

# Difenoksilat-Atropin kombine preparatlar

## Diphenoxylate-Atropine combined preparations

Serdar Özdemir<sup>1</sup>, İbrahim Altunok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İletişim: Serdar Özdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: dr.serdar55@hotmail.com

ORCID ID:

SÖ 0000-0002-6186-6110

İA 0000-0002-9312-1025

Gönderim Tarihi: 25 Aralık 2022, Kabul Tarihi: 26 Şubat 2023

Sayın Editör,

Malabsorbsiyon, gastroenterit, hipermotilite gibi etiyojide enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz nedenlerin olduğu ishal, pek çok tıp disiplininin yönettiği klinik durumlarda görülebilen ortak bir semptomdur. İshal, hayatı tehdit eden klinik durumlardan basit sulu dışkılamaya kadar geniş bir spektruma dağılmıştır. Genellikle, altta yatan hastalığı tedavi etmek ve uygun diyet müdahalelerini uygulamak ishali kontrol etmek için yeterlidir. Bununla birlikte, bu tür önlemler yetersiz olduğunda, geçiş süresini uzatmak ve sıvı ve elektrolit emilimini arttırmak için loperamid veya difenoksilat-atropin kombinasyonu kullanılabilir ajanlardır (1).

Difenoksilat, yaygın olarak kullanılan pek çok antimotilite ilaçlarının aktif bir bileşenidir. Yetişkinlerde ve çocuklarda akut enfeksiyöz olmayan ishal ile seyreden pek çok klinik durumun tedavisinde kullanılır. Bu klinik durumlar arasında, diğer ilaçlara yanıt vermeyen kemoterapi-radyoterapi ilişkili ishaller, irritabl bağırsak sendromu, ülseratif kolit ve crohn hastalığı sayılabilir. Difenoksilat, enterik sinir sistemindeki presinaptik opioid reseptörleri ve özellikle mü reseptörleri üzerinde etkili olan bir opioid agonistidir. Myenterik pleksus ve submukozal pleksus bağırsak sinir sisteminin iki temel bileşenidir. Myenterik pleksus, bağırsak duvarının dairesel ve uzunlamasına düz kasları arasındadır. Segmental kasılmaları, dolayısıyla bağırsağın peristaltik hareketlerini kontrol eden temel yapıdır. Submukozal pleksus ise bağırsak lümenindeki sıvı ve elektrolitlerin salgılarını kontrol eder. Difenoksilat, presinaptik opioid reseptörleri üzerinde etki ederek, sinaptik boşluğa asetilkolin salınımını bloke eder. Bu blokaj enterik sinir sisteminin hareketliliğini ve salgılama etkisini inhibe eder. Bu etki, segmental kasılmalarda azalmaya ve gastrointestinal geçiş süresinin uzamasına neden olur (2). Difenoksilatın mü reseptörleri etkisi, morfin benzeri

etkilerinden sorumludur. Bu farmakokinetik yolak ile her ne kadar standart dozlarda analjezik etkileri olmasa da yüksek dozlarda öfori gibi santral sinir sistemi etkilerine yol açabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi difenoksilatın, kötüye kullanım potansiyeli yüksek olan ve kullanımı potansiyel olarak ciddi psikolojik veya fiziksel bağımlılığa yol açan uyuşturucular arasında raporlamıştır. Difenoksilatın kötüye kullanımını önlemek için atropin 0,025 mg ile kombine olarak üretilmektedir. Atropin, asetilkolin reseptörlerinin rekabetçi bir inhibitörüdür ve antikolinerjik etki gösterir. Yüksek dozlarda alındığında bulantı, şişkinlik, taşikardi, ağız-göz kuruluğu gibi antikolinerjik yan etkilere sebep olur. İlacın bu etkileri hasta için istenmeyen etkilerdir ve aşırı doz kullanımlarını önlemesi beklenir (3).

Difenoksilat-atropin kombinasyonları ilaca dirençli kemoterapi-radyoterapi ilişkili ve kısa bağırsak sendromu gibi non-enfeksiyöz ishallerde kullanılabilir bir kombinasyondur. Kombinasyonun diğer antidiareik ilaçlara göre daha ucuz olması bir diğer tercih sebebi olarak değerlendirilebilir (4).

Difenoksilat-atropin kombinasyonlarının doz aşımı hayatı tehdit edici olabilir. İlaçların temel etkisi gastrointestinal sistem motilitesini yavaşlatmak olduğundan mide boşalmasını da yavaşlatacaktır. Bu nedenle yan etkilerin görülmesi 30 saate kadar uzayabilir. Toksikite belirtileri solunum depresyonu, takipne, deliryum, koma, hipertermi, taşikardi, mukoza zarının kuruluğu, ensefalopati, nöbetler gibi antikolinerjik etkilerden opioid toksidromlara kadar değişirken spektrumda olabilir. Solunum depresyonu, difenoksilatın aktif bir metaboliti olan difenoksin birikimi ile ilişkilidir. Hastada solunum depresyonu varsa, toksisite için önerilen temel tedavi naloksondur. Nalokson, difenoksilat toksitesinin neden olduğu opioid toksisite etkilerini tersine çeviren saf bir mü (opioid) reseptör antagonistidir. Tekrarlayan solunum depresyonu atakları, tekrarlayan

dozlarda nalokson infüzyonu gerektirir. Ciddi toksisite bulguları olan hastaların semptomlar geriledikten sonra 24 saate kadar yakın izlenmesi önerilir (5).

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarımı: SÖ, İA, Yazı Taslağı: SÖ, İA, İçeriğin Eleştirel İncelemesi: SÖ, İA, Süpervizyon: SÖ, İA.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Awouters F, Niemegeers CJ, Janssen PA. Pharmacology of antidiarrheal drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983;23:279-301. doi: 10.1146/annurev.pa.23.040183.001431. PMID: 6307123.
2. Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhea. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19(4 Suppl 3):11-16. doi: 10.1053/j.soncn.2003.09.009. PMID: 14702928.
3. Khan HR, Ali Asghar S, Kanwal S, Qadar LT, Qadri KH. Diphenoxylate-atropine (Lomotil) Toxicity in Infantile Diarrhea: A Case Report of Therapeutic Failure. *Cureus.* 2019;9:11(10):e5875. doi: 10.7759/cureus.5875. PMID: 31763098; PMCID: PMC6834089.
4. Lustman F, Walters EG, Shroff NE, Akbar FA. Diphenoxylate hydrochloride (Lomotil) in the treatment of acute diarrhoea. *Br J Clin Pract.* 1987;41(3):648-651. PMID: 3318900.
5. McGuigan M, Lovejoy FH Jr. Overdose of Lomotil. *Br Med J.* 1978;1(6118):990. doi: 10.1136/bmj.1.6118.990-a. PMID: 638566; PMCID: PMC1603866.