi zaman angina ağrısına neden olur) doz azaltılmalı ya da 1-2 gün kesildikten sonra yeniden daha düşük bir dozdan başlanmalıdır

Kontrendikasyonları : tirotoksikoz

Yan etkileri : genellikle aşırı dozda (*bkz.* Dikkatli olunması gereken durumlarda Başlangıç Dozajı), angina ağrısı, kardiyak aritmiler, çarpıntı, iskelet kaslarında kramplar, taşikardi, ishal, kusma, tremor, huzursuzluk, eksitabilite, uykusuzluk, baş ağrısı, sıcak basması, terleme, aşırı kilo kaybı ve kaslarda güçsüzlük

Doz : *Ağızdan*, ERIŞKİNLERDE, başlangıçta günde 50-100 mikrogram (50 yaşın üstünde 50 mikrogram), tercihen kahvaltıdan önce, metabolizma normale dönene dek 3-4 haftada bir 50 mikrogramlık basamaklarla ayarlanır (genellikle günde 100-200 mikrogram); kalp hastalığı varsa, başlangıçta günde 25 mikrogram ya da iki günde bir 50 mikrogram, 4 haftada bir 25 mikrogramlık basamaklarla ayarlanır; **ÇOCUKLARDA**, (ayrıca yukarıdaki notlara bakınız), doğumsal hipotiroidide, günde 25 mikrogram, hafif toksik belirtiler ortaya çıkana dek 2-4 haftada bir 25 mikrogramlık basamaklarla artırılır sonra doz hafifçe azaltılır; *jüvenil miksödemde* (1 yaşın üstündeki çocuklar), başlangıçta günde 2.5-5 mikrogram/kg

Levotiron (Abdi İbrahim)

Tablet, 0.1 mg levotiroksin sodyum; 100 tablet/kutu

Tefor® (Organon)

Duotab tablet, 0.1 mg levotiroksin sodyum; 100 tablet/kutu

Liotironinle kombine

Bitiron (Abdi İbrahim)

Tablet, 50 µg levotiroksin sodyum, 12.5 µg liotironin sodyum; 100 tablet/kutu

LİOTİRONİN SODYUM

(L-Tri-iodotironin sodyum)

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; **Kontrendikasyonları**; **Yan etkileri** : *bkz.* Tiroksin Sodyum; ondan daha hızlı etki gösterir

Doz : *Ağızdan*, başlangıçta günde 20 mikrogram, aşamalı olarak günde 60 mikrograma çıkarılır, 2-3

doza bölünerek; yaşlı hastalarda başlangıç dozu daha düşük olmalı, aşamalı olarak artırılmalıdır; ÇOCUKLARDA, erişkin dozu vücut ağırlığına orantılı bir şekilde azaltılmalıdır

Yavaş intravenöz enjeksiyonla hipotiroidiye bağlı komada, 12 saatte bir ya da daha sık (gerekirse 4 saatte bir) 5-20 mikrogram; ya da başlangıçta 50 mikrogram, sonra 8 saatte bir 25 mikrogram, günde iki kez 25 mikrograma inilir

Tiromel (Abdi İbrahim)

Tablet, 25 µg lioironin sodyum; 100 tablet/kutu

6.2.2 Anti-tiroid ilaçlar

Anti-tiroid ilaçlar hastaların tiroidektomiye hazırlanmasında kullanılır. Ayrıca yaşam boyu sürecek remisyon sağlamak amacıyla uzun süreli olarak da kullanılır. Bazı ülkelerde en sık kullanılan ilaç karbimazoldür. Propiltiourasil, karbimazole duyarlılık reaksiyonları görülen hastalarda kullanılır; hastanın her iki ilaca da duyarlılığı olması gerekmez. Her iki ilaç da öncelikle tiroid hormonlarının sentezini bozarak etki gösterir.

Uyarı (nötropeni ve agranülozitoz)

Doktorlar, karbimazolden kaynaklanan kemik iliği baskılanmasını saptamanın ve tedaviyi derhal kesmenin önemi konusunda uyarılmalıdır.

1. Hastaya enfeksiyon, özellikle boğaz enfeksiyonu olduğunu düşündürecek belirti ve bulguları bildirmesi söylenmelidir.
2. Klinikte enfeksiyon kanıtı varsa lökosit sayımı yapılmalıdır.
3. Nötropeni açısından klinik ya da laboratuvar kanıtı varsa karbimazol derhal kesilmelidir.

Metimazol, hastalığın ağırlığına göre günde 15-60 mg arasındaki dozlarda verilir ve bu doza hasta ötiroid olana kadar, genellikle 4-8 hafta devam edilir. Sonra doz aşamalı olarak azaltılarak günlük idame dozu olan 5-15 mg'a inilir. Tedavi genellikle 18 ay uygulanır. Çocuklarda başlangıç dozu günde 0.4 mg/kg, idame dozu bunun yarısıdır. Deri döküntüleri sık görülür ve bu durumda propiltiourasil ile tedavi sürdürülür. Diğer bir seçenек metimazolü kesmeden döküntülerin ve kaşıntının antihistaminiklerle tedavi edilmesidir. Ancak, ender görülen agranülozitoz komplikasyonu nedeniyle (*bkz.* yukarıdaki uyarı) boğaz ağrısı olduğunda hastalara hemen hekime bildirmesi öğütlenmelidir. **Karbimazol**, metimazolün ön-ilaç şeklidir; vücutta ona dönüşerek etkinlik kazanır, Türkiye'de pazarlanmamıştır.

Propiltiourasil in günlük dozu 300-600 mg'dır, hasta ötiroid olana dek bu doza devam edilmelidir; daha sonra aşamalı olarak azaltılarak günlük 50-150 mg'lık idame dozuna inilebilir.

Anti-tiroid ilaçların yanlanma ömrü kısa olsa da, tiroid üzerindeki etkisi uzun süreli olduğundan günde bir kez verilmesi yeterlidir. Aşırı ölçüde tedavi sonucu hızla hipotiroidi gelişmesi hiç de ender değildir, fetal guatra neden olabileceğinden özellikle gebelikte kaçınılmalıdır.

Blokaj yapıcı yerine koymarejiminde günde 15-60 mg metimazol ile günde 50-150 mikrogram tiroksin kombinasyonu kullanılabilir; bu tedavi genellikle 18 ay sürdürülür. Blokaj yapıcı yerine koyma rejimi gebelikte uygulanmamalıdır.

Ameliyat ya da radyoaktif iyot kullanılması planlanmıyorsa tedavi en az bir yıl sürdürülmelidir.

Kısmi tiroidektomiden önce, kontrolün sağlanması ve tiroidin damarlanmasını azaltmak amacıyla karbimazol ya da propiltiourasil ek olarak 10-14 gün boyunca **iyot** verilebilir. İyodun anti-tiroid etkisi azalma eğilimi göstereceğinden uzun süreli tedavide kullanılmamalıdır.

Her yaşta tirotoksik tedavisinde, özellikle tıbbi tedavinin ya da tedaviye uyumun sorun olduğu durumlarda, kalp hastalığı olan hastalarda ve tiroidektominin ardından nüks görülen hastalarda, giderek daha sık **radyoaktif sodyum iyodür (¹³¹I) solüsyonu** kullanılmaktadır.

Tirotoksik belirtilerin hızla giderilmesinde yararlı olan **propranolol** anti-tiroid ilaçlarla birlikte ya da radyoaktif iyot ile birlikte kullanılabilir. Beta blokerler ayrıca yenidoğan tirotoksikozunda ve hipertiroidiye bağlı supraventriküler aritmilerde de yararlıdır. Propranolol, hafif ölçüde tirotoksik hastaların ameliyat için hazırlanmasında iyot ile birlikte kullanılabilir-se de, hastanın ameliyattan önce karbimazol verilerek ötiroid hale getirilmesi yeğlenir. Beta blokerler tiroid işlevine yönelik laboratuvar testlerini bozmaz. Tirotoksik tedavisinde beta bloker kullanıma yönelik deneyim öncelikle propranolol kullanımıyla edinilmiştir, ancak **nadolol** da kullanılmıştır. Beta blokerlerin dozları ve preparatlar için *bkz.* bölüm 2.4.

Tirotoksik krizde ('tiroid fırtınası') intravenöz sıvı uygulaması, propranololün (5 mg) ve hidrokortizonun (6 saatte bir 100 mg, sodyum süksinat olarak) yanı sıra nazogastrik sonda ile verilmesi gerekebilecek oral iyot solüsyonu ile ve karbimazol ya da propiltiourasil ile acil tedavi uygulanmalıdır.

GEBELİK VE EMZİRME. Radyoaktif iyot tedavisi gebelik sırasında kontrendikedir. Propiltiourasil ve karbimazol verilebilirse de blokaj yapıcı yerine koyma rejimi (yukarıya bakınız) uygun değildir. Propiltiourasil de karbimazol de plasentadan geçer, yüksek doza alındığında fetusa guatr ve hipotiroidiye neden olabilir—hipertiroidi durumunu kontrol altına alabilecek en düşük doz kullanılmalıdır (Graves hastalığındaki gereksinimler gebelik sırasında düşme eğilimi gösterir). Karbimazol kullanıldığında yenidoğanda ender olarak deri aplazisi ortaya çıkmıştır.

Karbimazol ve propiltiourasil anne sütüne geçerse de, yenidoğanın gelişimi yakından izlendiği ve etki gösterecek en düşük doz kullanıldığı sürece emzirmede sakınca yoktur.

METİMAZOL

Endikasyonları : hipertiroidi

Dikkatli olunması gereken durumlar : büyük guatr; karaciğer bozuklukları, gebelik, emzirme (yukarıdaki notlara bakınız)

Yan etkileri : bulantı, baş ağrısı, döküntüler ve kaşıntı, artralji; ender olarak alopesi, agranülozitoz (bkz. uyarı, yukarıda), sarılık

Doz: Yukarıdaki notlara bakınız

BİLGİLENDİRME. Hastaya boğaz ağrısı, ağrıda ülserler, ekimoz, ateş, halsizlik ya da öngül olmayan bir hastalık gelişirse hemen doktoruna haber vermesi söylenmelidir

Thyromazol (Abdi İbrahim)

Tablet, 5 mg metimazol; 100 tablet/kutu

İYOT VE İYODÜR

Endikasyonları : tirotoksikoz (ameliyat öncesi)

Dikkatli olunması gereken durumlar : gebelik, çocuklar; uzun süreli tedavide kullanılmamalıdır

Kontrendikasyonları : emzirme

Yan etkileri : korizaya benzer belirtiler de dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, baş ağrısı, göz yaşarması, konjunktivit, tükrük bezlerinde ağrı, larenjit, bronşit, döküntüler; uzun süreli tedavide depresyon, uykusuzluk, empotans; iyodür alan annelerin bebeklerinde guatr

Not. Preparatı yoktur, eczanelerde lugol solüsyonu şeklinde majistral reçeteyle yaptırılabilir.

PROPİLTİOURASİL

Endikasyonları : hipertiroidi

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. Karbimazol; ayrıca ender de olsa kanama eğilimi; böbrek bozukluğunda doz azaltılmalıdır; sistemik lupus eritematozus bildirilmiştir

Doz: Yukarıdaki notlara bakınız

Propycil (Dr. F. Frik)

Tablet, 50 mg propiltiourasil; 20 ve 50 tablet/kutu

6.3 Kortikosteroidler

6.3.1 Yerine koyma (replasman) tedavisi

6.3.2 Glukokortikoid tedavisi

6.3.1 Yerine koyma (replasman) tedavisi

Böbreküstü bezinin korteksi normal olarak glukokortikoid etkinliği ve zayıf mineralokortikoid etkinliği olan hidrokortizon (kortizol) salgılar. Ayrıca, bir mineralokortikoid olan aldosteron da salgılar.

Eksiklik durumlarında fizyolojik replasmanı sağlamanın en iyi yolu **hidrokortizon** (bölüm 6.3.2) ve bir mineralokortikoid olan **fludrokortizon** kombinasyonu vermektir; tek başına hidrokortizon genellikle tam replasman için yeterli mineralokortikoid etkinlik sağlayamaz.

*Addison hastalığı*nda ya da adrenaletominin ardından genellikle günde 20-30 mg oral **hidrokortizon** verilmesi gereklidir. Bu miktar, kortizol salgısının normal diüurnal ritmini taklit edecek şekilde sabah daha yüksek doz, akşam daha düşük doz olmak üzere iki

dozda verilir. Optimum günlük doz klinik yanıtı dayanarak belirlenir. Glükokortikoid tedavinin yanı sıra günde 50-300 mikrogram fludrokortizon verilmelidir.

Akut adrenokortikal yetersizlikte, %0.9'luk serum fizyolojik intravenöz infüzyonu içinde, 6-8 saatte bir, 100 mg hidrokortizon (tercihen sodyum süksinat olarak) verilir.

Hipopitüitarizmde glukokortikoidler adrenokortikal yetersizlikte olduğu gibi verilmelidir, ancak, aldosteron üretimi renin-angiyotensin sistemi tarafından da düzenlendiğinden, mineralokortikoid verilmesi genellikle gerekmez. Hormon eksikliğinin kalıbına göre, tiroksin (bölüm 6.2.1) ve cinsiyet hormonları (bölüm 6.4) da replasman tedavisine eklenmelidir.

Adrenaletomi ve hipofizektomi için ya da uzun süreli kortikosteroid tedavisi görmekte olan hastalardaki ameliyatlara için, kortikosteroid dozu, normal bir insanda majör stresin 24 saatte en fazla 300 mg kortizol salgısına yol açacağı dikkate alınarak saptanmalıdır; stres sona erdikten sonra kortizol üretimi hızla normal düzeyi olan 24 saatte yaklaşık 20 mg'a iner. Bunu taklit etmenin basit bir yolu hidrokortizon uygulamaktır. Ameliyat gününde premedikasyon ile birlikte 100 mg hidrokortizon (genellikle sodyum süksinat olarak) intramüsküler ya da intravenöz enjeksiyonla verilir ve 8 saatte bir tekrarlanır. Komplikasyon yoksa bu doz 24 saatte bir yarıya indirilerek ameliyattan sonra 5. günde 24 saatte 20-30 mg'lık normal idame dozuna inilir.

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

FLUDROKORTİZON ASETAT

Endikasyonları : adrenokortikal yetersizlikte mineralokortikoid replasmanı

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : bölüm 6.3.2

Doz: *Ağır*dan, adrenokortikal yetersizlikte, günde 50-300 mikrogram; *ÇOCUKLARDA*, günde 5 mikrogram/kg

6.3.2 Glukokortikoid tedavisi

Kortikosteroidler antiinflamatuvar (glukokortikoid) etkileri açısından karşılaştırılırken, mineralokortikoid etkinlikleri, aynı zamanda su ve elektrolitler üzerindeki etkilerinin artmayacağı şekilde, göreceli olarak düşük olmadığı takdirde, glukokortikoid etkinliklerinin tek başına yüksek olmasının bir üstünlük olmadığını unutulmalıdır. **Fludrokortizon** un (bölüm 6.3.1) mineralokortikoid etkinliği çok yüksek olduğundan, antiinflamatuvar etkinliğinin klinikte herhangi bir anlamı yoktur. Aşağıdaki tabloda eşdeğer antiinflamatuvar dozlar belirtilmektedir.

Kortikosteroidlerin Eşdeğer Antiinflamatuvar Dozları

Bu tabloda mineralokortikoid etkiler ya da etki süresindeki farklılıklar dikkate alınmamaktadır

5 mg Prednizolon
≅ 750 mikrogram Betametazon
≅ 25 mg Kortizon asetat

- ≡ 5 mg Deflazakort
- ≡ 750 mikrogram Deksametazon
- ≡ 20 mg Hidrokortizon
- ≡ 4 mg Metilprednizolon
- ≡ 5 mg Prednizon
- ≡ 4 mg Triamsinolon

Kortizon ve **hidrokortizon** un mineralokortikoid etkileri çok yüksek olduğundan ve sıvı retansiyonu çok fazla olacağından hastalığın baskılanmasında uzun süreli kullanılamaz, ancak adrenal replasman tedavisi için uygundur (bölüm 6.3.1); kortizon karaciğerde hidrokortizona dönüştürüldükten sonra karaciğerden hidrokortizonu yeğlenir. Hidrokortizon kısa süreli olarak, bazı durumların acil tedavisinde intravenöz enjeksiyon halinde kullanılır. Hidrokortizonun antiinflamatuvar etki gücünün göreceli olarak orta düzeyde olması ve yan etkilerinin (hem topikal hem de emilime bağlı) daha az belirgin olması da enflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde ilk seçilecek topikal kortikosteroid olmasına neden olmuştur; kortizon topikal olarak etkili değildir.

Prednizolon un glukokortikoid etkinliği ön plandadır; hastalığın baskılanmasında uzun süreli olarak ağızdan en sık kullanılan kortikosteroiddir. **Prednizon** benzer düzeyde glukokortikoid etkinliğe sahiptir, ancak karaciğerde prednizolona dönüştürüldükten sonra etkinleşir; bu nedenle tavsiye edilmez.

Betametazon ve **deksametazon** un glukokortikoid etkinliği çok yüksek, mineralokortikoid etkinliği ise önemsizdir. Bu nedenle özellikle sıvı retansiyonunun istenmediği durumlarda (örn. *beyin ödemi*) yüksek dozlu tedavi için uygundur.

Ayrıca etki süreleri uzundur; bu özellik, mineralokortikoid etkisinin önemsiz düzeyde olmasıyla bir araya gelince, özellikle kortikotropin salgısının baskılanması gereken durumlarda (örn. *doğumsal adrenal hiperplazi*) kullanılabilmesini sağlar. Betametazonun ve **beklometazon** un bazı esterlerinin topikal etkisi (örn. deride ya da akciğerlerde) ağızdan alındığında görülen etkiden belirgin bir şekilde daha fazladır; bunlardan, eşdeğer sistemik etki olmadan topikal etki sağlamak için (örn. deri uygulamaları ve astım inhalasyonlarında) yararlanılır.

Deflazakort piyasaya yeni çıkan bir kortikosteroiddir, glukokortikoid etkisi yüksektir; prednizolon türüdür.

KORTİKOSTEROİDLERİN DEZAVANTAJLARI

Aşırı dozda alma ya da uzun süreli kullanımı sonucunda kortikosteroidlerin bazı normal fizyolojik etkileri şiddetlenir, mineralokortikoid ve glukokortikoid yan etkiler ortaya çıkar.

Mineralokortikoid yan etkiler arasında *hipertansiyon*, *sodyum ve su retansiyonu* ve *potasyum kaybı* bulunur. En fazla fludrokortizon ile görülmele birlikte, kortizon, hidrokortizon, kortikotropin ve tetraosaktin ile de belirginir. Yüksek etkili glukokortikoidler, betametazon ve deksametazon kullanımında ortaya çıkan mineralokortikoid etkiler gözardı edilebilir dü-

zeydedir; metilprednizolon, prednizolon, prednizon ve triamsinolon kullanımında ise düşük ölçüde etki görülür.

Glukokortikoid yan etkiler arasında *diyabet ve osteoporoz* yer alır, sonucunu özellikle yaşlılarda kalça ya da vertebralarda osteoporotik kırıklara yol açabileceğinden tehlike oluşturur; ayrıca yüksek dozda kullanıldığında femur başında *avasküler nekroz* da görülebilmektedir. *Mental bozukluklar* meydana gelebilir; özellikle mental bozukluk öyküsü olan hastalarda ciddi bir paranoid durum ya da intihar riski ile depresyon ortaya çıkabilir. Sıklıkla *öfori* görülür. *Kaslarda erime* (proksimal miyopati) de meydana gelebilir. Kortikosteroid tedavisinin ayrıca *peptik ülser* ile de zayıf bir bağlantısı vardır (riski azaltmak için çözünüen ya da enterik kaplı preparatların potansiyel üstünlüğü yalnızca spekülattır).

Yüksek dozda kortikosteroid kullanımı sonucunda aydede yüz, strialar ve akne ile ortaya çıkan *Cushing sendromu* oluşabilir; genellikle tedavinin kesilmesiyle gerilerse de, akut adrenal yetersizlik belirtilerinden kaçınmak için doz aşamalı olarak azaltılmalıdır (**önemli**: ayrıca *bkz.* Adrenal Baskılaşma s.298).

Çocuklarda kortikosteroid uygulaması *büyümenin baskılanması*na yol açabilir. *Gebelik* sırasında yüksek dozda kortikosteroid verilmesi çocukta böbreküstü bezinin gelişimini etkileyebilir (ayrıca *bkz.* Ek 4).

Doku reaksiyonlarının değişmesi *enfeksiyonun* yayılmasına neden olabilir; klinik bulguların baskılanması septisemi ya da tüberküloz gibi hastalıkların farkına varılmadan önce ileri bir evreye ulaşmasına yol açabilir—**önemli**: ayrıca *bkz.* Enfeksiyonlar s.299.

Böbreküstü bezi atrofi uzun süreli kortikosteroid tedavisi kesildikten sonra yıllarca sürebilir; bu nedenle herhangi bir hastalık ya da acil cerrahi durumda, yeterli adrenokortikal yanıtın eksikliğini kompanse etmek amacıyla kortikosteroid tedavisine geçici olarak yeniden başlamak gerekir. Bundan ötürü, anestezi sırasında ve ameliyattan hemen sonra baskıncında ani bir düşüş olmaması için, anestezi uzmanlarının hastanın kortikosteroid almakta ya da almış olup olmadığını bilmesi **gereklidir**. Hasta dozaj ve olası komplikasyonların ayrıntılarını belirten bir kart taşınmalıdır.

Sistemik kortikosteroid kullanımında ortaya çıkan ağır sonuçlarından kaynaklanan kaygılar nedeniyle, İngiltere’de, sistemik kortikosteroid yazılan her hastaya, üretici firma tarafından hazırlanan bir bilgilendirici broşür verilmesi gerektiği bildirilmiştir.

Kortikosteroidlerin istenmeyen etkilerine ilişkin diğer referanslar için, *bkz.* bölüm 11.4 (göz) ve bölüm 13.4 (deri).

KLİNİK TEDAVİ

Kortikosteroidlerin dozajı, farklı hastalıklarda ve farklı hastalarda büyük ölçüde değişir. Kortikosteroidler, *eksfolyatif dermatit*, *pemfigus*, *akut lösemi* ya da *akut transplant reddi* nde olduğu gibi yaşamı kurtara-

bilecek ya da uzatacaksa, tedavinin komplikasyonlarının hastalığın etkileri kadar ciddi olmayacağı beklen-
diğinden, yüksek dozda kullanılmalıdır.

Romatoid artrit gibi görece olarak selim kronik hastalıklarda uzun süreli kortikosteroid tedavisi kullanıldığında tedavinin tehlikesi hastalığın yol açtığı güçlüklerden daha fazla olabilir. Yan etkileri en aza indirmek için idame dozunun mümkün olduğunca düşük tutulması gerekir (ayrıca bkz. bölüm 10.1.2.1).

Derinin enflamatuar hastalıkları nın tedavisinde daha zararsız önlemlerin etkisiz olduğu durumlarda, kortikosteroidler topikal olarak kullanılır (bkz. bölüm 13.4). *Psöriyaziste* kortikosteroidler kullanılmamalı ya da yalnız uzman gözetimi altında kullanılmalıdır (bkz. bölüm 13.5).

Ülseratif kolit ve *Crohn hastalığı* nın tedavisinde kortikosteroidler hem topikal (rektal yolla) hem de sistemik (ağızdan ya da intravenöz) olarak kullanılır (bölüm 1.5 ve bölüm 1.7.2).

Otonomik nöropatide *postüral hipotansiyon* un tedavisinde fludrokortizonun mineralokortikoid etkinliğinden yararlanılabilir (bkz. bölüm 6.1.5).

Septik şokta intravenöz enjeksiyonla çok yüksek dozda kortikosteroid verilmştir. Bununla birlikte, son zamanlarda (metilprednizolon sodyum süksinat kullanılarak) yapılan bir çalışmada bu uygulamanın etkin olduğu kanıtlanmamış, dahası yüksek dozda kortikosteroid tedavisi uygulanan bazı hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir.

Deksametazon ve betametazonun mineralokortikoid etkisi çok düşüktür, etki sürelerinin uzun olması nedeniyle, özellikle dozun klinik yanıtı göre ve adrenal androjenler ve 17-hidroksiprogesteron ölçümüne göre ayarlanması gereken *doğumsal adrenal hiperplazi* de kortikotropin salgısının baskılanmasında kullanılmaları uygundur. Bütün glukokortikoidlerde olduğu gibi en fazla etkiyi hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini üzerinde baskılama olarak gösterir ve gece verildiğinde etkisi uzun sürer. Normal bireylerin çoğunda gece tek doz halinde, vücut ağırlığına bağlı olarak, 1 mg deksametazon verilmesi 24 saat boyunca kortikotropin salgısını inhibe etmeye yeter. Cushing sendromunun tanısında kullanılan 'gece deksametazon baskılama testi' nin temelinde bu yatar.

Betametazon ve deksametazon, travmatik *beyin ödemi* gibi sıvı retansiyonunun istenmediği durumlarda da günde 12-20 mg'lık dozlarda kullanılabilir.

Üst solunum yollarının *anjyödemi* ve *anafilaktik şok* gibi akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarında acil tedavide adrenalinin yanında kortikosteroidler de endikedir (bkz. bölüm 3.4.3). Bu durumlarda intravenöz enjeksiyon ile 100-300 mg hidrokortizon (sodyum süksinat olarak) verilmesi gerekebilir.

Astım tedavisinde (bkz. bölüm 3.2) kortikosteroidlerin inhalasyon yoluyla kullanılması yeğlenirse de şiddetli akut astımın acil tedavisinde (bkz. bölüm 3.1.1) bronkodilatatörlerle birlikte sistemik tedavi gerekir.

Kortikosteroidler *romatizmal ateş*, *kronik aktif hepatit* ve *sarkoidoz* gibi durumlarda da yararlı olabilir; edinilmiş *hemolitik anemi* ile bazı *nefrotik sendrom* vakaları (özellikle çocuklarda) ve *trombositopenik*

purpura da remisyonu sağlayabilir.

Kortikosteroidler sistemik lupus eritematosus, *temporal arterit* ve *poliarteritis nodoza* gibi ciddi durumlarda prognozu düzeltebilir; hastalık sürecinin etkileri baskılanabilir ve belirtiler giderilebilirse de alta yatan hastalık tedavi edilmemiştir, ancak bazı durumlarda kendiliğinden geçer. Bu durumlarda tedaviye genellikle günde 40-60 mg prednizolon gibi yüksek bir dozla başlanır, sonra hastalığın kontrol altında tutulabileceği en düşük dozda inilir.

Kortikosteroidlerin kullanımına ilişkin başka referanslar için bkz. bölüm 11.4 (göz), bölüm 12.1.1 (otitis eksterna), bölüm 12.2.1 (alerjik rinit) ve bölüm 12.3.1 (aftlı ülserler).

VERİLİŞ YOLU

Mümkün olduğu sürece, sistemik tedaviden çok kremler, intraartiküler enjeksiyonlar, inhalasyonlar, göz damlaları ya da enemalr yoluyla lokal tedavi yeğlenmelidir. Kortikosteroidlerin kortizol salgısı üzerindeki baskılayıcı etkisi sabah verildiğinde en düşük düzeydedir, bu nedenle hipofiz-adrenal baskılamayı azaltmak amacıyla kortikosteroidler (genellikle prednizolon) normal olarak sabah tek doz halinde alınmalıdır. Hipofiz-adrenal baskılamayı daha da azaltmak için bazen iki günlük toplam doz gün aşırı tek doz halinde verilebilir; astım tedavisinde gün aşırı uygulama pek başarılı olmuştur (bkz. bölüm 3.2). Hipofiz-adrenal baskılama ayrıca kısa süreli aralıklı tedaviler ile de azaltılabilir. Bazı durumlarda kortikosteroid dozunu azaltmak için düşük dozda bir immünosüpresif ilaç eklenebilir (bkz. bölüm 8.2.1).

PREDNİZOLON

Endikasyonları : enflamatuar ve alerjik durumların baskılanması; ayrıca yukarıdaki notlara da bakınız; enflamatuar barsak hastalığı, bölüm 1.5; astım, bölüm 3.2; bağırsıklığın baskılanması, bölüm 8.2.2; romatizmal hastalık, bölüm 10.1.2

Dikkatli olunması gereken durumlar : adrenal baskılama (aşağıya bakınız), enfeksiyon (aşağıya bakınız), çocuklar ve ergenler (geri dönüşüz olabilecek büyüme geriliği—uzun süreli ya da sürekli tedavi çok ender olarak anlaşılmıştır), yaşlılar (yan etkiler daha ciddidir—özellikle uzun süreli tedavide yakından gözetim gereklidir); tüberküloz öyküsü (ya da radyolojik değişiklikler) olanlarda sık izleme gerekir, hipertansiyon, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü (rüptür bildirilmmiştir), konjestif kalp yetersizliği, karaciğer yetersizliği, böbrek bozukluğu, aile öyküsü dahil diabetes mellitus, osteoporoz (menopozdan sonra kadınlar özel olarak risk altındadır), glomok (aile öyküsü dahil), ağır duygulanım bozuklukları (özellikle steroide bağlı psikoz öyküsü olanlarda), epilepsi, peptik ülser, hipotiroidi, steroid miyopatisi öyküsü, gebelik ve emzirme (bkz. Ek 4 ve 5); **etkileşimleri** : Ek 1 (kortikosteroidler)

ADRENAL BASKILAMA. Uzun süreli tedavi sırasında

adrenal atrofi gelişebilir ve tedavi kesildikten sonra yıllarca sürebilir. Uzun süreli kullanımın ardından ilacın aniden kesilmesi adrenal yetersizliğe, hipotansiyona ya da ölüme yol açabilir; ne var ki, astımlı hastaların çoğunda (başka uygun tedavi uygulanmayı sürdüren, bölüm 3.1) 3 haftaya kadarki tedavi kürlerinden sonra ilacın aniden kesilmesi istenmeyen bir etkiye yol açmamıştır. İlacın basamaklı olarak kesilmesi gereken durumlarda dozun, dozaja ve tedavinin süresine bağlı olarak, haftalar ya da aylar içinde basamaklar halinde azaltılması gerekir. İlaç kesildiğinde ateş, miyalji, artralji, rinit, konjunktivit, deride ağrılı kaşıntılı nodüller ve kilo kaybı da ortaya çıkabilir.

Araya giren önemli bir hastalık, travma ya da cerrahi girişim durumunda dozajın geçici olarak artırılması, ya da ilaç kesildiye geçici olarak yeniden kortikosteroid tedavisine başlanması gerekir.

Hasta, riski en aza indirmek için alınması gereken önlemleri açıkça belirten ve ilacı yazan doktor, ilaç, dozaj ve tedavi süresine ilişkin ayrıntıları içeren bir steroid tedavi kartı taşımalıdır.

ENFEKSİYONLAR. Enfeksiyonlara yatkınlık ve enfeksiyonun şiddeti artabilir, klinik tablo atipik olabilir. *Septisemi* ve *tüberküloz* gibi ciddi enfeksiyonlar farkına varılana dek ileri evreye ulaşmış olabilir. *Amebiyaz* ya da *strongiloidiyaz* aktive olabilir ya da alevlenebilir (risk altında olan ya da kuşkuyla belirtileri olan kişilerde kortikosteroid tedavisine başlamadan önce bunlar dışlanmalıdır). *Göz enfeksiyonları* (mantar ya da virüs) da alevlenebilir (ayrıca bkz. bölüm 11.4.1).

Suçiçegi: replasman dışında bir nedenle oral ya da parenteral kortikosteroid alan ve suçiçegi geçirmemiş hastaların bu açıdan *ağır risk* altında olduğu kabul edilmelidir. Fulminan hastalık belirtileri arasında pnömoni, hepatit ve dissemine damar içi pıhtılaşma bozukluğu sayılabilir; döktüntünün belirgin olması gerekmez. Risk altındaki hastalara (ya da çocukların annebalarına) suçiçegi olan ya da herpes zosterli hastalarla *yakın kişisel temas* kaçınılmalı ve suçiçegine maruz kaldıklarında *derhal doktora başvurmaları* öğütlenir. Sistemik kortikosteroid kullanmakta olan ya da önceki 3 ay içinde kullanmış olan ve bağışıklığı olmayan hastalar maruz kaldığında varisella-zoster immün globüliniyle pasif bağışıklama (bkz. bölüm 14.5) uygulanmalıdır (tercihen maruz kaldıktan sonraki 3 gün ve en fazla 10 gün içinde). Suçiçegi olduğu doğrulanıyorsa hastanın uzmanlar tarafından acil tedavi altına alınması gerekir. Kortikosteroidler kesilmemelidir (dozun artırılması gerekebilir). Topikal, inhalasyonla ya da rektal yolla uygulanan kortikosteroidlerin ağır suçiçegi riskinde artışa neden olduğuna ilişkin geçerli kanıt bulunmamaktadır.

Kızamık: Hastaya kızamığa maruz kalmamak için özen göstermesi ve maruz kalırsa gecikmeden doktora başvurması öğütlenir; normal intramüsküler immün globülinle profilaksi (bkz. bölüm 14.5) gerekli olabilir.

Kontrendikasyonları: sistemik enfeksiyon (özgül antimikrobiyal tedavi verilmemişse); bağışıklığı baskılayıcı doz uygulanan kişilerde canlı virüs aşıları kullanılmamalıdır (serum antikor yanıtı azalır)

Yan etkileri: mümkün olan en kısa süre içinde mümkün olan en düşük etkili dozun kullanılması

sayı en aza indirilebilir;

gastrointestinal etkiler arasında dispepsi, peptik ülser (perforasyonlu), karında distansiyon, akut pankreatit, özofagusta ülserasyon ve kandidiyaz; *kas ve iskelet sistemi etkiler arasında* proksimal miyopati, osteoporoz, vertebra ve uzun kemiklerde kırıklar, avasküler osteonekroz, tendon yırtılması; *endokrin etkiler arasında* adrenal baskılama, menstriasyon düzensizlikleri ve amenore, Cushing sendromu (yüksek dozlarla, genellikle ilaç kesildiğinde geriler), hirsutizm, kilo artışı, negatif azot ve kalsiyum dengesi, iştah artışı yer alır; enfeksiyonlara yatkınlığın ve enfeksiyonun şiddetinin artması; *nöropsikiyatrik etkiler arasında* öfori, psikolojik bağımlılık, depresyon, uykusuzluk, çocuklarda papilla ödemi ile kafa içi basınç artışı (genellikle ilaç kesildikten sonra), psikoz ve şizofreninin ağırlaşması, epilepsinin ağırlaşması; *oftalmik etkiler arasında* glokom, papilla ödemi, posterior subkapsüler kataraktlar, komea ya da sklerada inceleme ve oftalmik viral ya da fungal hastalığa alevlenme; diğer yan etkiler arasında iyileşmenin gecikmesi, deri atrofişi, ekimoz, strialar, telanjyektazi, akne, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsünün ardından miyokard rüptürü, sıvı ve elektrolit denge bozukluğu, lökositoz, aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi dahil), tromboembolizm, bulantı, halsizlik, hıçkırık bulunur

Doz: *Ağızdan*, başlangıçta, günde 10-20 mg'a kadar (ağır hastalıkta, günde 60 mg'a kadar), tercihen sabahları kahvaltudan sonra alınmalıdır; genellikle birkaç gün içinde azaltılabilir de, birkaç hafta ya da ay devam edilmesi gerekebilir

İdame, standart doz aralığı, günde 2.5-15 mg'dır, ancak daha yüksek doz da gerekebilir; Cushing benzeri yan etkiler günde 7.5 mg'ın üstündeki dozlarda daha sık görülür

Intramüsküler enjeksiyonla, prednizolon asetat, haf-tada bir ya da iki kez 25-100 mg (preparatlar için bkz. bölüm 10.1.2.2)

Codelton (İ.E. Ulagay)

Tablet, 5 mg prednizolon; 20 tablet/kutu

Deltacortril® (Pfizer)

Tablet, 5 mg prednizolon; 20 tablet/kutu

Neocorten (Şanlı)

Tablet, 5 mg prednizolon; 20 tablet/kutu

Prednisolon™ (Fako)

Ampul, 25 mg prednizolon/ml; 5x1 ml ampul/kutu

BETAMETAZON

Endikasyonları: enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması; doğumsal adrenal hiperplazi; beyin ödemi; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız; kulak, bölüm 12.1.1; göz, bölüm 11.4.1; burun, bölüm 12.2.1

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri: yukarıdaki notlara bakınız ve bkz. Prednizolon

Doz: *Ağızdan*, standart doz aralığı günde 0.5-5 mg, ayrıca bkz. Veriliş yolu (yukarıda)

İntramüsküler enjeksiyon ya da yavaş intravenöz enjeksiyon ya da infüzyonla, 4-20 mg, 24 saatte 4 kereye kadar tekrarlanabilir; **ÇOCUKLARDA**, *ya - vaş intravenöz enjeksiyonla*, 1 yaşına dek 1 mg, 1-5 yaş 2 mg, 6-12 yaş 4 mg

Betnelan™ (Glaxo Wellcome)

Tablet, 0,5 mg betametazon; 30 tablet/kutu

Betnesol™ (Glaxo Wellcome)

Tablet, 0,5 mg betametazon sodyum fosfat; 12 tablet/kutu

Celestone™ (Schering-Plough)

CHRONODOSE ampul, 3 mg betametazon asetat, 3 mg betametazon disodyum fosfat; 1 ml ampul/kutu

Doz: Yeterli akut durumlarda kullanılır ve günlük doz hastanın durumuna göre ayarlanır

Diprospan™ (Schering-Plough)

Ampul, 6,43 mg betametazon dipropionat, 2,63 mg betametazon sodyum fosfat; 1 ml ampul/kutu

DEFLAZAKORT

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar

Doz: Standart idame dozu, günde 3-18 mg (akut bozukluklarda başlangıçta günde 120 mg'a kadar), ayrıca, *bkz.* Veriliş yolu (yukarıda)

ÇOCUKLARDA, günde (ya da gün aşırı) 0,25-1,5 mg/kg; ayrıca, *bkz.* Veriliş yolu (yukarıda)

Flantadin® (Hoechst Marion Roussel)

Tablet, 6 mg ve 30 mg deflazakort, 10 ve 20 tablet/kutu; 30 mg deflazakort, 10 tablet/kutu

DEKSAMETAZON

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması; şok; Cushing hastalığı, doğumsal adrenal hiperplazinin tanısı; beyin ödemi; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız; romatizmal hastalık, bölüm 10.1.2; göz, bölüm 11.4.1

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar; fosfat esterinin intravenöz uygulamasının ardından perinede iritasyon meydana gelebilir

Doz: *Ağızdan*, standart doz aralığı günde 0,5-10 mg; ayrıca, *bkz.* Veriliş yolu (yukarıda)

Kemoterapiye bağlı kusmada, *bkz.* bölüm 8.1 *İntramüsküler enjeksiyon ya da yavaş intravenöz enjeksiyon ya da infüzyonla*(deksametazon fosfat olarak), başlangıçta 0,5-20 mg; **ÇOCUKLARDA**, günde 200-500 mikrogram/kg

Beyin ödeminde (deksametazon fosfat olarak), *intravenöz enjeksiyonla*, başlangıçta 10 mg, sonra 6 saatte bir *intramüsküler enjeksiyonla* 4 mg, 2-10 gün boyunca gerektiği kadar

Dekort® (Deva)

Ampul, 4 mg deksametazon/ml; 2 ml ampul/kutu

Tablet, 0,5 mg ve 0,75 mg deksametazon; 20 tablet/kutu

Deksalon (Şanli)

Tablet, 0,75 mg deksametazon; 20 tablet/kutu

Deksamet (Biosel)

Ampul, 8 mg deksametazon; 2 ml ampul/kutu

Şurup, 0,05 mg deksametazon/ml; 100 ml/şişe

Onadron (İ.E. Ulagay)

Ampul, 4 mg deksametazon/ml; 2 ml ampul/kutu

FLUOKORTOLON

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik durumların baskılanması; enfeksiyon-dışı enflamatuvar deri lezyonlarının, özellikle egzematöz lezyonların ve psöriyazisin topikal tedavisi (*bkz.* bölüm 13.4)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar

Doz: *Ağızdan* başlangıçta günde 20-60 mg, bölünmüş dozlar halinde; yeterli düzelme sağlandıktan sonra 2-4 günde bir 2,5-5 mg azaltılarak günde 5-20 mg'lık idame dozuna inilir

Ultralán (Schering Alman)

Tablet, 5 mg ve 20 mg fluokortolon; 10 tablet/kutu

HİDROKORTIZON

Endikasyonları : adrenokortikal yetersizlik (bölüm 6.3.1); şok; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız; aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik şok ve anjiyödem gibi), bölüm 3.4.5; enflamatuvar barsak hastalığı, bölüm 1.5; hemoroidler, bölüm 1.7.2; romatizmal hastalık, bölüm 10.1.2; göz, bölüm 11.4.1; deri, bölüm 13.4

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar; fosfat esterinin intravenöz uygulamasının ardından perinede iritasyon meydana gelebilir

Doz: *Ağızdan*, replasman tedavisinde, günde 20-30 mg, bölünmüş dozlarda—*bkz.* bölüm 6.3.1; **ÇOCUKLARDA**, 10-30 mg

İntramüsküler enjeksiyon ya da yavaş intravenöz enjeksiyon ya da infüzyon, 100-500 mg, 24 saatte 3-4 kez ya da gerektiği kadar; **ÇOCUKLARDA**, *ya - vaş intravenöz enjeksiyonla*, 1 yaşına dek 25 mg, 1-5 yaş 50 mg, 6-12 yaş 100 mg

Nor: Türkiye'de sistemik uygulamaya özgü preparatı halen pazarlanmamıştır. Lokal uygulanan preparatları için *bkz.* bölüm 11.4 ve bölüm 13.4

METİLPREDNİZOLON

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması; beyin ödemi; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız; romatizmal hastalık, bölüm 10.1.2; deri, bölüm 13.4

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar; yüksek dozda hızlı intravenöz uygulama sonucunda kardiyovasküler kollaps görül-

müştür

Doz: Ağızdan, standart doz aralığı günde 2-40 mg; ayrıca bkz. Veriliş yolu (yukarıda)
Intramüsküler enjeksiyon ya da yavaş intravenöz enjeksiyon ya da infüzyonla, başlangıçta 10-500 mg; greft reddinde, **intravenöz infüzyonlagünde** 1 g'a kadar, 3 güne kadar

Depo-Medrol (Eczacıbaşı)

Flakon, 40 mg metilprednizolon asetat; 1 ml flakon/kutu

Prednol™ (Mustafa Nevzat)

Tablet, 4 mg ve 16 mg metilprednizolon; 20 tablet/kutu

L ampul, 20 mg, 40 mg ve 250 mg metilprednizolon; 1 flakon+1 çözücü/kutu

DEPO flakon, 40 mg metilprednizolon; 1 flakon/kutu

Urbason® (Hoechst Marion Roussel)

Tablet, 16 mg metilprednizolon; 20 tablet/kutu

Retard draje, 8 mg metilprednizolon; 20 draje/kutu

PARAMETAZON ASETAT

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik hastalıkların baskılanması; romatik hastalıklar (*bkz.* bölüm 10.1.2.1 ve 10.1.2.2)

Dikkatli alınması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Y an etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar

Doz: *Intramüsküler enjeksiyonla,* başlangıçta 2 günde bir 10-40 mg, bir kez; yeterli iyileşme sağlandıktan sonra (genellikle 1-4 hafta) 2-4 haftada bir 10-40 mg'lık idame dozuna geçilir, duruma göre doz daha da düşürülebilir

Depo-Dilar (Abdi İbrahim)

Ampul, 20 mg parametazon asetat/ml; 2x1 ml ampul/kutu

TRİAMSİNOLON

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız; romatizmal hastalık, bölüm 10.1.2; ağzı, bölüm 12.3.1; deri, bölüm 13.4

Dikkatli alınması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Y an etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar; yüksek dozda triamsinolonun proksimal miyopatiye neden olma eğilimi daha fazladır ve kronik tedavide kullanılmamalıdır

Doz: *Derin intramüsküler enjeksiyonla,* gluteus kasına, depo etkisi için 40 mg triamsinolon asetonid, hastanın yanıtına göre aralıklı olarak tekrarlanır; tek dozda en fazla 100 mg

Kenacort-A® (Bristol-Myers Squibb)

Retard ampul İM, 40 mg triamsinolon asetonid; 1 ml ampul/kutu

Sinakort-A (İ.E. Ulagay)

Ampul, 40 mg triamsinolon asetonid/ml; 1 ml ampul/kutu

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

KORTİZON ASETAT

Endikasyonları : *bkz.* Doz ve ayrıca, yukarıdaki notlar
Dikkatli alınması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Y an etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar
Doz: Ağızdan, replasman tedavisi için, günde 25-37.5 mg, bölünmüş dozlarla

PREDNİZON

Endikasyonları : enflamatuvar ve alerjik bozuklukların baskılanması; ayrıca yukarıdaki notlara bakınız
Dikkatli alınması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Y an etkileri : *bkz.* Prednizolon ve yukarıdaki notlar; karaciğer hastalığında kullanılmamalıdır
Doz: *bkz.* Prednizolon

6.4 Cinsiyet hormonları

Cinsiyet hormonları aşağıdaki bölüm başlıkları altında ele alınmaktadır:

- 6.4.1** Kadın cinsiyet hormonları
- 6.4.2** Erkek cinsiyet hormonları ve antagonistleri
- 6.4.3** Anabolik steroidler

6.4.1 Kadın cinsiyet hormonları

- 6.4.1.1** Östrojenler ve HRT
- 6.4.1.2** Progesteronler
- 6.4.1.3** Kontrasepsiyon ve HRT dışı kullanılan östrojen ve progesteron kombinasyonları

6.4.1.1 ÖSTROJENLER VE HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT)

Kadın tipi ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi için östrojenlere gerek vardır; östrojenler ayrıca miyometrium hipertrofisi ile endometrium hiperplazisini de uyarır.

Östrojen etkinliği açısından hormon replasman tedavisinde (HRT) *doğal östrojenler* olan estradiol (estradiol), östron (estron) ve östriolün (estriol), *senetik östrojenlere* (etinilöstradiol, mestranol ve stilbestrol) göre daha uygun bir profili vardır; *konjüge östrojenler, promestrien ve epimestrolün* profili doğal östrojenlerinkine benzerdir.

Pek çok jinekolojik bozuklukta siklik ya da sürekli (kesintisiz) olarak östrojen tedavisi uygulanır. Uzun süreli tedavi gerekiyorsa endometriumda kistik hiperplazinin ve kansere dönüşme olasılığının önüne geçmek amacıyla bir progesteron eklenmelidir. Hasta histerektomi geçirmişse ya da tibolon kullanılıyorsa progesteron eklenmesi gerekmez.

Östrojenler tromboembolizme yol açabildiğinden artık laktasyonun baskılanmasında kullanılmamaktadır.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ (HRT).

Menopozal *vazomotor belirtiler* ve menopozal *vajiniti*

düşük dozda östrojen verilmesiyle giderilebilir. Perimenopozal dönemden başlayarak birkaç yıl düşük dozda östrojen verilmesinin menopoz sonrası *osteoporozu* azaltacağına, *hemipleji* ve *miyokard enfarktüsü* insidansını düşüreceğine ilişkin sağlam kanıtlar vardır. Endometriyum kanseri riski artırmaz (progesteron kullanımı ile düşürülür, aşağıya bakınız), birkaç yıl kullandıktan sonra *meme kanseri* riski biraz artabilir.

Vajinal atrofi ya da *vazomotor dengesizlik* nedeniyle sıkıntı çeken menopozdaki kadınlarda hormon replasman tedavisi (HRT) endikasyonu vardır. Vajinal atrofi birkaç hafta süreyle kullanılırsa ve gerekirse tekrarlanan vajinal östrojen preparatı kullanımına yanıt verebilir. Vazomotor belirtiler için en az bir yıl oral tedavi uygulanmalıdır; histerektomi uygulanmamış kadında endometriyum kanseri riskini azaltmak amacıyla bir progesteron eklenmelidir (yukarıya bakınız). *Erken doğa* ya da *cerrahi menopoz*a (45 yaşından önce) giren kadınlarda osteoporoz açısından yüksek risk altında olduğundan hormon replasman tedavisi endikedir; hormon replasman tedavisi en azından 50 yaşına kadar ve bir olasılıkla 10 yıl daha uygulanmalıdır.

Histerektomi uygulanmış menopozdaki kadınlarda progesteron tedavisine gerek olmadığından, risk-yarar açısından en uygunu uzun süreli hormon replasman tedavisidir; yaklaşık 10 yıl kadar sürdürülmesi gerekir. *Uterusu alınmamış* menopozdaki kadınlarda progesteron uygulanması gereği, düşük dozdaki östrojenin miyokard enfarktüsü ve hemiplejiden koruma etkisini köreltiğinden bu durum çok net değildir; progesteronun meme kanseri üzerinde herhangi bir etkisi (iyi ya da kötü) olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Yine de, osteoporoz açısından risk etmenleri akıldan çıkarılmamalıdır; birden fazla risk etmeni varsa hormon replasman tedavisi düşünülmelidir. Risk etmenlerinden bazıları son zamanlarda kortikosteroid tedavisi uygulanması, osteoporozu hazırlayan bir hastalık geçirmiş olmak, aile öyküsü, zayıflık, hareketsizlik, alkolizm ya da sigara içme, 65 yaşından önce kalça ya da önköl kırığı geçirilmiş olmasıdır; Afro-Karayip kökenli kadınların beyaz ya da Asya kökenli olanlardan daha az yatkın olduğu görülmektedir.

MEME KANSERİ RİSKİ. Bir araya getirilmiş verilerin analizinin yayımlanmasından ardından, meme kanseri riskinin artmasının HRT uygulamanın süresi ile ilişkili olduğu ve uygulamanın kesilmesini izleyen yaklaşık 5 yıl içinde ek riskin kaybolduğu bildirilmiştir. Menopozu yakın kısa bir süre için HRT kullanan kadınlarda çok düşük bir ek risk vardır. HRT kullananlarda olan meme kanserlerinin, memenin dışına yayılmış olma olasılığı kullanmayanlardakinden daha düşüktür.

HRT kullanmayan 50 yaşındaki her 1000 kadından yaklaşık 45'ine ölümdüzdeki 20 yıl içinde meme kanseri tanısı konulacaktır; 5 yıl HRT kullananlarda 1000 üzerinden ek 2 vaka, 10 yıl HRT kullananlarda ek 6 vaka ve 15 yıl HRT kullananlarda ek 12 vaka olacaktır.

Bu bulguların kadınların tedavilerini kesmeleri için bir neden oluşturmadığı, fakat meme kanseri açısın-

dan uyanıklığın ve düzenli mammogramların önemini vurguladığı sonucuna varılmıştır.

VENÖZ TROMBOEMBOLİZM RİSKİ. Son zamanlarda yapılan çalışmalar HRT uygulamakta olan kadınlarda derin ven trombozu ve pulmoner embolizm riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Bir görüşe göre, son elde edilen veriler çoğu kadın için tedavinin yararları ve riskleri arasındaki toplam pozitif dengeyi değiştirmemektedir. Venöz tromboembolizm açısından *hazırlayıcı etmenlerin bulunmadığı kadınlarda* HRT'nin kesilmesi için bir neden olmadığı belirtilmektedir. *Hazırlayıcı etmenlerin* (kendisinde ya da ailesinde derin ven trombozu ya da pulmoner embolizm öyküsü, ileri düzeyde varis, obesite, ameliyat, travma ya da uzun süreli yatak istirahati) *bulunduğu kadınlarda* HRT'nin gerekli olup olmadığı gözden geçirilmelidir; bazı durumlarda HRT'nin riskleri yararlarından fazla olabilir.

SEÇİM. Hormon replasman tedavisinde kullanılacak östrojenin seçimi çok basit değildir, endikasyon, risk ve kolaylık arasındaki toplam dengeye bağlıdır. Histerektomi geçirmemiş bir kadında östrojen eksikliğine bağlı vajinit tedavisinde sadece birkaç hafta östrojen kullanılabilir, sıklık progesteron eklenmez; vajina mukozasından önemli ölçüde madde emildiğinden bu kısıtlama vajinal preparatlar için de geçerlidir (*bkz.* bölüm 7.2.1). Histerektomi geçirmiş kadınlarda uzun süreli sürekli tedavide tek başına östrojen tedavisi uygundur. Histerektomi geçirmemiş kadınlarda östrojenin yanı sıra siklüsün son 10-13 günü boyunca sıklık progesteron verilmelidir (ya da hem östrojen hem de progesteron etkinliği olan bir preparat uygulanmalıdır). Oral östrojen preparatları karaciğerde ilk-geçiş metabolizmasına uğradıklarından, subkütan ya da transdermal uygulamaya endojen hormon etkinliğini daha az kayıpla yansıtır. Subkütan implantlar kullanılarak süperfizyolojik plazma konsantrasyonlarında vazomotor belirtilerin nüksettiği görülmüştür; dahası, tedavi kesildikten sonra, endometriyum uzun süre uyarılmış olarak kaldığına ilişkin kanıtlar vardır (sıklık progesteron tedavisinin sürdürülmesini gerektirir).

Kalsiyum alımının yeterli olduğu durumlarda hormon replasman tedavisinin yanında kalsiyum eklentisi verilmesinin ek bir yararı yoktur (*bkz.* bölüm 9.5.1).

GEBELİĞİ ÖNLEME. HRT gebeliğin önlenmesini **sağlamaz**; *son menstriasyon kanamasından sonra 50 yaşın altındaki kadınların 2 yıl, 50 yaş üstündeki kadınlarda ise 1 yıl* daha doğurganlık potansiyelinin olduğu kabul edilir. Elli yaşın altında olup venöz ve arteriyel hastalıklar açısından herhangi bir risk etmeni bulunmayan bir kadın, *hem menopoz belirtilerini gidermek hem de gebeliği önlemek* amacıyla düşük östrojen içeren kombine gebeliği önleyici hap kullanabilir (bölüm 7.3.1); daha uygun seçenekler bulunduğundan gebeliği önleyici hapların 50 yaşında kesilmesi önerilir. Doğurganlık potansiyeli taşıyan kadınların HRT kullanmaları gerekiyorsa, *hormon içermeyen gebeliği önleyici yöntemler* (prezervatif gibi, ya da bu yaşta, gebeliği önleyici köpük, bölüm 7.3.3) uygulan-

malıdır.

Folikül uyarıcı hormon (FSH) ölçümleri doğurganlığı belirlemede kullanılabilirse de, ölçümün yüksek olması (özellikle 50 yaşın altında) tek başına mutlaka over yetersizliği olduğunu göstermez. Bu nedenle, 50 yaşında ve HRT uygulanan bir kadında yalnız östrojen verilen dönemde FSH düzeyi yükseliyorsa (yalnızca 25 ünite/litre bile olsa), hormon içermeyen gebeliği önleyici önlemler alınmalıdır. HRT kesildikten sonra ilk ay içinde iki kez daha ölçüm yapılmalıdır. Bu FSH ölçümleri 40 ünite/litrenin üstündeyse ve kadında menopoz belirtileri varsa ovülasyon olasılığının düşük olduğu düşünülebilir ve doğum kontrolü bırakılabilir. Bunun gibi, *gebeliği önleyici kombine hap kullanan 50 yaşındaki bir kadında hap kullanmadığı 7 günlük aralığın sonunda FSH düzeyi yükseldiyse haptı bırakıp hormon içermeyen bir gebeliği önleyici yöntem uygulamalı ve ölçümlere devam etmelidir; haptı bıraktıktan sonraki ayda iki ölçümün daha yüksek çıkması ve bununla birlikte menopoz belirtilerinin bulunması da gebe kalma olasılığının son derecede düşük olduğunu gösterir.*

AMELİYAT. Ameliyat venöz tromboembolizm açısından hazırlayıcı bir etmendir, bu nedenle HRT'nin gerekli olup olmadığının gözden geçirilmesi doğru olabilir (yukarıya bakınız). Östrodiol implantlarının bırakılmasından sonra östrojen etkinliği sürebilir (yukarıya bakınız).

HRT İÇİN ÖSTROJENLER

Not. Yalnız hormon replasman tedavisinde verilen düşük miktarda östrojenler için geçerlidir.

Endikasyonları : yukarıdaki notlara ve aşağıdaki preparatlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : uzun süre tek başına östrojen preparatlarının alınması endometriyum kanseri gelişmesi riskini artırabilir (yukarıdaki notlara bakınız); migren (ya da migren benzeri baş ağrıları); memede nodüller ya da fibrokistik hastalık öyküsü—memenin durumu yakından izlenmelidir (meme kanseri için, yukarıdaki notlara bakınız); önceden var olan uterus fibroidleri büyüyebilir; endometriyoz belirtileri alevlenebilir; tromboembolizm açısından hazırlayıcı etmenler (yukarıdaki notlara bakınız); safra kesesi hastalığı riskinin arttığı bildirilmiştir; porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2); **etkileşimleri :** Ek 1 (östrojenler) DİĞER DURUMLAR. Ürün bilgisi hipertansiyon, kalp ya da böbrek hastalığı, diyabet, astım, epilepsi, melanom, otoskleroz, multipl skleroz ve sistemik lupus eritematosus gibi başka durumlarda da ihtiyatlı kullanılmasını önermektedir. Bu durumlarda ihtiyat gerektiğini gösteren kanıtlar yetersizdir ve bu hastalıkları olan pek çok kadın HRT'den yarar görebilir.

Kontrendikasyonları : gebelik; östrojene bağımlı kanser, aktif tromboflebit ya da tromboembolik bozukluklar, karaciğer hastalığı (karaciğer işlev testleri normale dönmemişse), Dubin-Johnson ve Rotor sendromları (ya da yakından izlenerek kullanılabilir), tanı konmamış vajinal kanama, emzirme **Yan etkileri :** bulantı ve kusma, vücut ağırlığında

değişiklikler, memelerde büyüme ve ağrı, premenstrüel döneme benzer sendrom, sıvı retansiyonu, karaciğer işlevlerinde değişiklikler, kolestatik sarılık, döküntüler ve kloazma, depresyon, baş ağrısı, kontakt lensler iritasyonu yapabilir; transdermal uygulama sistemleri temas ettiği yerde duyarlılığa neden olabilir (kullanım süresince şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonu ortaya çıkabilir), aşırı hareket ile baş ağrısı bildirilmiştir

KESİLME KANAMASI. Siklik HRT (28 günlük her bir östrojen tedavi siklisününün 10-14 günü boyunca progesteron alınır) genellikle progesteron sonlanmasına doğru düzenli bir *kesilme kanamasına* neden olur. Sürekli kombine HRT'nin amacı (28 günlük her bir tedavi siklisü boyunca genellikle tek bir tablet halinde her gün östrojen ve progesteron kombinasyonu alınır) kanamayı önlemektir, ancak tedavinin erken evrelerinde *düzensiz kanama* meydana gelebilir (kanama süresince endometriyum hastalıkları dışlanmalı ve siklik HRT düşünülmelidir)

Doz: *bkz.* preparatlar

YAMALAR (TTS) ÜZERİNE BİLGİ. Yama 3-4 günden sonra (7 günlük yamalarda haftada bir kez) çıkarılmalı ve farklı bir bölgeye yeni bir yama uygulanmalıdır; önerilen uygulamaları: belin altında gövdede temiz, kuru ve bütünlüğü bozulmamış deri; memelerin üstüne ya da yakınına ya da bele uygulanmamalıdır. Yama banyoda yerinden düşerse yeni bir yama uygulamadan önce derinin soğuması beklenmelidir.

Histerektomi geçirmemiş kadınlar

Aşağıdaki preparatlar **östrojen** in yanı sıra bir **progestojen** de içerdiğinden **uterusu alınmamış** kadınlar için uygundur; hormon içeren gebeliği önleyici yöntem olarak (ya da bunlarla birlikte) **kullanılmamalı** - **dir**

Climen (Schering Alman)

Draje, 2 mg östradiol-17-valerat (beyaz draje) ve 2 mg östradiol-17-valerat, 1 mg siproteron asetat (pembe draje); 21 (11 beyaz, 10 pembe) draje/kutu

Doz: Günlük doz 1 drajedir (önce beyaz, sonra pembe drajeler). Uygulamaya siklusun 5. gününde başlanır. 21 draje alındıktan sonra 7 gün ara verilir

Cyclo-Progynova (Schering Alman)

Draje, 2 mg östradiol valerat (beyaz draje) ve 2 mg östradiol valerat, 0.5 mg norgestrel (açık kahverengi draje); 21 (11 beyaz ve 10 açık kahverengi) draje/kutu

Doz: Günlük doz 1 drajedir (önce beyaz, sonra açık kahverengi drajeler). Uygulamaya siklusun 5. gününde başlanır. 21 draje alındıktan sonra 7 gün ara verilir

Divina (Abdi İbrahim)

Tablet, 2 mg östradiol valerat (beyaz tablet) ve 2 mg östradiol valerat, 10 mg medroksiprogesteron (mavi tablet); 21 (11 beyaz, 10 mavi) tablet/kutu

Doz: Günlük doz 1 tablettir (önce beyaz, sonra mavi tabletler). Uygulamaya siklusun 5. gününde başlanır. 21 draje alındıktan sonra 7 gün ara verilir

Divitren (Abdi İbrahim)

Tablet, 2 mg östradiol valerat (beyaz tablet) ve 2 mg östradiol valerat, 20 mg medroksiprogesteron asetat (mavi tablet); 91 (70 beyaz, 14 mavi, 7 sarı [plasebo]) tablet/kutu

Doz: Menopozda ve osteoporozun önlenmesinde; günlük doz 1 tablettir. 1.-70. günler beyaz, 71.-84. günler mavi, 85.-91. günler sarı tabletlər

Estandron® Prolongatum (Organon)

Ampul, 1 mg östradiol benzoat, 4 mg östradiol fenilpropionat, 20 mg testosteron propionat, 40 mg testosteron isokaproat, 40 mg testosteron fenilpropionat; 1x1 ml ampul/kutu

Doz: 3-4 haftada bir ya da daha uzun aralıklarla İM yoldan 1 ampul

Estracombi® TTS (Novartis)

Flaster (kombine paket), Estraderm TTS (4 mg östradiol) ve Estragest TTS (10 mg östradiol+30 mg noretisteron) flaster sistemlerinden oluşur; 4 Estraderm TTS+4 Estragest TTS/kutu

Doz: Başlangıçta, 2 hafta süreyle, 3-4 günde bir 1 Estraderm TTS flasteri, sonra 2 hafta süreyle, 3-4 günde bir 1 Estragest TTS flasteri, özellikle kalça üzerine yapıştırılarak

Kliogest® (Novo Nordisk)

Tablet, 2 mg östradiol hemihidrat, 1 mg noretisteron asetat; 28 tablet/kutu

Doz: Ara verilmeksizin her gün 1 tablet. Tercihen menopoza girdikten 1 yıl sonra başlanmalıdır

Premelle (Wyeth)

Draje 2.5 mg, 0.625 mg konjüge östrojen, 2.5 mg medroksiprogesteron asetat; 28 draje/kutu

Draje 5 mg, 0.625 mg konjüge östrojen, 5 mg medroksiprogesteron asetat; 28 draje/kutu

Cycledraje 5 mg, 0.625 mg konjüge östrojen (14 vişne rengi draje), 0.625 mg konjüge östrojen, 5 mg medroksiprogesteron asetat (14 mavi draje); 28 draje/kutu (ilk 14 gün 1 vişne rengi draje/gün, sonraki 14 gün 1 mavi draje/gün)

Not. Üç preparat da kesintisiz HRT için kullanılır.

Trisequens® (Novo Nordisk)

Tablet, 2 mg östradiol (mavi tablet); 2 mg östradiol, 1 mg noretisteron asetat (beyaz tablet) ve 1 mg östradiol (kırmızı tablet); 28 (12 mavi, 10 beyaz, 6 kırmızı) tablet/kutu

Doz: Günlük doz ara verilmeksizin 1 tablettir (sırasıyla mavi, beyaz, kırmızı tabletlər). Adet gören kadınlarda uygulamaya siklusun 5. gününde başlanır. Adet görmeyenlerde tedaviye uygun herhangi bir günde başlanabilir

Histerektomi geçirmiş kadınlar¹

Aşağıdaki preparatlar progesteron **İÇERMEZ**; uterus alınmamışsa bunların yanında bir **progesteron** de verilmelidir, bu nedenle uygun bir progesteron tablet de içeren paketler yeğlenmektedir (yukarıya bakınız)

Akrofolline (Türfarma)

Ampul, 5 mg östradiol propionat/ml; 5x1 ml ampul/kutu

Doz: Haftada 1-2 ampul

Climara (Schering Alman)

Flaster, 3,9 mg östradiol; 4 matriks flaster/kutu

Fort flaster, 7,8 mg östradiol; 4 matriks flaster/kutu

Doz: Haftada 1 flaster

Colpotrophine (Gen İlaç)

Vajinal kapsül, 10 mg promestrien; 10 ve 20 kapsül/kutu

Doz: 20 gün boyunca günde 1 kapsül

Estraderm® TTS (Novartis)

25 flaster, 2 mg östradiol; 6 flaster (TTSsistemi)/kutu

50 flaster, 4 mg östradiol; 6 flaster (TTSsistemi)/kutu

100 flaster, 8 mg östradiol; 8 flaster (TTSsistemi)/kutu

Doz: 3-4 günde bir 1 flaster. Gerektiğinde daha yüksek dozlar uygulanır (maksimum 100 µg/gün). 3 haftalık uygulamadan sonra 1 hafta ara verilir. Histerektomi geçirmiş hastalarda ara vermeden kullanılır

Estreva (Gen İlaç)

Transdermal jel, 0.1 g östradiol hemihidrat; 50 gr jel içeren doz pompalı (100 doz) tüp/kutu

Doz: Her doz (0.5 g jel) 0.5 mg östradiol serbest bırakır.

24-28 gün boyunca, üçe bölünmüş olarak 1.5 g/gün.

Doz 2-3 tedaviden sonra klinik belirtilere göre yeniden ayarlanabilir

Estrofem® (Novo Nordisk)

Tablet, 2 mg östradiol hemihidrat; 28 tablet/kutu

Doz: Ara verilmeksizin her gün 1 tablet. Histerektomi geçirmiş ya da menopoza girmiş kadınlarda tedaviye herhangi bir gün başlanabilir

Ovestin® (Organon)

Tablet, 2 mg östroliol; 30 tablet/kutu

Doz: Östrojen yetersizliğine bağlı yakınmalarda ilk haftalarda 4-8 mg, daha sonra yanıtla göre haftada 1-2 mg'lık idame dozuna inilir. Bazı üriner inkontinans vakalarında daha yüksek idame dozu gerekebilir. Vajina ameliyatlarında 2 hafta önce 4-8 mg/gün, sonra 2 hafta boyunca 1-2 mg/gün. Ateş basması ve gece terlemesi gibi yakınmalarda ilk haftalarda 4-8 mg, daha sonra doz yavaş yavaş azaltılarak en düşük etkili dozla idame tedavisi geçilir. Şüpheli atrofik servikal yaymada tanı amacıyla yaymadan önce 7 gün 2-4 mg/gün. Servikal hostiliteye bağlı infertilitede genelde siklusun 6.-15. günleri 1-2 mg/gün. Bazı hastalarda 0.25 mg/gün yeterli olurken, bazılarında 8 mg/gün gibi yüksek dozlar gerekebilir. Bu nedenle servikal mukus üzerinde optimal etki sağlanana dek doz her ay artırılır

Premarin (Wyeth)

Tablet, 0.625 mg ve 1.25 mg konjüge östrojen; 21 tablet/kutu

Doz: Östrojen eklikliliğine bağlı vazomotor belirtiler, atrofik vajinit ve atrofik uretritte 0.3-1.25 mg/gün. Osteoporozda 0.625 mg/gün. Kadında hipoöstrojenizmde 0.3-1.25 mg/gün. Dozlar belirtilerin sıklığına ve yanıtla göre ayarlanır.

TİBOLON

Tibolon östrojen ve progesteron etkinlik ile düşük düzeyde androjen etkinliğine sahiptir. Menopozdaki vazomotor belirtilerin giderilmesinde ve osteoporoz profilaksisinde endikedir. Sıklık progesteron olmadan sürekli olarak verilir.

TİBOLON

Endikasyonlar : östrojen eksikliğinde vazomotor

¹ Bu preparatlar siklusun son 10.-13. günü günde 1 kez bir oral progesteron ile birlikte histerektomi geçirmemiş kadınlarda da kullanılabilir

belirtiler, osteoporoz profilaksisi; ayrıca *bkz.* Doz **Dikkatli olunması gereken durumlar** : böbrek bozukluğu, epilepsi, migren, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi; tromboembolik hastalık bulgusu, karaciğer işlev testlerinde bozukluk ya da koalestatik sarılık ortaya çıkarsa kesilmelidir; ayrıca *bkz.* Not, aşağıda; **etkileşimleri** : Ek 1 (tibolon)

Kontrendikasyonları : hormona bağımlı tümörler, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü (örn. tromboflebit, tromboembolizm), araştırılmamış vajinal kanama, ağır karaciğer hastalığı, gebelik, emzirme

Yan etkileri : vücut ağırlığında değişiklikler, ayak bileklerinde ödem, baş dönmesi, sebareik dermatit, vajinal kanama, baş ağrısı, karın ağrısı, gastrointestinal bozukluklar, yüzde tüylenme; depresyon, artralji, miyalji, migren, görme bozuklukları, karaciğer işlevlerinde değişiklikler, döküntü ve kaşıntı da bildirilmiştir

Doz: Ağızdan, östrojen eksikliğindeki vazomotor belirtilerde ve osteoporoz profilaksisi için, günde 2.5 mg

Not. Premenopozda kullanılması ve gebeliği önleyici hap olarak (ve birlikte) kullanılması uygun değildir; ayrıca son menstrüasyon kanamasının üzerinden 12 ay geçmeden kullanılmamalıdır (düzensiz kanamaya neden olabilir); başka bir HRT formundan geçiş yapıyorsa, bir progestojen ile kesilme kanaması başlatılmıdır

Livial® (Organon)

Tablet, 2.5 mg tibolon; 28 tablet/kutu

ETİNİLÖSTRADİOL

Menopozla bağlı belirtilerin giderilmesinde hormon replasmanı olarak günde 10-20 mikrogram etinilöstradiol kullanılmıştır. Günümüzde bunun yerine daha uygun östrojen formları kullanılmaktadır.

Etinilöstradiol kimi zaman **uzman gözetimi altında** olmak üzere, *kalıtsal hemorajik telanjyektazi* tedavisinde kullanılır (ancak herhangi bir yararlı etkisi olup olmadığı kesin değildir). Yan etkileri arasında bulantı, sıvı retansiyonu ve tromboz bulunur. Erkeklerde empotans ve jinekomasti görülür.

Meme kanserinde kullanımı için, *bkz.* bölüm 8.3.1.

ETİNİLÖSTRADİOL

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : kardiyovasküler hastalık (sodyum retansiyonu ile ödem, tromboembolizm), karaciğer bozukluğu (sarılık), erkeklerde kadınlık özelliklerinin ortaya çıkması; ayrıca *bkz.* Gebeliği Önleyici Kombine Haplar (bölüm 7.3.1), ve Östrojenler ve HRT (yukarıya bakınız)

Doz: Yukarıdaki notlara bakınız

Not: Türkiye'de tek başına preparatı yoktur.

6.4.1.2 PROGESTOJENLER

Başlıca iki progestojen grubu vardır: *progesteron* ve

analogları (didrogesteron, hidroksiprogesteron, medroksiprogesteron ve norgestrol) ile *testosteron analogları* (noretisteron ve norgestrel). Yeni progestojenlerin (desogestrel, norgestimat ve gestoden) tümü norgestrel türevleridir; levonorgestrel norgestrelin aktif izomeridir ve iki kat fazla etkiye sahiptir. Progesteron ve analogları testosteron türevlerinden daha az androjenik etkiye sahiptir; ne progesteron ne de didrogesteron virilizasyona neden olmaz. Diğer sentetik türevler farklı biçimlerde testosteron ve östrojene metabolize olur; bu nedenlerle yan etkiler preparata ve doza göre değişir.

Endometriyozis nedeniyle ilaç tedavisi yapılması gerektiğinde noretisteron gibi sürekli uygulanan bir progestojene yanıt alınabilir. Danazol, gestrinon ve gonadorelin analogları da bulunmaktadır (bölüm 6.7.2).

*Menoraji*de oral progestojenler yaygın olarak kullanılmışsa da, traneksamik asit (bölüm 2.11) ya da özellikle dismenorenin de bir etmen olduğu durumlarda mefenamik asit (bölüm 10.1.1) ile karşılaştırıldığında etkisizdir; levonorgestrel salın rahimiçi araç (bölüm 7.3.2.3), gebeliği önleme yöntemine de gereksinim duyan kadınlarda yararlı olabilir (halen sadece gebeliği önleyici yöntem olarak onaylanmıştır). *Şiddetli dismenorede* oral progestojenler de kullanılmıştır, ancak gebeliği önlemenin de gerekli olduğu genç kadınlarda ilk akla gelecek seçenek gebeliği önleyici kombine haplardır (*bkz.* bölüm 7.3.1).

Premenstrüel belirtiler in giderilmesi için progestojenler öne sürülmüşse de, bu tedavinin fizyolojik temeli henüz aydınlatılmamıştır.

Habitüel abortasyon da progestojenler kullanılmıştır, ancak yararlı olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Dişi fetusun maskülinizasyonundan kaçınmak için bu amaçla **hidroksiprogesteron heksanoat** gibi gerçek bir progesteron türevi kullanılmaktadır.

HORMON REPLASMAN TEDAVİSİ. *Hormon replasmanı için uzun süreli östrojen tedavisi* gören menopoz sonrası kadınlarda endometriumda kistik hiperplazi ve kansere dönüşüm olasılığını engellemek amacıyla bir progestojenin eklenmesi gerekir; ekleme sıklık ya da sürekli olarak yapılabilir. Uygun progestojen tabletlere içeren kombine paketler bulunmaktadır, *bkz.* s.304.

GEBELİĞİ ÖNLEYİCİ HAPLAR (ORAL KONTRASEPTİFLER). Desogestrel, etinodiol, gestoden, levonorgestrel, noretisteron ve norgestimat *gebeliği önleyici kombine haplar* da ve *yalnız progestojen içeren* gebeliği önleyici haplarda kullanılır (*bkz.* bölüm 7.3.1 ve 7.3.2).

KANSER. Progestojenlerin neoplazik hastalıkta da kullanım yeri vardır (*bkz.* bölüm 8.3.2).

DİDROGESTERON

Endikasyonları : *bkz.* Doz ve yukarıdaki notlar **Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri** : *bkz.* Medroksiprogesteron Asetat ve yukarıdaki notlar; ara kanama mey-

dana gelebilir (doz artırılmalıdır)

Doz: *Ağzıdan*, endometriyoziste, siklusun 5.-25. günlerinde ya da sürekli olarak günde 2-3 kez 10 mg İnfertilitede, düzensiz siklularda, en az 6 siklus boyunca 11.-25. günlerde günde iki kez 10 mg (ancak tavsiye edilmez)

Habitüel aborsiyonda, gebe kalana dek her siklusun 11.-25. günlerinde günde iki kez 10 mg, sonra gebeliğin 20. haftasına dek sürekli kullanılır ve basamaklı olarak azaltılır (ancak yukarıdaki notlara da bakınız)

Disfonksiyonel uterus kanamasında, kanamayı durdurmak için 5-7 gün boyunca günde iki kez 10 mg (bir östrojen ile birlikte); kanamayı engellemek için siklusun 11.-25. günlerinde günde iki kez 10 mg (bir östrojen ile birlikte)

Dismenorede (ancak yukarıdaki notlara bakınız), siklütün 5.-25. günlerinde günde iki kez 10 mg Amenorede, siklusun 11.-25. günlerinde günde iki kez 10 mg, siklusun 1.-25. günlerinde östrojen tedavisi ile birlikte

Pre-menstrüel sendromda, siklütün 12.-26. günlerinde günde iki kez 10 mg, gerekirse artırılır (ancak tavsiye edilmez, yukarıdaki notlara bakınız) Hormon replasman tedavisinde, sürekli östrojen tedavisi ile birlikte, *bkz.* Duphaston HRT, aşağıda

Duphaston (Eczacıbaşı)

Tablet, 10 mg didrogesteron; 20 tablet/kutu

HİDROKSİPROGESTERON HEKSANOAT

(Hidroksiprogesteron Kaproat)

Endikasyonları : habitüel aborsiyon, ancak yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Medroksiprogesteron Asetat ve yukarıdaki notlar

Doz: *Yavaş intramüsküler enjeksiyonla*, gebeliğin ilk yarısında haftada bir kez 250-500 mg

Proluton (Schering Alman)

Depo ampul İM, 500 mg hidroksiprogesteron kaproat/2 ml; 1x2 ml ampul/kutu

MEDROKSİPROGESTERON ASETAT

Endikasyonları : *bkz.* Doz; gebeliği önleme, *bkz.* bölüm 7.3.2.2; habis hastalık, *bkz.* bölüm 8.3.2

Dikkatli olunması gereken durumlar : diyabet, hipertansiyon, kalp ya da böbrek hastalığı; **etkileşimleri :** Ek 1 (progesterojenler)

Kontrendikasyonları : gebelik, tanı konmamış vajinal kanama, karaciğer işlev bozukluğu ya da aktif karaciğer hastalığı, şiddetli arter hastalığı, meme ya da genital organ kansinomu; porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2)

Yan etkileri : akne, ürtiker, sıvı retansiyonu, vücut ağırlığında değişiklikler, gastrointestinal bozukluklar, libido değişiklikleri, memede rahatsızlık hissi, premenstrüel belirtiler, düzensiz menstrüasyon siklusu; ayrıca depresyon, uykusuzluk, uyuklama, alopesi, hirsutizm, anafilaksi benzeri reaksiyon; ender olarak sarılık

Doz: *Ağzıdan*, siklusun 16.-21. günleri arasında 5-10 gün boyunca günde 2.5-10 mg, disfonksiyonel uterus kanamasında 2 siklus, sekonder amenorede 3 siklus tekrar edilir

Hafif-orta şiddette endometriyoziste, siklusun birinci gününde başlamak üzere 90 gün peş peşe günde 3 kez 10 mg

Farlutal® (Carlo Erba/Deva)

Tablet, 5 mg medroksiprogesteron asetat; 30 tablet/kutu

NOMEGESTROL ASETAT

Endikasyonları : *bkz.* Didrogesteron

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Medroksiprogesteron Asetat ve yukarıdaki notlar; tromboembolik olay, serebrovasküler hastalık ve görme bozukluğu öyküsü olanlarda dikkatli olunmalıdır; tromboflebit geçirenlerde kullanılmamalıdır

Doz: *Ağzıdan*, siklusun 16. ve 25. günleri arasında (10 gün) günde 5 mg

Lutenyl (Genİlaç)

Tablet, 5 mg nomegestrol asetat; 10 tablet/kutu

NORETİSTERON

Endikasyonları : *bkz.* Doz; HRT, *bkz.* bölüm 6.4.1.1; gebeliği önleme, *bkz.* bölüm 7.3.1 ve 7.3.2; habis hastalık, *bkz.* bölüm 8.3.2

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Medroksiprogesteron Asetat, ancak daha fazla virilizasyona neden olur ve karaciğer bozuklukları ve sarılık insidansı daha yüksektir; gebelikte kullanılmamalıdır; epilepsi ve migreni alevlendirebilir

Doz: endometriyoziste, siklusun 5. gününde başlayarak günde 10 mg (lekelenme olursa günde 20-25 mg'a çıkılır, kanama kesildikten sonra azaltılır) Menorajide (ancak yukarıdaki notlara bakınız), kanamayı durdurmak için 10 gün boyunca günde 3 kez 5 mg; kanamayı engellemek amacıyla 19.-26. günlerde günde iki kez 5 mg

Dismenorede (ancak yukarıdaki notlara da bakınız), 3-4 siklus boyunca 5.-24. günlerde günde 3 kez 5 mg

Pre-menstrüel sendromda, birkaç siklus boyunca 19.-26. günlerde günde 2-3 kez 5 mg (ancak tavsiye edilmez, yukarıdaki notlara bakınız)

Menstrüasyonun geciktirilmesi için, beklenen kanama gününden 3 gün önce başlayarak günde 3 kez 5 mg (ilaç kesildikten 2-3 gün sonra kanama meydana gelir)

Menopozda östrojen HRT'sinin progesterojenle dengelenmesi için, *bkz.* aşağıdaki preparatlar

Primolut-N (Schering Alman)

Tablet, 5 mg noretisteron; 30 tablet/kutu

LİNESTRENOL

Endikasyonları : *bkz.* preparatlar; ayrıca *bkz.* Noretisteron

Dikkatli alınması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Noretisteron

Doz: *bkz.* preparatlar

Orgametril® (Organon)

Tablet, 5 mg linestrenol; 30 tablet/kutu

Doz: Polimenore ve premenstrüel sendromda siklusun 14. gününden 25. gününe kadar günde 1 tablet. Menoraji ve metrorajide 10 gün boyunca günde 2 tablet. Kanama kesildikten sonra 3 siklus boyunca her siklusun 14. gününden 25. gününe kadar günde 1 tabletle tedavi tekrarlanır. Birincil ve ikincil amenore vakaları ve oligomenorede tedaviye bir östrojenle başlanmalı ve oligomenorede tedaviye bir östrojenle başlanmalı ve 25 gün boyunca sürdürülmelidir. Buna ek olarak siklusun 14. gününden 25. gününe kadar günde 1 Orgametril tablet. Tedavi kesildikten sonra oluşan kesilme kanamasının 5. gününden siklusun 25. gününe kadar yine bir östrojen ve siklusun 14. gününden 25. gününe kadar günde 1 Orgametril tablet verilerek tedavi sürdürülür. Bu tedavi en az 1 siklus daha sürdürülmelidir. Endometriyozda en az 5 ay boyunca günde 1-2 tablet. Selim meme hastalıklarında en az 3-4 ay boyunca siklusun 14. gününden 25. gününe kadar günde 1 tablet. Menstrüasyon ve ovülasyonun baskılanması, ovülasyon sancısı ve dismenorede siklusun 5. gününden önce (tercihen 1. gününde) günde 1 tabletle başlanmalı ve aylarca günde 1 tablet alınmalıdır. Tedavi sırasında ara kanaması olursa, doz 3-5 gün süreyle günde 2 ya da 3 tablet çıkarılmalıdır. Menstrüasyonun geciktirilmesinde beklenen başlama tarihinden tercihen 2 hafta önce başlanarak günde 1 tablet alınır. Başlama tarihine 1 haftadan kısa bir süre kalmışsa, günde 2-3 tablet alınmalıdır. Ancak bu durumda, 1 haftadan uzun gecikme tercih edilmez. Başlama tarihine 3 günden kısa bir süre kalmışsa tedaviye başlanmamalıdır

PROGESTERON

Endikasyonları : *bkz.* preparatlar

Dikkatli alınması gereken durumlar : diyabet, emzirme, hipertansiyon; karaciğer, kalp ya da böbrek hastalığı; **etkileşimleri** : Ek 1 (progestojenler)

Kontrendikasyonları : tamı konmamış vajinal kanama, fark edilmeyen (missed) ya da tamamlanmamış (inkomplet) aborsiyon, şiddetli arter hastalığı, meme kansinomu; porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2)

Yan etkileri : akne, ürtiker, sıvı retansiyonu, vücut ağırlığında değişiklikler, gastrointestinal bozukluklar, libido değişiklikleri, memelerde rahatsızlık hissi, premenstrüel belirtiler, düzensiz menstrüasyon siklusları; ayrıca kloazma, depresyon, yüksek ateş, uykusuzluk, uyuklama, alopesi, hirsutizm; ender olarak sarılık. Enjeksiyon ağrılı olabilir

Progesterone (Interko)

Ampul, 50 mg progesteron; 1 ml ampul/kutu

Doz: Disfonksiyonel uterus kanamasında menstrüasyon beklenen başlangıcından önce 5-10 gün süreyle 5-10 mg; hamileliğin sürdürülebilmesi için hamileli-

ğin 15. gününden ya da embriyo ya da gametin transfer edildiği günden itibaren, plasentadan progester sekresyonunun sağlandığı hamileliğin 8.-16. haftasına kadar haftada 2 kez ya da daha sık (maksimum günde 1 kez) 25-100 mg

6.4.1.3 KONTRASEPSİYON VE HRT DIŞI KULLANILAN ÖSTROJEN VE PROGESTOJEN KOMBİNASYONLARI

Endometriyoz, hipermenore, oligomenorenin ve progesteron eksikliği ile ilişkili habitüel aborsiyon ve disfonksiyonel kanamanın tedavisi için ve primer ya da sekonder amenorelerde menstrüel siklus oluşturmak için ikili hormon tedavisi yapılır. Ancak, iki hormonun dozunun hastanın gereksinimine göre ve siklusun dönemine göre ayarlanabilmesi için östrojen ve progesterone tek başına içeren preparatların birlikte kullanılması yeterli esneklik sağlayabilir. Sabit doz oranlı kombine preparatlar da pazarlanmıştır.

Di-Pro Oleosum® (Organon)

Ampul, 2.5 mg östradiol benzoat, 12.5 mg progesteron; 2x1 ml ampul/kutu

Doz: 2-5 gün süreyle derin İM yolla 1 ampul/gün. Tedavi en az 3 menstrüel siklusa tekrarlanmalıdır

Primosiston (Schering Alman)

Tablet, 2 mg noretisteron asetat, 0.01 mg etinil östradiol; 30 tablet/kutu

Doz: Disfonksiyonel kanamalarda 10 gün süreyle 3x1 tablet/gün. Rezidiflerden korunmada siklusun 23.-26. günleri arasında 2x1 tablet/gün. Adetin öne alınmasında siklusun 5. gününden itibaren 8 gün süreyle 3x1 tablet/gün. Adetin ertelenmesinde beklenen adet kanamasından 3 gün önce başlayarak 10-14 günden uzunolmamak üzere günde 3x1 tablet

Synergon (Türfarma)

Ampul, 10 mg progesteron, 1 mg folikülin; 2x1 ml ampul/kutu

Doz: Amenorede 28 günde bir 4 gün süreyle 1 ampul/gün. Habitüel abortus ve düşük tehdidinde 5-7 gün süreyle 1 ampul/gün. Infertilitede siklusun ikinci yarısında 14 gün süreyle 1/4-1 ampul

6.4.2 Erkek cinsiyet hormonları ve antagonistleri

Androjenler maskülinizasyona neden olur; kastre edilmiş erişkinlerde ve hipofiz ya da testis hastalığı nedeniyle hipogonadizm olanlarda replasman tedavisinde kullanılır. Normal erkekte hipofizden gonadotropin salgılanmasını inhibe eder ve spermatogenez baskılar. Androjenlerin anabolik etkisi anabolik steroidlerin geliştirilmesine neden olmuştur (bölüm 6.4.3).

Empotansta ve spermatogenez bozukluğunda hipogonadizm yoksa androjen tedavisi yarırsızdır; hipogonadizm yeterince araştırılmadan verilmemelidir. Tedavi uzman gözetimi altında yapılmalıdır.

Hipopitüitarizm olan hastalar androjen aldıklarında

cinsel gelişimleri ve potansları normale dönebilirse de genellikle infertilite görülür. Fertilitenin sağlanması için spermatogenez olduğu kadar androjen yapımını da uyuracak olan gonadotropinler ya da pulsatil gonadotropin salıverici hormon (bölüm 6.5.1) verilmesi gerekir.

Androjenler ya da korionik gonadotropin epifizlerin kapanmasını hızlandırıp boyun kısa kalmasına yol açacağından, puberte gecikmesi olan erkek çocuklara da kullanılırken dikkat edilmelidir.

Replasman tedavisinde **testosteron esterleri** nin intramüsküler depo preparatları yeğlenir. Testosteron enantat ya da propionat ya da testosteron esterleri karışımı içeren ve etki süresi uzun olan Sustanon kullanılabilir. Bazen ayda bir kez intramüsküler enjeksiyon ile 1 ml Sustanon 250 verilmesi yeterli olursa da, genellikle doz aralıklarının daha kısa olması gerekir. Hipogonadizmde testosteron implantlarının geçerliliği kalmamış olmakla beraber bazı ülkelerde hâlâ kimi zaman kullanılmaktadır. Menopozdaki kadınlara da hormon replasman tedavisinin yanı sıra bazen testosteron implantları (4-8 ayda bir 50-100 mg) uygulanmaktadır.

Ağızdan aktif olan preparatlarda **testosteron undekanoat** ve **mesterolol** bulunmaktadır. Artık testosteron yamaları da vardır.

TESTOSTERON VE ESTERLERİ

Endikasyonları : primer ve sekonder erkek hipogonadizmi durumlarında replasman tedavisi; erkek çocuklarda puberte gecikmesi; empotans, önceki durumlar yoksa çoğu vakada geçersiz bir endikasyondur

Dikkatli olunması gereken durumlar : kalp, böbrek ya da karaciğer bozuklukları (*bkz.* Ek 2), yaşlılar, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, epilepsi, migren, iskelet metastazları (hiperkalsemi riski), puberte öncesi erkek çocuklar (yukarıdaki notlara bakınız)

Kontrendikasyonları : erkeklerde meme kanseri, prostat kanseri, hiperkalsemi, gebelik, emzirme, nefroz

Yan etkileri : prostat bozuklukları ve prostat kanseri, baş ağrısı, depresyon, gastrointestinal kanama, bulantı, kolestatik sarılık, libido değişiklikleri, anksiyete, yaygın parestezi, sodyum retansiyonu ile ödem ve hiperkalsemi dahil elektrolit denge bozuklukları; kemik büyümesinde artış; hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi; sebore, akne, penis ereksiyonlarının aşırı sık ve süresinin uzun olması gibi androjenik etkiler, erken cinsel gelişim ve puberteden önce erkek çocuklarda epifizlerin erken kapanması, kadınlarda virilizm, erkeklerde spermatogenezin baskılanması; yamalarla, lokal iritasyon ve alerjik reaksiyonlar

Doz: *bkz.* preparatları

Afro (Casel)

Tablet, 25 mg testosteron; 40 tablet/kutu

Doz: 3x1 tablet/gün. 2-3 aylık kürler halinde uygulanır

Hormobin (Münir Şahin)

Tablet, 5 mg metiltestosteron; 40 tablet/kutu

Doz: 20-30 gün boyunca 2-3x1-2 tablet/gün. Gerekliğinde 2-3 ay devam edilebilir

Sustanon® (Organon)

Ampul, 30 mg testosteron propionat, 60 mg testosteron fenilpropionat, 60 mg testosteron izokaproat, 100 mg testosteron dekanat; 1x1 ml ampul/kutu

Doz: Genellikle hastanın yanıtına göre ayarlanır. Sıklıkla 3 haftada bir 1 ml derin İM enjeksiyon yeterlidir

Virigen® (Organon)

Kapsül, 40 mg testosteron undekanoat; 30 kapsül/kutu

Doz: Başlangıçta sabah 2 kapsül, akşam 1-2 kapsül. 2-3 hafta sonra sabah 1-2 kapsül, akşam 1 kapsüllük idame dozuna geçilir

MESTEROLON

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Testosteron Esterleri; spermatogenez bozulmaz

Doz: *Ağızdan*, androjen eksikliğinde, birkaç ay boyunca günde 3-4 kez 25 mg, idame için günde 50-75 mg'a (bölünmüş dozlarda) düşürülür

Proviron (Schering Alman)

Tablet, 25 mg mesterolol, 20 tablet/kutu

ANTIANDROJENLER

Siproteron asetat erkekte ileri derecede hiperseksüalite ve cinsel sapmanın tedavisinde kullanılan bir antiandrojendir. Spermatogenezin inhibe eder ve geri dönüşlü infertiliteye neden olur (ancak, erkeklerin kullanabileceği bir gebeliği önleme yöntemi değildir); anormal yapıda spermler oluşur. Hastanın tam bilgilendirilerek onun alınması tavsiye edilir ve tedavinin başında bir spermatogram yapılması gerekir. *Hayvan deneylerinde* karaciğer tümörleri oluşturduğundan, tedaviye başlamadan önce risk/yarar dengesi iyice değerlendirilmelidir. Siproteron asetat ayrıca prostat kanserinde (*bkz.* bölüm 8.3.4) ve kadınlarda akne ve hirsutizm tedavisinde (*bkz.* bölüm 13.6.2) de yardımcı olarak kullanılır; son endikasyon için bir östrojenle kombine preparatı da kullanılabilir.

Finasterid, testosteronun daha güçlü etkili bir androjen olan dihidrotestosterona metabolize olmasını sağlayan 5 α -redüktaz enzimini özgül olarak inhibe eder. Testosteron metabolizmasının bu şekilde inhibisyonu sonucunda prostat küçülür, idrar akış hızı ve tıkaçıcı belirtiler düzelir. Özellikle belirgin ölçüde prostat büyümesi olan erkeklerde alfa blokerlere (*bkz.* bölüm 7.4.1) seçenek oluşturabilir.

SİPROTERON ASETAT

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız; prostat kanseri, *bkz.* bölüm 8.3.4.2

Dikkatli olunması gereken durumlar : kronik alkolizmdeki erkek hiperseksüalitesinde etkili değildir (prostat kanseriyle bağlantısı bilinmemektedir); tedavinin başında ve tedavi boyunca kan sayımı yapılmalıdır; karaciğer işlevleri düzenli olarak izlen-

melidir (tedaviden önce karaciğer işlev testleri yapılmalıdır, ayrıca *bkz.* Yan etkileri, aşağıda); adrenokortikal işlevler düzenli olarak izlenmelidir; diyabetes mellitus (ayrıca *bkz.* Kontrendikasyonları)

TAŞIT SÜRME. Beceri gerektiren işlemler (örn. taşıt sürme) yapılmasını olumsuz etkileyebilir

Kontrendikasyonları : (prostat kanserinde geçerli değildir) karaciğer hastalığı, ağır diyabet (vasküler değişikliklerle birlikte); orak hücreli anemi, habis ya da kaşeksiye neden olan hastalıklar, ağır depresyon, tromboembolik bozukluk öyküsü; 18 yaşın altındaki gençler (kemik olgunlaşmasını ve testis gelişmesini durdurabilir)

Yan etkileri : yorgunluk ve bitkinlik, nefes darlığı, vücut ağırlığında değişiklikler, sebüm yapımında azalma (akneler ortadan kalkabilir), saç kalıbında değişiklikler, jinekoma (ender olarak galaktore ve selim meme nodüllerine neden olur); ender olarak osteoporoz; spermatogenez inhibisyonu (yukarıdaki notlara bakınız); karaciğerde toksik etki bildirilmiştir (prostat kanseri için günde 200-300 mg dozunda verilen erkeklerde genellikle sarılık, hepatit ve karaciğer yetersizliği yapımıştır, ayrıntılar ve uyarılar için *bkz.* bölüm 8.3.4.2)

Doz: Ağızdan, erkekteki hipersensitivitede, günde iki kez 50 mg yemeklerden sonra

Androcur (Schering Alman)

Tablet, 50 mg siproteron; 50 tablet/kutu

Östrojen ile kombine

Diane-35 (Schering Alman)

Draje, 2 mg siproteron asetat, 0.035 mg etinilöstradiol; 21 draje/kutu

Doz: Siklusun 1. gününden başlanarak 21 gün 1 draje/gün. Drajeler bittiğinde 7 gün ara verilir

Not: kontraseptif etkinlik de gösterir

FINASTERİD

Endikasyonları : selim prostat hiperplazisi

Dikkatli olunması gereken durumlar : obstrüktif üropati, prostat kanseri (prostat spesifik antijen gibi belirteçlerin azalmasına neden olabilir); eş gebeyse ya da gebe kalma olasılığı varsa, prezervatif kullanılması önerilir (finasterid sperm sıvısıyla atılır); doğurganlık dönemindeki kadınların ezilmiş ya da parçalanmış tabletlere dokunmaması gerekir

Yan etkileri : empotans, libidoda ve ejakülüt hacminde azalma, memelerde duyarlılık ve büyüme, aşırı duyarlılık reaksiyonları (dudaklarda şişme ve döküntü dahil)

Doz: Ağızdan, günde 5 mg, tedavi 6 ay sonra gözden geçirilmelidir (yarar sağlanana dek tedaviye birkaç ay daha devam edilmesi gerekebilir)

Dilaprost® (Biofarma)

Tablet, 5 mg finasterid; 30 ve 100 tablet/kutu

Proscar® (Merck Sharp&Dohme)

Tablet, 5 mg finasterid; 28 tablet/kutu

6.4.3 Anabolik steroidler

Bütün anabolik steroidler bir dereceye kadar androjenik etki göstermekle birlikte, kadınlarda androjenler kadar virilizasyona neden olmaz. Protein yapıcı özellikleri nedeniyle tıpta yaygın olarak kullanılabilirler umulmuşsa da, bu gerçekleşmemiştir. Kas yapıcı ya da tonik olarak kullanım endikasyonu yoktur; bazı atletlerde kötüye kullanılmaktadır.

Anabolik steroidler kadınlarda osteoporoz nedeniyle de kullanılmıştır, ancak artık bu amaçla kullanılmamaktadır.

Anabolik steroidler bazı aplastik anemilerin tedavisinde (*bkz.* bölüm 9.1.3) ve kronik biliyer obstrüksiyonda kaşıntıyı azaltmak amacıyla (*bkz.* Palyatif Bakımda Reçeteleme s. 11) kullanılmaktadır. Çoğu durumda 2-3 haftalık kür şeklinde kullanılır ve yeni bir kür gerekiyorsa, kür süresine eşit bir ara verilir

METENOLON ENANTAT

Endikasyonları : kronik zayıflıktaki hastalıkların (habis tümörler, enflamatuvar kalın barsak hastalığı ve kollajen damar hastalığı gibi) palyatif tedavisi; ağır enfeksiyon, cerrahi girişim, yanıklar, travma ve antineoplastik ilaç uygulaması gibi zayıflıktaki durumların iyileşme döneminin hızlandırılması; kronik karaciğer hastalıkları ve osteoporoz tedavisine yardımcı (osteoporoz için yukarıdaki notlara bakınız); uzun süreli glukokortikoid tedavisi sırasında osteoporoz ve diğer katabolik olayların önlenmesi; apilastik anemiler, *bkz.* bölüm 9.1.3

Dikkatli olunması gereken durumlar : *bkz.* Nandrolon

Kontrendikasyonları : gebelik ve emzirme, ağır karaciğer bozuklukları ve tümörü, prostat kanseri, erkekte meme kanseri, porfiri

Yan etkileri : *bkz.* Nandrolon

Doz: İntramüsküler enjeksiyonla, 2 haftada bir 100 mg; ağır durumlarda başlangıç dozu yükseltilebilir ya da doz araları kısaltılabilir, ufak yapılı kadınlarda doz azaltılır; idame için doz arası 4 haftaya çıkarılabilir

Primobolan Depot Ampul (Schering Alman)

Ampul, 100 mg metenolon enantat/ml; 1 ampul/kutu

NANDROLON

Endikasyonları : kadınlarda menopozdan sonra, osteoporoz (ancak tavsiye edilmemektedir, yukarıdaki notlara bakınız); aplastik anemi, *bkz.* bölüm 9.1.3

Dikkatli olunması gereken durumlar : kalp ve böbrek bozukluğu, karaciğer bozukluğu (*bkz.* Ek 2), hipertansiyon, diabetes mellitus, epilepsi, migren; genç hastalarda iskelet olgunlaşması izlenmelidir; iskelet metastazları (hiperkalsemi riski); **etkileşimler :** Ek 1 (anabolik steroidler)

Kontrendikasyonları : ağır karaciğer bozukluğu, prostat kanseri, erkekte meme kanseri, gebelik ve emzirme, porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2)

Yan etkileri : akne, sodyum retansiyonu ve ödem,

yüksek dozlarda virilizasyon, ses değişiklikleri (bazen geri dönüşsüz), amenore, spermatogenez inhibisyonu, epifiz kıkırdaklarında erken kapanma; yüksek dozlarda karaciğer işlev testlerinde bozukluk bildirilmiştir; uzun süren anabolik steroid tedavisinde bazen karaciğer tümörleri bildirilmiştir

Doz: Aşağıya bakınız

Anadur (Eczacıbaşı)

Ampul, 50 mg nandrolon fenopropionat; 2 ml ampul/kutu
Doz: 15 ya da 30 günde bir İM yolla (tercihen gluteus bölgesine derin enjeksiyonla) 1 ampul

Türkiye’de preparatı bulunmayan ilaçlar:

STANOZOLOL

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar : kalp ya da böbrek bozukluğu, çocuklarda epifiz kıkırdaklarında erken kapanma; uzun süreli tedavide pıkkızlık hepatit ve karaciğer tümörleri bildirilmiştir; meme kanseri (hiperkalsemi olasılığı); karaciğer işlevi, hematokrit ve hemogloblin izlenmelidir; diabetes mellitus (oral hipoglisemik ilaçların dozunun ayarlanması gerekebilir, insüline bağımlı diyabete kullanılmamalıdır); **etkileşimleri :** Ek 1 (anabolik steroidler)

Kontrendikasyonları : gebelik, emzirme, tanı konmuş karaciğer hastalığı (sarılık öyküsü varsa—tedaviye başlamadan önce karaciğer işlev testleri yapılmalıdır); prostat kanseri, insüline bağımlı diabetes mellitus; çocuklarda iştah kaybı, açıklanamayan kilo kaybı ya da gelişme geriliği tedavisinde endike değildir; porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2)

Yan etkileri : akne, hirsutizm, amenore, sodyum retansiyonu ve ödem gibi androjenik etkiler (genellikle hafif ve tedavi kesilince geriler); ses değişiklikleri—genellikle yüksek dozda kullanıldığında (ilaç kesilmelidir); düzensiz menstrüasyon, baş ağrısı, kaslarda kramplar, dispepsi, döküntü, saç dökülmesi, öfori, depresyon, hematokrit ve hemogloblin düzeylerinde yükselme; kolestatik sarılık ve ender olarak peliozis hepatit ve karaciğer tümörleri de bildirilmiştir; karaciğer enzimleri, lipoproteinler ve tiroid hormonlarının düzeylerinde değişiklikler; ayrıca epifiz kıkırdaklarında erken kapanma (uzun süreli tedavide)

Doz: *Ağızdan*, Behçet hastalığının vasküler belirtilerinde, günde 10 mg
Kalıtsal anjiyoödemde, nöbetlerin kontrol altına alınması için günde 2.5-10 mg, idame dozuna inmek için azaltılır (haftada 3 kez 2.5 mg yeterli olabilir); **ÇOCUKLARDA**, 1-6 yaş, başlangıçta günde 2.5 mg, 6-12 yaş, başlangıçta günde 2.5-5 mg, idame dozuna inmek için azaltılır

Not. Kalıtsal anjiyoödemde yalnız ciddi nöbetler geçiren ve kesin tanı konmuş vakalarda kullanılmalıdır (yaşamı tehdit eden durumlar dışında menopoza girmemiş kadınlarda kullanılmamalıdır)

6.5 Hipotalamus ve hipofiz hormonları ve antiöstrojenler

Hipotalamus ve hipofiz hormonları aşağıdaki bölüm başlıkları altında ele alınmaktadır

6.5.1 Hipotalamus ve ön hipofiz hormonları ve antiöstrojenler

6.5.2 Arka hipofiz hormonları ve antagonistleri

Bu bölümlerde belirtilen preparatların yalnızca uzmanlaşmış merkezlerde kullanılması ve kullanılmadan önce hastanın ayrıntılı olarak muayene edilmesi gerekir.

6.5.1 Hipotalamus ve ön hipofiz hormonları ve antiöstrojenler

ANTIÖSTROJENLER

Antiöstrojenlerden **klomifen** ve **tamoksifen** (*bkz.* bölüm 8.3.4.1) kadında oligomenoreye ya da sekonder amenoreye (örn. polikistik over hastalığında ortaya çıkan) bağlı infertilitenin tedavisinde kullanılır. Hipotalamustaki östrojen reseptörlerine bağlanıp geribesleme (feedback) mekanizmalarını bozarak gonadotropin salınmasını uyarır; korionik gonadotropin bazen yardımcı tedavi olarak kullanılır. Hastalara çoğul gebelik (ender olarak ikiden fazla) riski olduğu bildirilmiştir.

KLOMİFEN SİTRAT

Endikasyonları : anovülatuar infertilite—yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; polikistik over sendromu (kistler tedavi sırasında büyüyebilir), over aşırı uyarı sendromu, uterus fibroidleri, dış gebelik, çoğul doğum insidansı artar (ultrason ile izlenmelidir), görme ile ilgili belirtiler (ilaç kesilmesi ve oftalmolojik muayene yapılmalıdır)

Öneri. Klomifenin normal olarak 6 siklastan daha uzun süre kullanılmaması gerektiği belirtilmektedir (önerilen süreden daha uzun zaman tedavi uygulanan hastalarda over kanseri riski artabilir)

Kontrendikasyonları : karaciğer hastalığı, over kistleri, hormona bağımlı tümörler ya da nedeni bilinmeyen anormal uterus kanaması, gebelik

Yan etkileri : görme bozuklukları (kesilmelidir), overde aşırı uyarılma (kesilmelidir), sıcak basması, karında rahatsızlık hissi, bazen bulantı, kusma, depresyon, uykusuzluk, memelerde duyarlılık, baş ağrısı, menstrüasyon kanamaları arasında lekelenme, menoraji, endometriyozis, konvülsiyonlar, kilo artışı, döküntü, baş dönmesi, saç dökülmesi

Doz: *Ağızdan*, 5 gün boyunca günde 50 mg, menstrüasyon başlangıcından sonraki 5 gün içinde (tercihen ikinci günde) ya da sikluslar kesildiyse herhangi bir zamanda (normal olarak progesterone bağlı kesilme kanamasından sonra) başlanır; 5 gün süreyle günde 100 mg’lık ikinci kür, ovülasyon olmadan da uygulanabilir; hastaların çoğu ilk kürde yanıt verir; tedavi denemesi için 3 kür yeterlidir; uzun süreli siklik tedavi önerilmez—*bkz.* Öneri, yukarıda

Fertilin (Unipharm)

Tablet, 50 mg klomifen sitrat; 10 tablet/kutu

Gonaphene® (Organon)

Tablet, 50 mg klomifen sitrat; 10 tablet/kutu

Klomen® (Koçak)

Tablet, 50 mg klomifen sitrat; 10 ve 30 tablet/kutu

Serophene (Serono)

Tablet, 50 mg klomifen sitrat; 10 tablet/kutu

SİKLOFENİL

Endikasyonları : anovülatuar infertilite—yukarıda -

ki notlara bakınız; sekonder amenore

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendi- kasyonları, Yan etkileri : bkz. Klomifen Sitrat; en- der olarak karaciğer işlev bozukluğu bildirilmiştir
Doz: bkz. preparat

Fertodur (Schering Alman)

Tablet, 200 mg siklofenil; 30 tablet/kutu

Doz: Ağızdan, anovulatar infertilite tedavisinde kana- manın 5. gününden itibaren 5 gün süreyle günde 3 kez 1 tablet; ovulasyon genelde tedavinin başlangıcından sonraki 6.-15. günler arasında oluşur. Bu nedenle cinsel ilişki tedavinin 6. gününden itibaren başlamalı ve en az 8-10 gün süreyle her iki günde bir olmalıdır. Her siklusta gebe kalma şansı sınırlı olduğundan Fer- todur uygulamasının tekrarlanması (yaklaşık 6 kez) tavsiye edilir. Kanama olmazsa tedavi ancak gebeliğin olmadığı belirlendikten sonra tekrarlanmalıdır. Sekonder amenorede gebelik olmadığı saptandıktan sonra yukarıdaki doza günlük uygulamayla kanama sağlanır, daha sonra anovulatar infertilite tedavisin- deki gibi siklik uygulama yapılır

ÖN HİPOFİZ HORMONLARI

KORTİKOTROPİNLER

Tetrakosaktrin adrenokortikal işlevin ölçülmesinde kullanılan bir kortikotropin (ACTH) analogüdür; kortikotropin artık pek kullanılmamaktadır. İntramüskü- ler uygulamadan sonra plazma kortizol konsantrasyonunun yükselmemesi adrenokortikal yetersizlik oldu- ğunu gösterir.

Kortikotropin ve tetrakosaktrin önceleri Crohn has- talığı ya da romatoid artrit gibi durumlarda kortikosteroidlere seçenek olarak kullanılırdı; tedavi yanıtının değişken ve öngörülemez olması ve etkinin zamanla zayıflaması nedeniyle değeri sınırlıdır.

TETRAKOSAKTRİN

(Tetrakosaktid)

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendi- kasyonları; Yan etkileri : bkz. kortikosteroidler, bkz. bölüm 6.3.2; önemli ölçüde anafilaksi riski (tıbbi gözetim; bkz. ürün bilgisi)

Synacthen® Depot (Novartis)

Ampul, 1 mg (=100 İÜ ACTH) tetrakosaktid; 1 ml ampul/kutu

Doz: Erişkinlerde başlangıçta İM yolla 1 mg/gün. Akut vakalarda ve onkolojik endikasyonlarda, başlangıçta 12 saatte bir 1 mg. Akut durum geçtikten sonra 2-3 günde bir 1 mg'lık idame dozuna geçilir. Tedaviye iyi yanıt veren hastalarda doz 2-3 gün arayla ya da haftada 1 kez 0.5 mg'a kadar düşürülebilir. Bebeklerde, başlangıçta İM yolla 0.25 mg/gün. İdame dozu 2-8 günde bir 0.25 mg. Küçük çocuklarda, başlangıçta İM yolla 0.25-0.50 mg/gün. İdame dozu 2-8 günde bir 0.25-0.50 mg/gün. Okul çağındaki çocuklarda, başlangıçta İM yolla 0.25-1 mg/gün. İdame dozu 2-8

günde bir 0.25-1 mg. İV yolla kullanılmaz. Her iki formu da 10 mg benzil alkol içerdiğinden ağır zehir- lenmelere yol açabilir. Yenidoğanlarda, özellikle pre- matürelde kullanılmamalıdır

GONADOTROPİNLER

Folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) bir arada (**insan menopoal gonadotropini** nde olduğu gibi) ya da tek başına folikül uyarıcı hormon (**ürofolitropin** ya da **folitropin** de olduğu gibi) hipopitüitarizm olduğu kanıtlanmış ya da klomifene yanıt vermeyen kadınlarda infertilite tedavisinde ya da ge- be kalmaya yardımcı olmak amacıyla süperovulasyon tedavisinde (*in vitro* fertilizasyonda olduğu gibi) kul- lanılır.

Gonadotropinler ayrıca bazen hipopitüitarizme bağ- lı oligosperminin tedavisinde de kullanılır. Primer go- nad yetersizliğinde kullanılmaları endike değildir.

Koriyonik gonadotropin de erkekte puberte gecik- mesinde endojen testosteron yetersizliğini uyararak ama- cıyla kullanılmışsa da testosteron tedavisinin üstünlü- ğü fazla değildir (bölüm 6.4.2).

KORİYONİK GONADOTROPİN

(İnsan Koriyonik Gonadotropini; HCG)

Plasentadan salgılanan ve gebe kadınların idrarında bulunan bir glikoprotein fraksiyonu preparatdır, hipofizer luteinleyici hormonun etkisine sahiptir

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; kalp ya da böbrek bozukluğu, as- tum, epilepsi, migren

Yan etkileri: ödem (özellikle erkeklerde—doz azal- tılmalıdır), baş ağrısı, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, jinekomasti, lokal reaksiyonlar; yüksek dozlarda erken cinsel olgunlaşma; overin aşırı uyarılmasını artırabilir

Doz: *Subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, hastanın yanıtına göre

Profasi-HP 2000 (Serono)

Ampul, 2000 İÜ koriyonik gonadotropin (HCG); 2 liyo- filize ampul+2 ampul çözücü/kutu

Profasi-HP 5000 (Serono)

Ampul, 5000 İÜ koriyonik gonadotropin (HCG); 1 liyo- filize ampul+1 ampul çözücü/kutu

Pregnyl® (Organon)

Ampul 500 İÜ ve 1500 İÜ insan koriyonik gonadotro- pini (HCG), 3 liyofilize ampul+3 çözücü/kutu; 5000 İÜ insan koriyonik gonadotropini (HCG); 1 liyofilize ampul+1 çözücü/kutu ve 3 liyofilize ampul+3 çözü- cü/kutu

FOLİTROPİN ALFA ve BETA

(Rekombinant insan folikül uyarıcı hormonu)

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. İnsan Menopoal Gonadotropinleri

Doz: *Subkütan enjeksiyonla*, hastanın yanıtına göre

Puregon® (Organon)

Ampul, 50 İÜ FSH'ye eşdeğer folitropin beta (rekombinant FSH); 1 liyofilize ampul+1 çözücü/kutu

İNSAN MENOPOZAL GONADOTROPİNLERİ

İnsanda menopoza sonra idrardan elde edilen saflaştırılmış ekstreler, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleyici hormon (LH) içerir; göreceli *in vivo* etkinlik oran olarak belirtilir; 1:1'lik oran menotrofin olarak da bilinir

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : over kistleri, adrenal ya da tiroid bozuklukları, hiperprolaktinoma ya da hipofiz tümörü

Yan etkileri : overin aşırı uyarılması, çoğul gebelik; lokal reaksiyonlar

Doz: *Derin intramüsküler enjeksiyonla*, hastanın yanıtına göre

Humegon® (Organon)

Ampul, 75 İÜ insan menopoza gonadotropini/ml; 10 liyofilize ampul+10x1 ml çözücü

Menogon® (Er-Kim)

Ampul, 75 İÜ insan menopoza gonadotropini (75 İÜ FSH+75 İÜ LH)/ml; 5 liyofilize ampul+5x1 ml çözücü/kutu

Pergonal (Serono)

Ampul, 75 İÜ insan menopoza gonadotropini/ml; 1 ve 10 ampul/kutu

ÜROFOLİTROPİN

Menopozdan sonra kadınların idrarından elde edilen ekstreler, folikül uyarıcı hormon içerir

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : bkz. İnsan Menopozal Gonadotropinleri

Doz: *Subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, hastanın yanıtına göre

Follegon® (Organon)

Ampul, 75 İÜ FSH'ye eşdeğer ürofolitropin; 1 liyofilize ampul+1 çözücü/kutu

Metrodin (Serono)

Ampul, 75 İÜ FSH'ye eşdeğer ürofolitropin; 1 liyofilize ampul+1 çözücü/kutu ve 10 liyofilize ampul+10 çözücü/kutu

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu, büyüme hormonu eksikliğinin (Turner sendromundaki boy kısalığı dahil) tedavisinde kullanılır; büyüme hormonu türe özgül olduğu için yalnız insan tipi etkilidir. İnsan kaynaklı büyüme hormonu (HGH; somatotropin) yerine rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak yapılmış **somatropin** adlı insan amino asit dizisine sahip bir büyüme hormonu kullanılmaktadır.

SOMATROPİN

(Sentetik İnsan Büyüme Hormonu)

Endikasyonları : bkz. Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar : diabetes mellitus (antidiyabetik tedavinin ayarlanması gerekli olabilir), papilla ödemi (bkz. Yan etkileri), diğer hipofiz hormonlarında göreceli eksiklik (en belirgin hipotiroidizm—düzenli olarak tiroid işlev testi yapılması önerilir), habis hastalık öyküsü, kalça epifizinde kayma (topallama olup olmadığı izlenmelidir), düzelmiş intrakraniyal hipertansiyon (yakından izlenmelidir), gebelikte kullanılmamalıdır (gebelik meydana gelirse tedavi kesilmelidir)

Kontrendikasyonları : aktif tümör varlığı (tedaviye başlamadan önce antitümör tedavi tamamlanmalı ve intrakraniyal lezyonların inaktif olduğu kesinleşmelidir); böbrek transplantasyonundan sonra ya da epifizleri kapanmış çocuklarda büyümenin hızlandırılması amacıyla kullanılmamalıdır

Yan etkileri : şiddetli ya da yineleyen baş ağrısı, görme sorunları, bulantı ve kusma varsa papilla ödemi için fundoskopi önerilir –papilla ödemi doğrulanırsa selim intrakraniyal hipertansiyon düşünülmelidir (ender vakalar bildirilmiştir); sıvı retansiyonu (periferik ödem, artralji, miyalji), anti-kor oluşumu, hipotiroidi, enjeksiyon bölgesinde geçici reaksiyonlar; büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda lösemi de bildirilmiştir

Doz: *Subkütan enjeksiyonla*, her birey için haftalık dozaj ayrı hesaplanır ve 3, 6 ya da 7 doza bölünecek verilir (lipotrofiyi önlemek için farklı bölgelere enjekte edilmelidir); ya da *intramüsküler enjeksiyonla*, haftalık dozaj 3 doza bölünerek verilir (ancak daha ağırlıdır)

Gonad disgenезinde (Turner sendromu), haftada 0.6-1 ünite/kg (haftada 18-28 ünite/m² vücut yüzeyi) bölünmüş dozlarla ve subkütan enjeksiyonla Çocuklarda yetersiz büyüme hormonu salgılanmasında, haftada 0.5-0.7 ünite/kg (haftada 14-20 ünite/m² vücut yüzeyi) bölünmüş dozlarla ve subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla

Çocuklarda kronik böbrek yetersizliğinde (böbrek işlevi %50'nin altına düşmüşse, haftada yaklaşık 1 ünite/kg, 30 ünite/m² vücut yüzeyi) günlük subkütan enjeksiyonlar halinde, daha yüksek doz gerekebilir; 6 aydan sonra ayarlanması gerekebilir Erişkinde büyüme hormonu eksikliğinde, başlangıçta haftada 0.125 ünite/kg (günlük subkütan enjeksiyonlar halinde), gerekirse basamaklı olarak haftada en fazla 0.25 ünite/kg'a çıkılabilir; etki gösteren en düşük doz verilmelidir (gerekse nimler yaşla birlikte azalabilir)

Genotropin (Pharmacia&Upjohn)

Kartuş, 16 İÜ rekombinant somatotropin/ml; 1 ve 5x1 ml 2 bölümlü kartuş/kutu

Humatrope (Lilly)

Flakon, 4 İÜ rekombinant somatotropin; 1 flakon+2 ml çözücü/kutu

Norditropin® (Novo Nordisk)

Flakon, 4 İÜ rekombinant somatotropin/ml; 1 flakon+1 ml çözücü/kutu

Norditropin® Penset® (Novo Nordisk)

12 İÜ Flakon, 12 İÜ rekombinant somatotropin/ml; 1 fla-

kon+çözücü içeren kartuş/kutu
24 İÜ Flakon, 24 İÜ rekombinant somatropin/ml; 1 flakon+çözücü içeren kartuş/kutu

Saizen 4 (Serono)

Flakon, 4 İÜ rekombinant somatropin; 1 flakon/kutu

Zomacton® (Er-Kim)

Flakon, 4 İÜ ve 12 İÜ rekombinant somatropin; 1 flakon+1 çözücü/kutu ve 5 flakon+5 çözücü/kutu

HİPOTALAMUS HORMONLARI

Gonadorelin normal bireylere intravenöz yolla enjekte edildiğinde plazmadaki luteinleyici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonlarının hızla yükselmesine neden olur. Bununla birlikte, hipotalamus lezyonlarının hipofiz lezyonlarından ayırt edilmesine çok yararlı olmadığı görülmüştür. Gonadorelin ayrıca, özellikle kadınlarda, infertilite tedavisinde kullanılır. **Gonadorelin analogları** endometriyozis ve infertilitede (bkz. bölüm 6.7.2) ve meme ve prostat kanserinde (bkz. bölüm 8.3.4) endikedir.

Protirelin, tanısı güç hipertiroidi vakalarında değer taşısa da, artık yerini büyük ölçüde immünojik testlere bırakmıştır. İntravenöz enjeksiyonun ardından plazma tirotrofin (TSH) konsantrasyonunun yükselmemesi dolaşımında aşırı miktarda tiroid hormonu bulunduğunu gösterir. Tek adenomu, multinodüler guatrı ya da endokrin egzoftalmoz olan bazı tiroid hastalarda yanıt alınmayabilir ya da bozuk olabilir; hipopitüitarizmi olan hastalarda yükselme yetersiz ya da gecikmiştir.

Büyüme hormonu saliverici hormon (somatorelin, GHRH) analogu olan **sermorelin** son zamanlarda büyüme hormonu salgılanmasında tanı amaçlı bir test olarak kullanılmaya başlamıştır.

GONADORELİN

(Gonadotropin saliverici hormon; GnRH; LH-RH)

Endikasyonları : bkz. Preparatlar

Yan etkileri : ender olarak bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı, menstrüasyon kanamasında artma; ender olarak, yüksek dozların tekrarlanmasıyla aşırı duyarlılık reaksiyonu; enjeksiyon bölgesinde iritasyon

Doz: bkz. Preparatlar

Kryptocur® (Hoechst Marion Roussel)

Nazal solüsyon, 0.2 mg gonadorelin/doz; 10 g çözelti içeren 2 flakon (100 doz) ve 2 doz pompası/kutu

Doz: Hipogonadotropik gelişim ve fertilitate bozukluklarında, gonadotropin sekresyonunun fizyolojik stimülasyonu için kullanılır. Klinik araştırmalarda tek ve iki tarafı inmemiş testis vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir (tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır). En iyi tedavi dönemi 12.-24. aylar arasıdır ve puberteye kadar tedaviye devam edilebilir). Hastanın yaşı ve vücut ağırlığından bağımsız olarak, 1.2 mg/gün. Günde 3 kez (sabah, öğle ve akşam) her burun deliğine birer sprey dozu uygulanır. Önerilen tedavi süresi 4 haftadır. Gerekiyorsa 3 ay ya da daha uzun bir süre sonra tedavi tekrarlanabilir

LH-RH Ferring™ (Er-Kim)

Ampul, 0.1 mg gonadorelin asetat-hidrat/ml; 1x1 ml ampul/kutu

Doz: Tek doz uygulama: periferik gonad işlev bozuklukları ile merkezi sinir sistemi kaynaklı işlev bozukluklarının (hipotalamik ya da hipofizer yetersizlik) ayırt edilmesi; uygulamanın tekrarlanması: hipofiz ve hipotalamus kaynaklı işlev bozukluklarının birbirinden ayırt edilmesi (endojen gonadorelin yetersizliğine ya da eksikliğine bağlı, sırasıyla birincil ve ikincil hipotalamik amenore ve hipogonadotropik hipogonadizm); tümör tanısında ve tedavisi sırasında gözlem amacıyla. Tanı için: İV yolla tek doz 25 µg ya da 100 µg. Birkaç saat sonra tekrarlanabilir ya da pulsatil infüzyon yapılabilir. LH-RH kısa süreli test: İV bolus enjeksiyonu ile erişkinlerde 100 µg (1 ampul), çocuklarda 60 µg/m² vücut alanı. En az 25 µg verilmelidir. LH-RH uzun süreli test: Kısa testten alınan yanıt net değilse ya da hipofizin involüsyonu uzun süre devam ediyorsa, gonadotropin salgılanmasını uyarmak için uygulamanın tekrarı gerekebilir (birkaç gün boyunca, birkaç saat arayla hipofizin uyarılması gerekebilir). Başlangıçta ve İV bolus enjeksiyonundan 30 dakika ve gerekirse 60, 90, 120 dakika sonra 2 ml kan alınarak radyoimmünoassay ile serumda LH ve FSH belirlenir

Relisorm L 100 (Serono)

Ampul, 100 µg gonadorelin; 1 liyofilize ampul+1 çözücü/kutu

Doz: Hipotalamik ya da hipofiz patolojilerinden kaynaklanan infertilite ve çocuklardaki erken puberte tanısında, kadınlarda 25 µg, erkeklerde 100 µg

PROTİRELİN

(Tirotrofin saliverici hormon; TRH)

Endikasyonları : tiroid işlevinin ve tiroid uyarıcı hormon rezervinin değerlendirilmesi

Dikkatli olunması gereken durumlar : ağır hipopitüitarizm, miyokard iskemisi, bronşiyal astım ve obstrüktif hava yolu hastalığı, gebelik

Yan etkileri : hızlı intravenöz enjeksiyondan sonra idrar yapma isteği, sıcak basması, baş dönmesi, bulantı, ağızda garip tat; kalp atış hızı ve kan basıncında geçici artış; ender olarak bronkospazm

Doz: İntravenöz enjeksiyonla, 200 mikrogram; ÇOCUKLARDA, 1 mikrogram/kg

TRH Ferring™ (Er-Kim)

Ampul, 0.2 mg protirelin; 1x1 ml ampul/kutu

SERMORELİN

Endikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız

Dikkatli olunması gereken durumlar : epilepsi; testten 1-2 hafta önce büyüme hormonu tedavisi kesilmelidir; tedavi edilmemiş hipotiroidi, anti-tiroid ilaçlar; obesite, hiperlipsemi, plazma yağ asitleri düzeyinde yükselme; büyüme hormonu salgısını etkileyen preparatlar (somatostatin salınmasını etkileyenler, insülin ya da glukokortikoidler ve asetilsalisilik asit ile indometasin gibi siklo-oksijenaz inhibitörleri dahil) kullanılmamalıdır

Kontrendikasyonları : gebelik ve emzirme

Yan etkileri : bazen yüzde kızarma ve sıcak basması ve enjeksiyon bölgesinde ağrı

Doz : İntravenöz enjeksiyonla, gece boyu aç kaldıktan sonra sabah 1 mikrogram/kg

Geref 50 (Serono)

Ampul, 50 µg sermorelin GRF; 1 ampul/kutu

6.5.2 Arka hipofiz hormonları ve antagonistleri

ARKA HİPOFİZ HORMONLARI

DIABETES İNSİPIDUS. Hipofizer ('kranial') diabetes insipidus tedavisinde vazopresin (antidiüretik hormon, ADH) analogları olan **lipresin** ya da **desmopresin** kullanılır. Dozaj su zehirlenmesinden kaçınmak amacıyla 24 saatte bir hafif bir diürez sağlayacak biçimde ayarlanır. Yalnız travma ya da hipofiz ameliyatının ardından ortaya çıkan diabetes insipidusta sınırlı bir süre tedavi uygulanması gerekebilir.

Desmopresinin etki süresi vazopresin ya da lipresininkinden daha uzundur; vazopresinin ve lipresinin tersine vazokonstriktör etkisi yoktur. İdame tedavisinde ağızdan ya da intranasal olarak, ameliyat sonrasında da ya da bilinç kaybı olan hastada ise enjeksiyon ile verilir. Desmopresin ayrıca diabetes insipidusunun ayırıcı tanısında kullanılır. İntramüsküler 2 mikrogram ya da intranasal 20 mikrogramlık dozun ardından, susuzluk döneminden sonra idrarın konsantrasyon yeteneğinin yeniden kazanılması kranial diabetes insipidus tanısını doğrular. Nefrojenik diabetes insipidusta ise yanıt yoktur.

Nefrojenik ve kısmi hipofizer diabetes insipidusta tiiazidlerin paradoksal antidiüretik etkisinden yarar sağlanabilir (*bkz.* bölüm 2.2.1), örn. günde iki kez 100 mg, sonra idame tedavisi olarak günde bir kez 50 mg klortalidon verilir.

Kısmi hipofizer diabetes insipidusta klorpropamid (bölüm 6.1.2.1) de kullanılır ve özellikle böbrek tübülüslerini kalan endojen vazopresinin etkisine duyarlılaştırarak etki gösterir; erişkinlerde günde 350 mg'a kadar, çocuklarda günde 200 mg'a kadar verilir, hipoglisemi gelişmemesi için dikkat edilmelidir. Bazen karbamazepin (*bkz.* bölüm 4.8.1) de kullanılır (günde bir ya da iki kez 200 mg), onaylanmamış endikasyon; etki mekanizması klorpropamidinkine benzer olabilir.

DİĞER KULLANIMLAR. Desmopresin enjeksiyonu hafif-orta şiddette hemofili de faktör VIII konsantrasyonlarını artırmak amacıyla da kullanılır. Noktürnal enüreziste desmopresin kullanımına ilişkin bilgi için *bkz.* bölüm 7.4.2.

Portal hipertansiyonda varis kanamalarını kontrol altına almak amacıyla, kesin tedaviden önce vazopresin infüzyonu uygulanır; sonuçlar oldukça değişkendir. Vazopresinin bir türevi olan terlipresin de benzer şekilde kullanılır.

Arka hipofizden salgılanan başka bir hormon olan oksitosin obstetrikte kullanılır (*bkz.* bölüm 7.1.1).

DESMOPRESİN

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar : *bkz.* Vazopresin; presör etkinliği daha azdır, yine de böbrek bozukluğunda, kardiyovasküler hastalıklarda ve hipertansiyonda dikkat edilmelidir (bu durumdaki noktürnal enürezis ya da noktüralde endike değildir); yaşlılar (65 yaşın üstündekilerde noktürnal enürezde ve noktüralde kullanılmamalıdır), kistik fibrozda da son derece dikkatle kullanılmalıdır; noktürli ve noktürnal enürezde sıvı alımı en aza indirilmelidir, ilaç alındıktan sonra 8 saat boyunca yalnız susuzluk giderilmelidir; noktürde sıvı yüklemesinden kaçınmak amacıyla düzenli olarak kan basıncı ve vücut ağırlığı ölçülmelidir; **etkileşimleri** : Ek 1 (desmopresin)

HİPONATREMİK KONVÜLSİYONLAR. Primer noktürnal enürezis tedavisi gören hastaların sıvı yüklemesinden (yüzme sırasındaki dahil) sakınması ve hastanın kusma ya da ishal episodları sırasında desmopresini kesmesi (sıvı dengesi normale dönene dek) konusunda uyarılması gerektiği belirtilmektedir. Hiponatremik konvülsiyonları azaltmak için aynı zamanda vazopresin salgısını artıran ilaçların (örn. trisiklik antidepressanlar) alınmaması gerekir

Kontrendikasyonları : kalp yetersizliği ve diüretik tedavisi uygulanan diğer durumlar

Yan etkileri : sıvı alımını kısıtlamadan uygulandığında sıvı retansiyonu ve hiponatremi (daha ağır durumlarda konvülsiyonlarla birlikte); mide ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma ve epistaksis de bildirilmiştir

Doz : *Ağızdan*

Diabetes insipidusta, tedavi için, ERİŞKİNLERDE ve ÇOCUKLARDA, başlangıçta günde 300 mikrogram (üç doza bölünerek); idame, günde 300-600 mikrogram, doz aralığı günde 0.2-1.2 mg

Primer noktürnal enüreziste (idrarın konsantrasyon yeteneği normalken), ERİŞKİNLERDE ve 5 yaşın üstündeki (tercihen 7 yaşın üstündeki) ÇOCUKLARDA, gece yatarken 200 mikrogram, düşük doz etki göstermezse 400 mikrograma çıkılır (**önemli** : ayrıca *bkz.* Dikkatli olunması gereken durumlar); 3 ay sonra yeniden değerlendirme için en az bir hafta kesilmelidir

Ameliyat sonrası poliüri/polidipside, idrarın osmolalitesine göre doz ayarlanır

İntranasal yolla

Diabetes insipidusta, tanı için, ERİŞKİNLERDE ve ÇOCUKLARDA, 20 mikrogram

Diabetes insipidusta, tedavi için, ERİŞKİNLERDE, günde 10-40 mikrogram (tek dozda ya da iki doza bölünerek); ÇOCUKLARDA, 5-20 mikrogram; bebeklerde daha düşük doz kullanılması gerekebilir

Primer noktürnal enüreziste (idrarın konsantrasyon yeteneği normalken), ERİŞKİNLERDE ve 5 yaşın üstündeki (tercihen 7 yaşın üstündeki) ÇOCUKLARDA, başlangıçta gece yatarken 20 mikrogram, düşük doz etki göstermezse 40 mikrograma çıkılır (**önemli** : ayrıca *bkz.* Dikkatli olunması gereken durumlar); 3 ay sonra yeniden değerlendirme için en az bir hafta kesilmelidir

Multip l sklerozda ortaya çıkan noktürde (diğer tedaviler başarısız olmuşa), ERİŞKİNLERDE (65

yaşın altı), gece yatarken 10-20 mikrogram (**önemli**): ayrıca *bkz.* Dikkatli olunması gereken durumlar), dozun 24 saat geçmeden tekrarlanması gerekir

Böbrek işlev testinde (mesane test sırasında boşaltılır), ERIŞKİNLERDE, 40 mikrogram; ÇOCUKLARDA, 1-15 yaş, 20 mikrogram; 1 yaşın altı, 10 mikrogram (sıvı yüklemesinden kaçınmak amacıyla sonraki iki öğünde sıvı alımı %50'ye indirilmiştir)

Enjeksiyonlar

Diabetes insipidusta, tam için (*subkütan ya da intramüsküler*), ERIŞKİNLERDE ve ÇOCUKLARDA, 2 mikrogram

Diabetes insipidusta, tedavi için (*subkütan, intramüsküler ya da intravenöz*), ERIŞKİNLERDE, günde 1-4 mikrogram; ÇOCUKLARDA, 400 nanogram

Böbrek işlev testinde (*subkütan ya da intramüsküler*), ERIŞKİNLERDE ve ÇOCUKLARDA, 2 mikrogram

Hafif-orta şiddette hemofili ve von Willebrand hastalığında, lomber ponksiyon sonrası baş ağrısında, fibrinolitik yanıt testinde, *bkz.* ürün bilgisi

Minirin® (Er-Kirm)

Ampul, 4 µg desmopresin (DDAVP)/ml; 10x1 ml ampul/kutu

Nazal sprey, 0.1 mg desmopresin (DDAVP)/ml; her barişte 10 µg veren doz ayarlı 2.5 ml sprey/kutu

Intranazal çözümü, 0.1 mg desmopresin (DDAVP)/ml; 10x2.5 ml/şişe

Octostim™ (Er-Kirm)

Ampul, 15 µg desmopresin asetat/ml; 1x1 ml ampul/kutu

TERLİPRESİN

Endikasyonları : özofagus varis kanaması

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Vazopresin, ancak etkileri daha hafiftir

Doz: *Intravenöz enjeksiyonla*, 2 mg, kanama kontrol altına alınana dek 4-6 saatte bir 1 ya da 2 mg, 72 saate kadar

Glypressin® (Er-Kirm)

Flakon, 1 mg terlipresin asetat; 1 flakon/kutu

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

VAZOPRESİN

Endikasyonları : hipofizer diabetes insipidus; özofagus varis kanaması

Dikkatli olunması gereken durumlar : kalp yetersizliği, astım, epilepsi, migren ya da sıvı retansiyonu sonucu ağırlaşabilecek diğer durumlar; böbrek bozukluğu (ayrıca *bkz.* kontrendikasyonları); gebelik; aşırı sıvı alımından kaçınılmalıdır

Kontrendikasyonları : son derece dikkatli olunmadığı süreçte vasküler hastalık (özellikle koroner arter hastalığı), kronik nefrit (kan azot konsantrasyonları makul düzeylere gelene dek)

Yan etkileri : solukluk, bulantı, geğirme, karında kramplar, dışkılama isteği, aşırı duyarlılık reaksiyonları, koroner arterlerde konstriksiyon (angina nöbetlerine ve miyokard iskemisine neden olabilir)

Doz: *Subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, diabetes insipidusta, 4 saatte bir 5-20 ünite

Intravenöz infüzyonla, varis kanamasını başlangıçta kontrol altına almak için, 15 dakika içinde 20 ünite

LİPRESİN

Endikasyonları : hipofizer diabetes insipidus

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Vazopresin; aşırı duyarlılık daha az; ayrıca nazal konjesyon ve mukozada ülserasyon

Doz: *Intranazal yolla*, günde 3-4 kez 5-10 ünite

ANTİDİÜRETİK HORMON ANTAGONİSTLERİ

Uygunuz antidiüretik hormon salgılanmasından kaynaklanan hiponatreminin tedavisinde **demeklosiklin** (*bkz.* bölüm 5.1.3) kullanılabilir. Antidiüretik hormonun böbrek tübülüsündeki etkisini doğrudan bloke ederek etki gösterdiği sanılmaktadır. Başlangıçta günde 0.9-1.2 g verilir (bölünmüş dozlarda), idame dozu günde 600-900 mg'dır.

6.6 Kemik metabolizmasını etkileyen ilaçlar

6.6.1 Kalsitonin

6.6.2 Bisfosfonatlar

Ayrıca *bkz.* kalsiyum (bölüm 9.5.1.1), fosfor (bölüm 9.5.2), D vitamini (bölüm 9.6.4) ve menopoz sonrası osteoporozda östrojenler (bölüm 6.4.1.1).

6.6.1 Kalsitonin

Kalsitonin, paratiroid hormonuyla birlikte kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve kalsiyum dengesi ve homeostazının korunmasında rol oynar. Hiperkalsemi (özellikle habis hastalıkta ortaya çıkan) bazı hastalarda plazma kalsiyum konsantrasyonunu düşürmek için kullanılır. Kemikte Paget hastalığı olan ağır vakalarda öncelikle ağrıyı gidermek için kullanılırsa da sağırılık gibi bazı nörolojik komplikasyonların giderilmesinde de etkilidir. **Domuz kalsitonini** in uzun süre kullanılması, nötralize eden antikorların oluşmasına yol açabilir. **Salkatonin** (sentetik somon kalsitonini) daha az immünojenik olduğundan, uzun süreli tedavi için daha uygundur. Paget hastalığında tedavi değiştirilirken 80 ünite kalsitonin (domuz), 50 ünite salkatonine eşdeğerdir.

SALKATONİN

(Somon kalsitonini)

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü (tümü kısya süreli)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Yan etkileri : *bkz.* Kalsitonin (domuz) ve yukarıdaki notlar

Doz: Hiperkalsemi, *subkütan ya da intramüsküler*

enjeksiyonla, günde 5-10 ünite/kg'dan 6-8 saatte bir 400 üniteye kadar, klinik ve biyokimyasal yanıtta göre ayarlanır (6 saatte bir 8 ünite/kg'ın üstündeki dozlar ek yarar sağlamaz); *yavaş intravenöz infüzyonla* (yalnız Miacalcic), en az 6 saat içinde 5-10 ünite/kg

Kemikte Paget hastalığında, *subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, doz aralığı haftada 3 kez 50 ünite ile günde 100 ünite arasında, tek doz halinde ya da bölünmüş dozlarda; kemik ağrısı ya da sinir bası sendromları olan hastalarda 3-6 ay boyunca günde 50-100 ünite

Neoplazik hastalıklı kemik ağrısında, *subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, 48 saat boyunca 6 saatte bir 200 ünite ya da 12 saatte bir 400 ünite; hekim gerekli görüyorsa tekrarlanabilir Menopoz sonrası osteoporozda, *subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, günde 100 ünite, besinlerde kalsiyum ve D vitamini eklentileriyle (bkz. bölüm 9.5.1.1 ve 9.6.4)

Calcitonina Hubber® (Onko)

Nazal 50 İÜ spray, 50 İÜ somon kalsitonini/doz; 2 ml (minimum 14 doz)/şişe

Nazal 100 İÜ spray (Monodosi), 100 İÜ somon kalsitonini, tek dozluk (100 İÜ) 7 spray/kutu

Enjektabl ampul, 100 İÜ somon kalsitonini; 10 ampul/kutu

Calsynar® (Eczacıbaşı Rhône Poulenc)

Nazal spray, 100 İÜ somon kalsitonini/doz; 7 tek kullanımlık flakon/kutu

Miacalcic® (Novartis)

Nazal spray, 200 İÜ somon kalsitonini/doz; 14 doz (2 ml)/şişe

Ampul, 100 İÜ somon kalsitonini/ml; 5x1 ml ampul/kutu

Steoicin (Drogsan)

Nazal spray, 50 İÜ somon kalsitonini/doz; 2 ml/şişe

Ampul, 50 İÜ somon kalsitonini, 6 ampul/kutu; 100 İÜ somon kalsitonini, 5 ampul/kutu

Tonocalcin (Santa Farma)

Ampul, 50 İÜ ve 100 İÜ salkatonin (sentetik somon kalsitonini); 5 ampul/kutu

Nazal spray, 100 İÜ salkatonin (sentetik somon kalsitonini); 1.1 ml spray püskürtücüli flakonlarda

Türkiye'de preparat bulunmayan ilaçlar:

KALSİTONİN (DOMUZ)

Endikasyonları : kemikte Paget hastalığı; hiperkalsemi

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; tiroid kalıntısı içerebilir; alerji öyküsü varsa deri testi yapılmalıdır; gebelik ve emzirme (kullanılmamalıdır—hayvanlarda süt yapımını inhibe eder)

Yan etkileri: bulantı, kusma, sıcak basması, ellerde karınlanma, kötü tat, enjeksiyon bölgesinde enflamatuvar reaksiyonlar

Doz: Hiperkalsemide, *subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, başlangıçta günde 4 ünite/kg, klinik ve biyokimyasal yanıtta göre ayarlanır (daha yüksek dozda verilecek salkatonin kullanılması daha uygundur, aşağıya bakınız) Kemikte Paget hastalığında, *subkütan ya da intramüsküler enjeksiyonla*, doz aralığı haftada 3 kez 80 ünite/günde

160 üniteye, tek dozda ya da bölünmüş dozlarda; kemik ağrısı ya da sinir bası sendromları olan hastalarda, 3-6 ay boyunca günde 80-160 ünite

6.6.2 Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar öncelikle kemikte Paget hastalığının tedavisinde kullanılır. Hidroksiapatit kristallerine adsorbe olarak, onun, hem büyüme hızını hem de disolüsyonunu yavaşlatır ve bu hastalıkta kemik *turnover* hızında görülen artışı azaltır. Ayrıca malignitede ortaya çıkan hiperkalsemi (bkz. bölüm 9.5.1.2) tedavisinde de kullanılır. Bisfosfonatların menopoz sonrası osteoporozun tedavisinde de önemli bir rolü olabilir.

ALENDRONİK ASİT

Endikasyonları : menopoz sonrası osteoporoz

Dikkatli olunması gereken durumlar : üst gastrointestinal bozukluklar (disfaji), semptomatik özofagus hastalığı, gastrit, duodenit ya da ülserler—ayrıca bkz. Kontrendikasyonları ve Yan etkileri—tedaviye başlamadan önce kalsiyum ve mineral metabolizması bozukluklarının (örn. D vitamini eksikliği, hipokalsemi) düzeltilmesi gerekir; diğer osteoporoz nedenleri dışlanmalıdır; **etkileşimleri** : Ek 1 (bisfosfonatlar)

Kontrendikasyonları : özofagus hastalıkları ve özofagusun boşalmasını geciktiren diğer etmenler (örn. striktür ya da akalazy), hipokalsemi, böbrek bozukluğu, gebelik ve emzirme; 30 dakika boyunca ayakta durmakta ya da dik oturmakta güçlük çekme (bkz. Bilgilendirme, aşağıda)

Yan etkileri : özofagus reaksiyonları (aşağıya bakınız), karın ağrısı ve distansiyon, ishal ya da kabızlık, flatulans, kas ve iskelet ağrısı, baş ağrısı; ender olarak döküntü, eritem, serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde geçici düşmeler bildirilmiştir **ÖZOFAGUS REAKSIYONLARI**. Ciddi özofagus reaksiyonları (özofajit, özofagus ülserleri ve özofagus erozyonları) bildirilmiştir; hastalara disfaji, yeni başlayan ya da şiddetlenen retrosternal yanma, yutarken ağrı ya da retrosternal ağrı gibi özofagus iritasyonu belirtileri gelişirse ilacı kesip doktora başvurmalıdır gerektiği bildirilmelidir

Doz: *Ağızdan*, günde 10 mg, kahvaltudan en az 30 dakika önce

BİLGİLENDİRME. Tabletler bütün olarak aç karına, kahvaltudan (ve ağızdan alınan diğer ilaçlardan) en az 30 dakika önce, bir bardak su ile yutulmalıdır; hasta en az 30 dakika ayakta durmalı ya da dik oturmalı, kahvaltısı bitene dek yatmamalıdır. Tabletler gece yatarken ya da kalkmadan önce alınmamalıdır.

Fosamax® (Merck Sharp&Dohme)

Tablet, 10 mg alendronik asit; 28 tablet/kutu

DİSODYUM ETİDRONAT

Endikasyonları : bkz. Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar : hafif böbrek bozukluğunda doz azaltılmalıdır (orta şiddette ya da ağır durumlarda kullanılmamalıdır); **etkileşimleri**

leri: Ek 1 (bisfosfonatlar)

Kontrendikasyonları: orta şiddette ya da ağır böbrek bozukluğunda; gebelik ve emzirme; hiperkalsemi ya da hiperkalsiüri varsa osteoporozda ya da osteomalaziye endike değildir

Yan etkileri: bulantı, ishal ya da kabızlık, karın ağrısı; asemptomatik hipokalsemi; Paget hastalığında kemik ağrısı artar, ayrıca Paget hastalığında yüksek dozda kullanıldığında kırık riski artar (kırık meydana gelirse kesilmelidir); ender olarak deri reaksiyonları (anjioödem, ürtiker ve kaşıntı dahil), geçici hiperfosfatemi, baş ağrısı, parestezi, periferik nöropati bildirilmiştir; hematolojik bozukluklar (lökenopeni, agranülositoz ve pansitopeni dahil) da bildirilmiştir

Doz: Kemikte Paget hastalığında, *ağızdan*, 6 aya kadar günde tek doz halinde 5 mg/kg; 3 aya kadar günde 10 mg/kg'lık dozlar dikkatle kullanılabilirse de günde 20 mg/kg'ın üstüne çıkılması önerilmez; en az 3 ay ara verildikten sonra reaktivasyon kanıtı (biyokimyasal endeksler dahil) varsa tekrarlanabilir—tedaviye daha erken başlanmalıdır
İZLEME. Tedaviye başlamadan önce ve 3 ayda bir serum fosfat, serum alkali fosfat ve (mümkünse) idrar hidroksiprolin düzeyleri ölçülmelidir—daha ayrıntılı bilgi için *bkz.* ürün bilgisi

Osteoporozda, *bkz.* preparatları

BİLGİLENDİRME. Ağızdan verilisinden önce ve sonra, en az 2 saat boyunca, besin, özellikle süt gibi kalsiyum içerenler alınmamalıdır; ayrıca demir ve mineral eklentileri ve antasitler de alınmamalıdır

Didronat (Koçak)

Tablet, 200 mg etidronat disodyum, 60 tablet/kutu; 400 mg etidronat disodyum, 30 tablet/kutu

DİSODYUM PAMİDRONAT

Disodyum pamidronat daha önce aminohidroksipropilidendifosfonat disodyum (APD) olarak adlandırılmaktaydı

Endikasyonları: *bkz.* Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar: böbrek bozukluğu—önceden böbrek hastalığı olan ya da böbrek hastalığına yakınlığı olan (örn. multipl miyelom ya da tümöre bağlı hiperkalsemi) kişilerde böbrek işlevleri izlenmelidir; kalp hastalığı (özellikle yaşlılar); önceden tiroid ameliyatı geçirmiş olanlar (hipokalsemi riski); serum elektrolitleri, kalsiyum ve fosfat düzeyleri izlenmelidir—elektrolit değişikliklerine bağlı konvülsiyon olasılığı vardır; diğer bisfosfonatlarla birlikte kullanılmamalıdır; **etkileşimleri:** Ek 1 (bisfosfonatlar)

TAŞIT SÜRME. Hastalar tedaviden hemen sonra taşıt ya da makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır (uyuklama ya da sersemlik meydana gelebilir)

Kontrendikasyonları: gebelik ve emzirme

Yan etkileri: hipokalsemi (ender olarak semptomatik), hipofosfatemi, vücut sıcaklığında geçici artış, ateş ve influenza benzeri belirtiler (bazen hal-sizlik, rigor, yorgunluk ve sıcak basmasıyla birlikte); bazen geçici kemik ağrısı, artralji, miyalji,

bulantı, kusma, baş ağrısı, lenfositopeni, hipomagnezemi; ender olarak kas krampları, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal, kabızlık, dispepsi, ajitasyon, konfüzyon, sersemlik, uykusuzluk, uyuklama; letarji, anemi, lökopeni, hipotansiyon ya da hipertansiyon, döküntü, kaşıntı, hiperpotasemi ya da hipopotasemi, hipernatremi; izole vakalarda konvülsiyonlar, halüsinasyonlar, trombotopeni, hematüri, akut böbrek yetersizliği, önceden var olan böbrek hastalığında ağırlaşma, konjunktivit ve gözle ilgili başka belirtiler, karaciğer işlev testlerinde bozukluk, herpes simpleks ve zoster reaktivasyonu da bildirilmiştir; ayrıca enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar

Doz: *Yavaş intravenöz infüzyonla* (göreceli olarak büyük bir venden kanül yoluyla), ayrıca *bkz.* Ek 6 Malignitede ortaya çıkan hiperkalsemide, serum kalsiyum konsantrasyonuna göre 2-4 gün içinde tek infüzyonda ya da bölünmüş dozlarda 15-60 mg; her tedavi küründe en fazla 90 mg

Meme kanseri ya da multipl miyelomda ortaya çıkan kemik metastazlarındaki osteolitik lezyonlarda ve kemik ağrısında, 4 haftada bir 90 mg (ya da meme kanserinde kemoterapiyle eşzamanlı olması için 3 haftada bir)

Kemikte Paget hastalığında, 6 hafta boyunca haftada bir kez 30 mg (toplam doz 180 mg) ya da ilk hafta 30 mg sonra iki haftada bir 60 mg (toplam doz 210 mg); her tedavi küründe toplam en fazla 360 mg (60 mg'lık dozlara bölünerek); 6 ayda bir tekrarlanabilir

KALSİYUM VE D VİTAMİNİ EKLENTİLERİ. Paget hastalığı olan ve kalsiyum ya da D vitamini eksikliği riski bulunan (emilim bozukluğu ya da güneş ışığına yeterince maruz kalmama nedeniyle) kişilerde hipokalsemi riski oluştuğuna en az indirmek amacıyla *ağızdan* eklentiler alınması önerilir

Aredia® (Novartis)

Flakon, 15 mg pamidronat disodyum, 4 flakon+4 çözücü ampul/kutu; 30 mg pamidronat disodyum, 2 flakon+2 çözücü ampul/kutu

SODYUM KLODRONAT

Endikasyonları: *bkz.* Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar: böbrek ve karaciğer işlevleri ile lökosit sayısı izlenmelidir; ayrıca düzenli olarak serum kalsiyum ve fosfat düzeyleri izlenmelidir; aynı zamanda NSAİİ kullanılan hastalarda böbreklerde işlev bozukluğu bildirilmiştir; tedavi sırasında yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır; **etkileşimleri:** Ek 1 (bisfosfonatlar)

Kontrendikasyonları: orta şiddette ya da ağır böbrek hastalığında; gebelik ve emzirme

Yan etkileri: bulantı, ishal; asemptomatik hipokalsemi; deri reaksiyonları

Doz: Meme kanseri ya da multipl miyelom olan hastalarda iskelet metastazlarında ortaya çıkan osteolitik lezyonlar, hiperkalsemi ve kemik ağrısında, *ağızdan*, günde 1.6 g tek dozda ya da 2 doza bölünerek

BİLGİLENDİRME. Tedaviden önce ve sonra 1 saat bo-

yunca, besin, özellikle süt gibi kalsiyum içerenler alınmamalıdır; ayrıca demir ve mineral eklentileri ile antasitler de alınmamalıdır; yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır
Malignitede ortaya çıkan hiperkalsemide, yavaş intravenöz infüzyonla, en fazla 7-10 gün boyunca günde 300 mg ya da tek dozda 1.5 g

Bonefos® (Er-Kim)

Ampul, 300 mg disodyum klodronat tetrahidrat; 5x5 ml ampul/kutu
Kapsül, 400 mg disodyum klodronat tetrahidrat; 100 kapsül/kutu

Türkiye’de preparat bulunmayan ilaçlar:

TİLUDRONİK ASİT

Endikasyonları : kemikte Paget hastalığı
Dikkatli olunması gereken durumlar : böbrek bozukluğu (böbrek işlevleri düzenli olarak izlenmelidir, *bkz.* Kontrendikasyonları); tedaviye başlamadan önce kalsiyum metabolizması bozuklukları (örn. D vitamini eksikliği, hipokalsemi) düzeltilmelidir; indometasin ile birlikte kullanılmamalıdır; **etkileşimleri** : Ek 1 (bisfosfonatlar)
Kontrendikasyonları : ağır böbrek bozukluğu, juvenil Paget hastalığı, gebelik ve emzirme
Yan etkileri : mide ağrısı, bulantı, ishal; ender olarak asteni, sersemlik, baş ağrısı ve deri reaksiyonları
Doz: *Ağızdan, 12 hafta boyunca günde tek doz halinde 400 mg; 6 ay sonra gerekirse tekrarlanabilir*
BİLGİLENDİRME. Tedaviden önce ve sonra 2 saat boyunca, besin, özellikle süt gibi kalsiyum içerenler alınmamalıdır; ayrıca demir ve mineral eklentileri ve antasitler de alınmamalıdır

6.7 Diğer endokrin ilaçlar

- 6.7.1 Bromokriptin ve diğer dopamin reseptör uyarıcıları
- 6.7.2 Danazol, gestrinon ve gonadorelin analogları
- 6.7.3 Metirapon ve trilostan

6.7.1 Bromokriptin ve diğer dopamin reseptör uyarıcıları

Bromokriptin beyindeki dopamin reseptörlerini uyarır; ayrıca hipofizden prolaktin salgılanmasını inhibe eder. Bromokriptin galaktore ve siklik selim meme hastalığının tedavisinde ve prolaktinomaların tedavisinde (plazma prolaktin konsantrasyonlarını düşürür ve tümörün küçülmesini sağlar) kullanılır. Ayrıca büyüme hormonu salgılanmasını inhibe eder ve bazen akromegali tedavisinde kullanılırsa da, başarı oranı prolaktinomalarda olduğundan çok daha düşüktür.

Kabergolin in etkileri ve kullanımı bromokriptine benzerse de, etki süresi daha uzundur. Yan etkilerinin bromokriptininkinden farklı olduğu görülür; bu da bromokriptini tolere edemeyen hastaların kabergolini tolere edebileceği (ve tam tersi) anlamına gelir.

Kinagolid son zamanlarda piyasaya çıkmıştır; etkileri ve kullanımları bromokriptine benzerse de yan etkileri biraz farklıdır.

LAKTASYONUN BASKILANMASI. Bromokriptin ve kabergolin laktasyonun baskılanmasında kullanılmak üzere onaylanmış olsa da, basit analjeziklerle ve meme desteğiyle yeterince tedavi edilebilen rutin baskılama (ya da doğum sonrasında ortaya çıkan ağrı ve şişkinliğin giderilmesi) için kullanılması tavsiye edilmez. Kinagolid laktasyonun baskılanmasında kullanılmak üzere onaylı değildir.

BROMOKRİPTİN

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü ve yukarıdaki notlar; parkinsonizm, *bkz.* bölüm 4.9.1

Dikkatli olunması gereken durumlar : uzman değerlendirmesi gerekir—hasta, hipofizde büyüme açısından, özellikle gebelikte izlenmelidir, yıllık jinekolojik muayene yapılmalı (menopozdan sonra 6 ayda bir), akromegali hastalar peptik ülser açısından izlenmelidir; gerekirse gebeliği önleyici yöntemler tavsiye edilir (gebeliği önleyici haplar prolaktin konsantrasyonlarını artırabilir); ciddi mental bozukluk (özellikle psikotik bozukluklar) ya da kardiyovasküler hastalık ya da Raynaud sendromu öyküsü olan hastalarda dikkat edilmeli ve hasta retroperitoneal fibroz açısından izlenmelidir; porfiri (*bkz.* bölüm 9.8.2); **etkileşimleri** : Ek 1 (bromokriptin ve kabergolin)

HİPOTANSİF REAKSİYONLAR. Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde hipotansif reaksiyonlar rahatsız edici olabilir ve taşıt ya da makine kullanırken özel olarak dikkat edilmelidir; alkol tolerans azalabilir

Kontrendikasyonları : bromokriptin ya da başka ergo alkaloidlerine aşırı duyarlılık; gebelik toksemi si ve doğum sonrasında ya da lohusalıkta hipertansiyon (ayrıca aşağıya bakınız); laktasyon önlenemiyorsa kadına emzirmemesi öğütlenir

DOĞUM SONRASI YA DA LOHUSALIK. Kan basıncı yüksek olan, koroner arter hastalığı ya da ciddi mental bozukluk belirtileri (ya da öyküsü) olan kadınlarda doğumdan sonra ya da lohusalıkta kullanılmamalıdır; doğumdan sonra kan basıncı dikkatle izlenmelidir (özellikle ilk günlerde). Doğumdan sonra laktasyonun baskılanması için bromokriptin verilen kadınlarda çok ender olarak hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, konvülsiyonlar ya da hemipleji (her ikisinden önce şiddetli baş ağrısı olabilir) ve mental bozukluklar bildirilmiştir—antihipertansif tedavi dikkatle uygulanmalıdır ve diğer ergo alkaloidleri kullanılmamalıdır. Hipertansiyon, giderilemeyen baş ağrısı ya da MSS’de toksik etki belirtileri ortaya çıkarsa derhal kesilmelidir

Yan etkileri: bulantı, kusma, kabızlık, baş ağrısı, sersemlik, postüral hipotansiyon, uyuşukluk, özellikle Raynaud sendromu olan hastalarda el ve ayak parmaklarında vazospazm; *yüksek dozlarda*, konfüzyon, psikomotor eksitasyon, halüsinasyonlar, diskinezi, ağızda kuruluk, bacaklarda kramp, plevra efüzyonları (tedavinin kesilmesi gerekebilir), retroperitoneal fibroz bildirilmiştir (izlenmesi gerekir)

Doz: *Ağızdan, laktasyonun engellenmesi/baskılanmasında (ancak, bkz. Kontrendikasyonları ve yukarıdaki notlar), birinci gün 2.5 mg (engelleme) ya da 2-3 gün boyunca günde 2.5 mg (baskılama); sonra 14 gün boyunca günde iki kez 2.5 mg*

Hipogonadizm/galaktore ve ona bağlı infertilitede, başlangıçta gece yatarken 1-1.25 mg, aşamalı olarak artırılır; standart doz günde 7.5 mg, bölünmüş dozlarda; gerekirse günde en fazla 30 mg'a çıkarılır; hiperprolaktineminin bulunmadığı infertilitede standart doz, günde iki kez 2.5 mg

Siklik selim meme hastalığı ve siklik menstrüasyon bozuklukları (özellikle meme ağrısı), gece yatarken 1-1.25 mg, aşamalı olarak artırılır; standart doz günde iki kez 2.5 mg

Akromegalide, başlangıçta gece yatarken 1-1.25 mg, aşamalı olarak artırılarak 6 saatte bir 5 mg

Prolaktinomada, başlangıçta gece yatarken 1-1.25 mg, aşamalı olarak artırılarak 6 saatte bir 5 mg

(bazen günde 30 mg'a kadar verilmesi gerekebilir)
ÇOCUKLARDA, 15 yaşın altında kullanılması tavsiye edilmez

Apo-Bromocriptine (Biocer)

Tablet, 2.5 mg bromokriptin mesilat; 30 ve 100 tablet/kutu

Gynodel (İl-Ko)

Tablet, 2.5 mg bromokriptin; 30 tablet/kutu

Parlodol® (Novartis)

Tablet, 2.5 mg bromokriptin mesilat; 30 tablet/kutu
SRO kapsül, 2.5 mg bromokriptin, 7 kapsül/kutu; 5 mg bromokriptin, 28 kapsül/kutu (1-2x1 kapsül/gün)

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

KABERGOLİN

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü ve yukarıdaki notlar

Dikkatli olunması gereken durumlar : *bkz.* Bromokriptin; peptik ülser, gastrointestinal kanama; ağır karaciğer bozukluğu; fibrotik akciğer hastalığı; amenore döneminde aylık gebelik testleri yapılmamalıdır; gebelik istenmiyorsa hormon içermeyen gebelikten korunma yöntemi önerilmelidir (ayrıca *bkz.* Kontrendikasyonları); **etkileşimleri** : Ek 1 (bromokriptin ve kabergolin)

HİPOTANSİF REAKSİYONLAR. Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde hipotansif reaksiyonlar rahatsız edici olabilir ve taşıt ya da makine kullanırken özel olarak dikkat edilmelidir; alkol ile tolerans azalabilir

Kontrendikasyonları : *bkz.* Bromokriptin; tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır ve tedavi süresince ve tedavi başarılı olduktan sonra en az bir ay daha gebelikten korunmak gerekir (ovülasyon sikluslar 6 ay sürer)—tedavi sırasında gebelik meydana gelirse ilaç kesilmelidir (uzman görüşü gerekir)

Yan etkileri. *bkz.* Bromokriptin (ancak yan etkileri farklı olabilir, yukarıdaki notlara bakınız); dispepsi, epigastrik ağrı ve kann ağrısı, midede ağrı, çarpıntı, angina, epistaksis, periferik ödem, hemianopsi, asteni, eritromelajı, sıcak basması, depresyon

Doz: *Ağızdan,* laktasyonun engellenmesi için (ancak yukarıdaki notlara bakınız), doğumdan sonra ilk gün, tek doz halinde 1 mg; başlamış laktasyonun baskılanması için (ancak yukarıdaki notlara bakınız) 2 gün boyunca 12 saatte bir 250 mikrogram

Hiperprolaktinematik bozukluklarda, haftada bir kez 500 mikrogram (tek doz halinde ya da farklı günlerde iki doza bölünerek) optimal tedavi yanıtı almama dek 500 mikrogramlık basamaklarla ayda bir kez artırılır (genellikle haftada 1 mg, doz aralığı haftada 0.25-2 mg), serum prolaktin düzeyleri her ay izlenmelidir; hastada toleranssızlık varsa

başlangıç dozu azaltılmalı ve daha yavaş artırılmalıdır; haftada 1 mg'ın üstü birkaç doza bölünür; hiperprolaktinematik hastalarda haftada 4.5 mg'a kadar kullanılmıştır

Parkinsonizmde, bölüm 4.9.1
ÇOCUKLARDA, 16 yaşın altında kullanılması tavsiye edilmez

KİNAGOLİD

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü ve yukarıdaki notlar

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : *bkz.* Bromokriptin (ancak yan etkileri farklı olabilir, yukarıdaki notlara bakınız); kinagolide (ancak ergo alkaloidlerine değil) aşırı duyarlılık; senkop, iş-tahsızlık, kalın ağrısı, ishal, uykusuzluk, ödem, sıcak basması ve nazal konjesyon da bildirilmiştir; gebelik istenmiyorsa hormon içermeyen gebelikten korunma yöntemi önerilmelidir; tedavi sırasında gebelik meydana gelirse ilaç kesilmelidir (uzman görüşü gerekir); **etkileşimleri** : Ek 1 (kinagolid)

HİPOTANSİF REAKSİYONLAR. Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde hipotansif reaksiyonlar rahatsız edici olabilir—tedaviye başladıktan sonra birkaç gün boyunca ve her doz artımdan sonra kan basıncı izlenmeli ve taşıt ya da makine kullanırken özel olarak dikkat edilmelidir; alkol ile tolerans azalabilir

Doz. *Ağızdan,* hiperprolaktinemde, 3 gün boyunca gece yatarken 25 mikrogram; 3 gün aralya 25 mikrogramlık basamaklarla artırılarak günde 75-150 mikrogramlık standart idame dozuna çıkarılır; günde 300 mikrogramdan yüksek dozlar gerekiyorsa, 4 haftadan daha sık olmamak üzere 75-150 mikrogramlık basamaklarla doz artırılabilir
ÇOCUKLARDA kullanılması tavsiye edilmez

6.7.2 Danazol, gestrinon ve gonadorelin analogları

Danazol hipofizer gonadotropinleri inhibe eder; androjen etkisinin yanı sıra antiöstrojen ve antiprogesterijen etkisi de vardır. Endometriyozis tedavisinde kullanılır, ayrıca diğer önlemlerin sonuç vermediği meme displazisi ve jinekomiastide de kullanılmıştır; menoraji ve diğer menstrüasyon bozukluklarında kullanılmıştır, ancak yan etkileri gözönüne alındığında başka ilaçlarla tedavi yeğlenmektedir (*bkz.* bölüm 6.4.1.2). Kalıtsal anjiyodemin uzun süreli tedavisinde de etkili olabilir (onaylanmamış endikasyon).

Gestrinon un genel etkileri danazole benzer ve endometriyozis tedavisinde endikedir.

DANAZOL

Endikasyonları : *bkz.* Doz bölümü ve yukarıdaki notlar

Dikkatli olunması gereken durumlar : kalp, karaciğer ya da böbrek bozukluğu (ağır vakalarda kullanılmamalıdır), yaşlılar, polisitemi, epilepsi, diabetes mellitus, hipertansiyon, migren, lipoprotein bozukluğu, tromboz öyküsü; virilizasyon meydana gelirse kesilmelidir (kullanıma devam edilirse geri dönüşüzlü olabilir); mümkünse hormon içermeyen gebeliği önleyici yöntemler kullanılmamalıdır; **etkileşimleri** : Ek 1 (danazol)

Kontrendikasyonları : gebelik, amenoreli hastaların gebe olmasından emin olunmalıdır; emzirme; ağır karaciğer, böbrek ya da kalp bozukluğu;

tromboembolik hastalık; nedeni araştırılmamış vajinal kanama; androjene bağımlı tümörler; porfiri (bkz. bölüm 9.8.2)

Yan etkileri: bulantı, sersemlik; döküntüler, ışığa duyarlılık ve ekzfoliyatif dermatit dahil deri reaksiyonları; sırt ağrısı, sinirlilik, sıcak basması ve memelerde küçülme; iskelet kaslarında spazm, saç dökülmesi; akne, ciltte yağlanma, ödem, hirsutizm, ses değişiklikleri ve ender olarak klitoris hipertrofisi dahil androjen etkiler (ayrıca bkz. Dikkatli olunması gereken durumlar); insüline direnç; lökopeni ve trombositopeni bildirilmiştir; selim intrakraniyal hipertansiyon ve görme bozuklukları da bildirilmiştir; ender olarak kolestatik sarılık

Doz: *Ağızdan*, standart doz aralığı günde 200-400 mg, 4 doza bölünerek; kadınlarda bütün dozlara menüstrüasyon sırasında, tercihen ilk gününde başlamak gerekir

Endometriyoziste, başlangıçta günde 400 mg, 4 doza bölünerek, yanıtı göre ayarlanır, genellikle 6 ay kullanılır

Menorajide (ancak yukarıdaki notlara bakınız), günde 200 mg, genellikle 3 ay kullanılır

Ağır sıklık mastaljiye, günde 200-300 mg, genellikle 3-6 ay kullanılır

Selim meme kistlerinde, günde 300 mg, genellikle 3-6 ay kullanılır

Jinekumastide, 6 ay boyunca günde 400 mg, bölünmüş dozlarda (ergenlerde günde 200 mg, 2 aydan sonra yanıt alınmazsa günde 400 mg'a çıkılır)

Ameliyattan sonra endometriyumun inceltilmesi için, 3-6 hafta boyunca günde 400-800 mg

Danasin® (Koçak)

Kapsül, 50 mg, 100 mg ve 200 mg danazol; 100 kapsül/kutu

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

GESTRİNON

Endikasyonları : endometriyozis

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : bkz. Danazol; **etkileşimleri :** Ek 1 (gestrinon)

Doz: *Ağızdan*, siklusun ilk günü başlayarak ve haftada ikinci doz 3 gün sonra olmak üzere, iki kez 2.5 mg, her hafta tercihen aynı iki günde ve günün aynı zamanında tekrarlanır; tedavi genellikle 6 ay sürer

DOZ ATLAMA. Bir doz atlandıysa—mümkün olduğu kadar kısa zaman içinde 2.5 mg alınmalı ve ilk programa uyulmalıdır; iki ya da daha fazla doz atlandıysa—kesilmeli, yeni siklusun ilk gününde yeniden başlanmalıdır (gebelik testi negatif çıktıktan sonra)

GONADORELİN ANALOGLARI

Gonadorelin analogları nın verilmesi başlangıçta bir uyarı dönemine yol açar; verilişin sürdürülmesi gonadotropin salıverici hormon (GnRH) reseptörlerinde azalmaya, böylece gonadotropinlerin (folikül uyarıcı hormon ve luteinleyici hormon) salgılanmasında azalmaya ve sonuçta androjen ve östrojen üretiminin inhibisyonuna neden olur.

Gonadorelin analogları endometriyozisin, infertilitenin, uterus fibroidlerine bağlı aneminin (demir eklenmesiyle birlikte), meme kanserinin (bölüm 8.3.4.1), prostat kanserinin (bölüm 8.3.4.2) tedavisinde ve uterus içi cerrahi girişimden önce kullanılır.

UYARI. Gonadorelin analogları ile tüm tedavi boyunca hormonal olmayan, bariyer yöntemleri ile gebelik önlenmelidir; ayrıca, kemik mineral dansitesinde azalma olabileceği için metabolik kemik hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

KONTRENDİKASYONLAR. Gonadorelin analogları 6 aydan daha uzun kullanılış için (tekrarlanmamalı) ve ya tanı konulmamış vajinal kanamada, gebelik (gebelik dışlanmalı- ayrıca uygulanmadan bir ay önce başlanılarak gebelik önleyici bariyer yöntemleri kullanılmı ya da ilk enjeksiyon menüstrüasyon sırasında ya da ondan kısa bir süre sonra yapılmalıdır) ve emzirmede kontrendikedir

YAN ETKİLER. Gonadorelin analoglarının yan etkileri arasında menopoz-benzeri belirtiler (örneğin, sıcak basması, terlemede artış, vajinada kuruluk, disparoni ve libido kaybı), trabeküler kemik dansitesinde azalma (kürlerin tekrarlanması tavsiye edilmez), baş ağrısı (ender olarak migren) ve aşırı duyarlılık reaksiyonları (ürtiker kaşıntı, deri döküntüleri, astım ve anafilaksi dahil) bulunur; sprey şeklindeki formülasyonlar burun kanaması dahil burun mukozasına irritasyona neden olabilir; enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar olabilir; bazı gonadorelin analogları ile diğer yan etkiler de bildirilmiştir, bunlar arasında meme büyüklüğünde değişime, artralji, görme bozuklukları, parestezi, saç ve vücuttaki kıllarda değişimler, yüz ve ekstremelerde ödem, vücut ağırlığında değişimler duyugudurum değişiklikleri (depresyon dahil) yer alır.

BUSERELİN

Endikasyonları : bkz. Doz bölümü; prostat kanseri, bkz. bölüm 8.3.4.2

Dikkatli olunması gereken durumlar : yukarıdaki notlara bakınız; polikistik over hastalığı, depresyon, hipertansiyon, diyabet

Kontrendikasyonları : yukarıdaki notlara bakınız; hormona bağımlı tümörler

Yan etkileri : yukarıdaki notlara bakınız; başlangıçta kesilme kanaması ve sonra ara kanama, over kistleri (kesmeyi gerektirebilir), lökore; bulantı, kusma, kabızlık, ishal; anksiyete, bellek ve konsantrasyon bozuklukları, uyku bozuklukları, sinirlilik, sersemlik, uyuşukluk; memelerde duyarlılık, laktasyon; karın ağrısı; yorgunluk; fazla susama, iştah değişiklikleri, çarpıntı, hipertansiyonun kötüleşmesi; akne, deride kuruluk, gözlerde kuruluk; sırt ve ekstremitelerde ağrıları; karaciğer işlev testlerinde değişime, kan lipidlerinde değişime, lökopeni; trombositopeni; iştihme bozuklukları; glukoz toleransında azalma

Doz. Endometriyoziste, *intranazal yolla* (menüstrüasyonun birinci ya da ikinci günü başlayarak) günde 3 kez 300 mikrogram (her burun deliğine 150

mikrogramlık bir sıklım); tedavi en fazla 6 ay sürmelidir (tekrarlanmamalıdır)

In vitro fertilizasyon için gonadotrofinlerle ovülasyonun induksiyonundan önce hipofizer duyarısızlaştırma için (uzman gözetimi altında), *subkütan enjeksiyonla*, günde tek enjeksiyonla 200-500 mikrogram (kimi zaman günde iki kez 500 mikrograma kadar gerekebilir), erken foliküler evrede (1. gün) ya da gebelik dışlandıktan sonra, ortoluteal evrede (21. gün) başlanır ve gonadotrofin salgılanması kesilene dek (genellikle yaklaşık 1-3 hafta) devam edilir, sonra gonadotrofin verilisi sırasında sürdürülür (folikül olgunlaştığında, koryonik gonadotrofin uygulanmaya başlandığı zaman kesilir)

İntranazal yolla, günde 4 kez 150 mikrogram (her burun deliğine bir sıklım), erken foliküler evrede (1. gün) ya da gebelik dışlandıktan sonra, ortoluteal evrede (21. gün) başlanır ve gonadotrofin salgılanmasında azalma saptanana dek (genellikle 2-3 hafta) devam edilir, sonra gonadotrofin uygulaması sırasında birkaç gün daha verilir (folikül olgunlaştığında koryonik gonadotrofin uygulaması başlandığı zaman, kesilir)

BİLGİLENDİRME. Tedaviden önce ve sonra en az 30 dakika nazal dekonjestanlar kullanılmamalıdır

Suprecur® (Hoechst Marion Roussel)

Burun spreyi, 15 mg buserelin asetat/10 ml; 1 doz pompası ve 10 ml sulu çözelti içeren flakon/kutu

GOSERELİN

Endikasyonları : endometriyozis ve ablasyon ya da rezeksiyondan önce endometriyumun inceltilmesi için; prostat kanseri (bölüm 8.3.4.2); ileri evrede meme kanseri (bölüm 8.3.4.1)

Dikkatli olunması gereken durumlar; Kontrendikasyonları; Yan etkileri : bkz. Buserelin; ayrıca enjeksiyon bölgesinde ekimoz

Doz: Anterior karın duvarına *subkütan enjeksiyonla*, endometriyoziste, 28 günde bir 3.6 mg; tedavi en fazla 6 ay sürmelidir (tekrarlanmamalıdır); uterus içi cerrahi girişimden önce endometriyumun inceltilmesi için, 3.6 mg (uterus büyükçe ya da cerrahi zamanlamanın esnek olmasını sağlamak için 28 gün sonra tekrarlanabilir); uterus fibroidlerine bağlı anemisi olan kadınlarda cerrahi girişimden önce, 28 günde bir 3.6 mg (demir eklentisiyle birlikte); tedavi en fazla 3 ay sürmelidir

Zoladex® Depot (Zeneca)

Subkütan implant, 3.6 mg goserelin asetat; tek dozluk uygulamaya hazır enjektör/kutu

LÖPRORELİN ASETAT (Löprolid asetat)

Endikasyonları : bkz. Doz bölümü; prostat kanseri (bölüm 8.3.4.2)

Dikkatli olunması gereken durumlar: yukarıdaki notlara bakınız; ailede osteoporoz öyküsü; kemik dansitesini düşüren, alkol ve tütün dahil diğer ilaçların kronik kullanımı

Kontrendikasyonları: yukarıdaki notlara bakınız

Yan etkileri: yukarıdaki notlara bakınız; memelerde duyarlılık; bulantı; uyku bozuklukları, sersemlik, yorgunluk

Doz: *Subkütan ya da intravenöz enjeksiyonla* 4 haftada bir 3.75 mg, menstrüasyon siklusunun ilk 5 gününde başlanır; tedavi en fazla 6 ay sürmelidir (tekrarlanmamalıdır); uterus içi cerrahi girişimden önce endometriyumun inceltilmesi için, girişimden 5-6 hafta önce 3.75 mg verilir, menstrüel siklusun 3.-5. günlerinde başlanır

Preparatlar

Bölüm 8.3.4.2

NAFARELİN

Endikasyonları : bkz. Doz bölümü

Dikkatli olunması gereken durumlar: bkz. yukarıdaki notlar

Kontrendikasyonları: bkz. yukarıdaki notlar

Yan etkileri: bkz. yukarıdaki notlar, over kistleri (ilacın kesilmesini gerektirebilir); miyalji; akne; çarpıntılar; karaciğer işlev testlerinde değişiklik

Doz: 18 yaşın üstündeki kadınlarda, endometriyoziste, günde iki kez 200 mikrogram, sabah bir burun deliğine bir sıklım, akşam diğer burun deliğine bir sıklım (menstrüasyonun 2., 3. ya da 4. gününde başlanır), tedavi en fazla 6 ay sürmelidir (tekrarlanmamalıdır)

In vitro fertilizasyonda gonadotrofinlerle ovülasyonun induksiyonundan önce hipofizer duyarısızlaştırma (uzman gözetimi altında) için, günde iki kez 400 mikrogram (her burun deliğine bir sıklım), erken foliküler evrede (2. gün) ya da gebelik dışlandıktan sonra ortoluteal evrede (21. gün) başlanır ve rofin salgılanması kesilene dek (genellikle 4 hafta içinde) devam edilir, sonra gonadotrofin uygulaması sırasında birkaç gün daha verilir (folikül olgunlaştığında, koryonik gonadotrofin uygulaması başlarken kesilmelidir); 12 hafta içinde gonadotrofin salgısının kesilmesi sağlanamazsa ilaç kesilmelidir

BİLGİLENDİRME. Tedaviden önce ve sonra en az 30 dakika nazal dekonjestanlar kullanılmamalıdır; hasta uygulama sırasında ya da hemen sonrasında hapırsıra yeniden uygulanmalıdır

Synarel® (Ali Raif)

Nazal sprey, 2 mg nafarelin asetat/ml; 60 doz (1 doz=200 µg)/püskürtme pompalı plastik ambalaj

TRİPTORELİN

Endikasyonları : bkz. yukarıdaki notlar; prostat kanseri (bölüm 8.3.4.2)

Dikkatli olunması gereken durumlar : bkz. yukarıdaki notlar

Kontrendikasyonları: bkz. yukarıdaki notlar

Yan etkileri: bkz. yukarıdaki notlar; miyalji, geçici hipertansiyon, asteni

Doz: *İntramüsküler enjeksiyonla*, endometriyoziste, menstrüasyon siklusunun ilk 5 günü içinde başla-

arak 4 haftada bir 3 mg; tedavi en fazla 6 ay sürmelidir (tekrarlanmamalıdır)

Preparatlar

Bölüm 8.3.4.2

MEME AĞRISI (MASTALJİ)

Altta yatan ciddi nedenler dışlandıktan sonra gerekli bilginin verilmesi ve besinlerle alınan yağın azaltılması bütün kadınlarda olumlu yanıtı yol açar; gebeliği önlüyor hapların ya da hormon replasman tedavisinin kesilmesi ağrının giderilmesinde yardımcı olur.

Belirtileri 6 aydan fazla devam eden kadınlarda ilaç tedavisi uygulanmalıdır. En etkili danazol'dür, ancak rahatsız edici yan etkileri (hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkar) nedeniyle yeğlenmeyebilir. Danazol gibi bromokriptinin (bölüm 6.7.1) de cansıkıcı yan etkileri vardır. Gamolenik asit yararlı olabilir, antiöstrojenik yan etkileri olmadığından özellikle gebeliği önlüyor hap almayı sürdürmek isteyen genç kadınlarda yeğlenebilir; bromokriptin ve danazol 2 ay içinde etki gösterirken, gamolenik asidin etki göstermesi için 8-12 hafta geçmesi gerekebilir.

Kadınların yaklaşık %50'sinde tedavinin kesilmesinden sonra 2 yıl içinde belirtiler yeniden ortaya çıkarsa da, daha hafif olabilir.

GAMOLENİK ASİT

Endikasyonlar : siklik ve siklik olmayan mastaljinin semptomatik tedavisi; atopik egzama, *bkz.* bölüm 13.5.1

Dikkatli olunması gereken durumlar : epilepsi öyküsü, aynı zamanda epileptojen (fenotiazinler gibi) ilaçlarla tedavi; gebelik

Yan etkileri : bazen bulantı, sindirim bozukluğu, baş ağrısı, kimi zaman deri döküntüsü, ürtiker, kaşıntı ve karın ağrısı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Doz : Siklik ve siklik olmayan mastalji, yanıt alınana kadar 240-320 mg/gün, 1-2 doza bölünerek; daha sonra ilaç kesilir ya da doz azaltılır (bazı hastalarda yanıt 8-12 hafta içinde ortaya çıkabilir)

Epogam (Abdi İbrahim)

Yumuşak kapsül, 40 mg gamolenik aside eşdeğer oenothera yağı, ek madde: E vitamini; 120 kapsül/kutu
Pediyatrik kapsül, 80 mg gamolenik aside eşdeğer oenothera yağı, ek madde: E vitamini; 60 kapsül/kutu

6.7.3 Metirapon ve trilostan

Metirapon böbreküstü bezi korteksinde 11 hidroksilasyonu yarışmalı olarak inhibe eder; bunun sonucunda kortizol (ve bir ölçüye kadar aldosteron) üretiminin inhibe edilmesiyle ACTH üretimi artar, bu da kortizolün öncüllerinin sentezi ve salgısının artmasına yol açar. Ön hipofiz işlevinin ölçülmesinde kullanılabilir.

Cushing sendromunun çoğu tipinde cerrahi tedavi mümkün olsa da, bronş karsinomuyla birlikte ortaya

çıkabilen tipinde genellikle cerrahi tedavi uygulanmaz. Hastalığın belirtilerinin kontrol altına alınmasında metiraponun yararlı olduğu gösterilmiştir; ayrıca Cushing sendromunun diğer biçimlerinde hastanın ameliyata hazırlanmasında da kullanılır. Kullanılan dozlar ya düşüktür ve kortizol üretimine göre ayarlanır ya da yüksektir ve kortikosteroid replasman tedavisi de gereklidir.

Trilostan böbreküstü bezi korteksinde β -hidroksteroide dehidrojenaz/delta 5-4 izomerazı geri dönüşlü olarak inhibe eder; bunun sonucunda mineralokortikoidler ve glukokortikoidlerin sentezinin inhibe edilmesi *Cushing sendromu* ve *primer hiperaldosteronizmde* yararlı olabilir. Trilostanın Cushing sendromunda (kortikosteroid üretimine göre ayarlanır) metirapon kadar etkili olmadığı görülmektedir. Ayrıca başlangıçtaki östrojen antagonizmi tedavisinin ardından menopoz sonrası nüks eden meme kanserinde de ufak bir kullanım yeri vardır (kortikosteroid replasman tedavisi de gereklidir).

Ayrıca *bkz.* aminoglutetimid (bölüm 8.3.4).

Türkiye'de preparatı bulunmayan ilaçlar:

METİRAPON

Endikasyonlar : *bkz.* yukarıdaki notlar ve Doz bölümü (hastane tıp uzman gözetiminde)

Dikkatli olunması gereken durumlar : makroskopik hipopitüitarizm (akut adrenal yetersizlik başlatma riski vardır); uzun süreli kullanımda hipertansiyon; hipotiroidi ya da karaciğer bozukluğu (yanıt gecikir); pek çok ilaç steroidlerin tanı amaçlı ölçümlerini bozar

TAŞIT SÜRME. Uyuşukluk beceri gerektiren işlerin (örn. taşıt sürme) yapılmasını olumsuz etkileyebilir

Kontrendikasyonlar : adrenokortikal yetersizlik (*bkz.* Dikkatli olunması gereken durumlar); gebelik, emzirme

Yan etkileri : bazen bulantı, kusma, sersemlik, baş ağrısı, hipotansiyon, sedasyon; ender olarak karın ağrısı, alerjik deri reaksiyonları, hipoadrenalizm, hirsutizm

Doz : Ağrıdan, ACTH'ye bağımlı Cushing sendromunun ayırıcı tanısında, 4 saatte bir 750 mg, 6 doz; ÇOCUK-LARDA, 4 saatte bir 15 mg/kg (en az 250 mg), 6 doz
Cushing sendromunun tedavisinde, doz aralığı günde 0.25-6 g, kortizol üretimine göre ayarlanır; yukarıdaki notlara bakınız

Siroz, nefroz ve konjestif kalp yetersizliğinde, aldosteron salgılanmasının artmasına bağlı dirençli ödemde (glukokortikoid replasman tedavisi ile birlikte), günde 3 g, bölünmüş dozlarda

TRİLOSTAN

Endikasyonlar : *bkz.* yukarıdaki notlar ve Doz bölümü (uzman gözetiminde)

Dikkatli olunması gereken durumlar : meme kanseri (aynı zamanda kortikosteroid replasman tedavisi uygulanması gerekir, *bkz.* Doz bölümü), adrenal korteks hiperfonksiyonu (kortizol ve elektrolitlere göre ayarlanır, aynı zamanda kortikosteroid tedavisi uygulanması gerekebilir, *bkz.* Doz bölümü); karaciğer ve böbrek bozukluğu; **etkileşimleri** : Ek 1 (trilostan)

Kontrendikasyonlar : Gebelik (hormon içermeyen bir gebelikten korunma yöntemi kullanılmalıdır) ve emzirme; çocuklar

Yan etkileri : sıcağın basması, ağızda karıncalanma ve şişme, rinore, bulantı, kusma, ishal ve döküntüler bildirilmiştir; ender olarak granülostenopeni

Doz: *Ağızdan*, adrenal kortikal hiperfonksiyonda, günde 240 mg, bۆlünmüş dozlarda, en az 3 gün kullanılır, sonra yanıtta göre ayarlanır, plazma elektrolitleri ve dolaşımdaki kortikosteroidler düzenli olarak izlenmelidir (hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid replasman tedavisi gerekebilir); standart doz günde 120-480 mg (960

mg'a kadar çıkılabilir)

Başlangıçtaki östrojen antagonisti tedavinin ardından nükeseden menopoza sonrası meme kanserinde (glukokortikoid replasman tedavisiyle birlikte), başlangıçta günde 240 mg, 3 günde bir 240 mg'lık basamaklarla artırılarak günde 960 mg'lık idame dozuna çıkılır (tolere edilemezse günde 720 mg)
