



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
PERSONEL İŞLERİ



Sayı : 69749207-622.02/4726

Konu : Kloralhidrat isimli ilaç hk

18.08.2014

TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ
(MERKEZ HEYETİ)

Willy Brandt Sokak No:9 06690Çankaya/ ANKARA

İlgi : TÜRK ECZACILARI BİRLİĞİ 31/07/2014 tarihli 39077918/2721 sayılı yazınız.

Kloralhidrat isimli etken madde hakkında Fakültemiz Farmasötik Toksikoloji, Farmasötik Kimya ve Farmakoloji Anabilim Dallarının görüşleri ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederrim.

Prof.Dr. Maksut COŞKUN
Dekan

Ekler :

- 1 - F.Toksikoloji ABD Görüşü
- 2 - 12/08/2014 tarihli 16581114-045.02/4622 sayılı yazısı.
- 3 - 12/08/2014 tarihli 13412881-929/4546 sayılı yazısı.

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tandoğan Yerleşkesi Döğol Caddesi 06100 Tandoğan/Ankara /ANKARA
Telefon No: 0312 203 30 00/3018 Belge Geçer No: 0312 203 10 81
e-posta: ankpharm@pharmacy.ankara.edu.tr internet adresi: -
Belge Doğrulama Kodu : FFQOVXSHYBQDXXOQDSG Belge Takip Adresi: <http://belgedogrulama.ankara.edu.tr/>

Ayrıntılı bilgi için:
Ş.M.ELLİALTI
Şef



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



Sayı : 16581114-045.02/4622
Konu : Kloralhidrat isimli ilaç hk.

12.08.2014

ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Türk Eczacılar Birliği Merkez Heyeti'nden iletilen yazı tarafımızdan incelenerek kloralhidrat isimli etken maddenin kullanımı ve hasta üzerinde uygulanması konusunda görüşlerimiz ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr. Gülgün KILCIGİL
Anabilim Dalı Başkanı V.

Ek :
kloralhidrat isimli ilaç hk.

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Tandoğan Yerleşkesi Döğol Caddesi 06100 Tandoğan/Ankara /ANKARA
Telefon No: 0312 203 30 00/3081 Belge Geçer No: 0312 203 10 81
e-posta: ankpharm@pharmacy.ankara.edu.tr internet adresi: -

Ayrıntılı bilgi için:
N.KUÇUKOĞLU
Laborant

Kloralhıdrat operasyon öncesi anksiyeteyi ortadan kaldırmak ve sedasyon sağlamak, operasyon sonrası ise analjezikler yanında yardımcı olmak için kullanılan hipnotik-sedatif bir bileşiktir. Eskiden sedasyon oluşturmak için rutin olarak kullanılmaktaysa da günümüzde daha güvenilir ve etkin ilaçların bulunmasıyla kullanımı azalmıştır, hatta bazı ülkelerde kontrollü satılan ilaçlar arasına girmiştir.

Hipnotik dozlarda hafif serebral depresyon, yüksek dozlarda solunum depresyonu ve vazomotor depresyon yapmaktadır. Kalp hastalığında ve Renal bozukluklarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

Kloralhıdrat doz aralıkları:

0.5- 1.0g — sedasyon

1.5-2.0g — ‘aşırı’ sedasyon

3-10g — ldrc doz (bařlıca kardiyovasküler etki)



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Farmakoloji Anabilim Dalı



Sayı : 13412881-929/4546
Konu : Kloralhidrat isimli ilaç

12.08.2014

ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 04.08.2014 tarih ve 4405 sayılı yazınız.

İlgili yazınız ekindeki Türk Eczacılar Birliği Merkez Heyeti tarafından istenen Kloralhidrat isimli ilaç hakkındaki görüşümüz ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr. FATMA GÜLGÜN OZANSOY
Anabilim Dalı Başkanı V.

Ek :
kloralhidrat

KLORAL HİDRAT ve KULLANIMI

Kloral hidrat hipnosedatif ilaç grupları arasında aldehid türevi ilaçlar grubunda yer almaktadır. Kloral, triklorasetaldehid yapısında sıvı bir maddedir, beyaz toz şeklinde katı bir madde olan kloral hidrat, solüsyon ya da kapsül halinde ağızdan kullanılabilir. Türkiye’de ticari preparatı olmadığı için majistral ilaç olarak şurup şeklinde hazırlanabilmektedir. İlacın alımı, kontrole tabiidir ve reçete gerektirir.

Kloral hidrat santral sinir sisteminde gama amino bütirik asit_A (GABA_A) reseptörlerine bağlanır. Endojen GABA etkilerinin şiddetlenmesi santral sinir sistemi depresyonuna ve sedasyona neden olmaktadır.

Kloral hidrat, manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinde hastayı sakinleştirmek ve uygulamanın rahat yapılmasına olanak tanımak için kullanılabilir. **Ne var ki, sözü edilen amaçla kloral hidrat uygulaması genellikle 2 yaşından küçük çocuk hastalar için tercih edilmektedir.**

İlaç, 50-100 mg/kg (maksimum 2 g) oral olarak uygulanmalıdır. **Nörolojik gelişim bozukluğu olanlarda**, etkinliğin azalması ve yan etki profilinin artması nedeniyle kullanılması önerilmez. Havayollarının daralması gibi olası komplikasyonlara hızlı müdahale edilebilmesi için, ilacın uygulaması sadece eğitimli sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.

Kloralhidratın hangi doz aralığında ne tür bir etki oluşturduğu şu şekilde özetlenebilir:

- 0.5 to 1.0 g — sedasyon
- 1.5-2.0 g — aşırı sedasyon
- 3-10 g — potansiyel öldürücü doz (kardiyovasküler etkilere bağlı olarak)

Küçük çocuklarda 1.5 g gibi küçük bir dozla bile öldürücü kalp ritm bozuklukları ortaya çıkabilir.

Kloral hidrat, 30-60 dakika içinde pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Biyoyaralanımı yüksektir. Karaciğerde metabolize edilir. Aktif bir metaboliti olan trikloroetanolun vücutta yarılanma ömrü 8-12 saat kadar olup, aşırı dozda bu süre daha da uzayabilir.

Kloralhidratla görülen toksik etkilerin sıklıkla taşikardi nedeniyle olduğu, bazı durumlarda ise gastrointestinal sistemdeki korozi (zedeleyici) etkilerden ya da nefrotoksik (böbreğe zararlı)-hepatotoksik (karaciğere zararlı) etkiler sonucu olabileceği bildirilmiştir.

Kloral hidratın olası yan etkileri:

- Nörolojik: Sedasyon, ataksi, koma ve miyozis

- Gastrointestinal: Gastrik mukozada erozyon, hemoraji , perforasyon , hepatit, nefrotoksisite ve proteinüri
- Kardiyovasküler: Hipotansiyon, miyokardiyal depresyon, sinüs taşikardisi, ventriküler prematüre atımlar, ventriküler fibrilasyon, torsade de pointes tipi aritmi
- Solunumsal: İskelet kaslarının gevşemesine bağlı olarak hava yolunun daralması, solunum depresyonu, aspirasyon pnömonisi
- Cilt: Kızarıklık, multiform eritem

Manyetik rezonans görüntüleme kullanım amacı ile ilgili olarak aşağıda belirtilen makaleden yararlanılmıştır:

Işık B. Manyetik rezonans görüntüleme ve anestezi. Marmara Medical Journal (ISSN:1309-9469) 2006, Cilt 19, Sayı 2, Sayfa(lar) 098-103. (<http://www.marmaramedicaljournal.org/text.php3?id=392>)

Araştırmacı, çalışmasında manyetik rezonans görüntüleme sırasında yapılan anestezi uygulamalarını ayrıntılı bir şekilde açıklamıştır. Yalnızca görüntüleme amacıyla yapılan anestezi uygulamalarında, bilinçli sedasyon, derin sedasyon, rejyonal anestezi, total intravenöz anestezi ya da inhalasyon anestezisinin uygulanabileceği belirtilmiştir. Bu amaçla hastaların çoğunda oral ya da iv yolla verilen benzodiyazepinlerin yeterli olduğu ifade edilmiştir. Sedasyonun yeterli olmadığı olgularda ise uygun monitorizasyon şartları altında başta propofol ile tüm anestezi yöntemleri uygulanabileceği belirtilmiştir . Çocuk hasta grubunda ise kloralhidrat (75-100 mg/kg dozda oral), metohexilat (20-30 mg/kg dozda rektal), pentobarbital (4-5 mg/kg dozda ral, rektal ya da iv), propofol (2-3 mg/kg dozda iv yükleme dozundan sonra 100 µg/kg/dk infüzyon) ve midazolam (0.25-0.75 mg/kg dozda oral ya da 0.05-0.15 mg/kg dozda iv) uygulamalarının yapılabileceği belirtilmiştir.

Yukarıdaki makaleye ek olarak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı web sayfasında "Uygulama ve Çalışma Alanları" başlığı altında açıklanan "AMELİYATHANE DIŞINDA ANESTEZİ UYGULAMALARI" bölümünde sedasyonda kullanılan ilaçlar arasında kloral hidrat sayılmaktadır. Halojenli hidrokarbon sedatif-hipnotik olarak tanımlanan kloral hidratın oral ve rektal uygulamalardaki dozu 25-100 mg/kg olarak belirtilmiştir. Ancak bu noktada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta hastanın yaşıdır, **çünkü yaşı 12 aydan büyük bebek ve/veya çocuklarda kloral hidrat yerine pentobarbital kullanımı önerilmektedir.** (daha ayrıntılı bilgi için, <http://web.deu.edu.tr/anestezi/index.php/uygulama-ve-cal-sma-alar/ameliyathane-d-s-nda-anestezi-uygulamlar>)

Sonuç olarak, majistral ilaç olarak şurup şeklinde hazırlanabilen kloral hidrat kontrole tabiidir ve reçete gerektirir. Manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinde hastayı sakinleştirmek ve uygulamanın rahat yapılmasına olanak tanımak için kullanılabilir. Bu amaçla kloral hidrat uygulaması genellikle 2 yaşından küçük çocuk hastalar için tercih edilmektedir, ek olarak yaşı 12 aydan büyük bebek ve/veya çocuklarda kloral hidrat yerine pentobarbital kullanımı önerilmektedir. Nörolojik gelişim bozukluğu olanlarda, etkinliğin azalması ve yan etki profilinin artması nedeniyle kullanılması önerilmez. Havayollarının daralması gibi olası komplikasyonlara hızlı müdahale edilebilmesi için, ilacın uygulaması sadece eğitimli sağlık personeli tarafından yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Gooden CK. Anesthesia for magnetic resonance imaging. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17: 339–42.
2. Colletti PM. Size "H" oxygen cylinder: accidental MR projectile at 1.5 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 2004;19: 141–3.
3. Usher A, Kearney R. Anesthesia for magnetic resonance imaging in children: a survey of Canadian pediatric centres. *Can J Anaest* 2003;50: 425.
4. Usher AG, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Paediatr Anaesth*. 2005;15: 23.

KLORALHİDRAT

Kloralhidrat, $C_2H_3Cl_3O_2$ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Renksiz bir katı olup sentezlenerek üretilen ilk sedatif-hipnotik ilaçtır. Kloral'den (trikloroasetaldehid) bir ekivalan su ilavesiyle türevlendirilmiştir. Laboratuarda kimyasal reaktif ve prekürsörü olarak kullanımı vardır. 19. yüzyılın sonlarında uykusuzluğa karşı tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

Sentezi ilk kez 1832 yılında Justus von Liebig tarafından etanolün klorinasyonu sırasında bulunmuştur. 1832 de bulunmasına karşın uykuyu arttırıcı özelliği ancak 1869 yılında Mathias E.O. Liebreich tarafından saptanmıştır. Kolay sentezlenebilir olması sayesinde kullanımı tüm dünyaya yayılmıştır. Ayrıca reçetesiz olarak da yaygın olarak da kullanılmıştır.

Kloralhidratın tedavi dozu oral olarak 50-75 mg/kg dır. Etki 15-60 dakika içinde başlar ve terapötik dozlarda kullanıldığında 8 saate kadar derin bir uyku sağlarken ilacın alışkanlık olarak kullanılması bağımlılığa yol açabilir. Tıbbi ve dış müdahalelerinden önce kısa süreli yatıştırıcı ve uyku verici etkisinden faydalanılır. Veteriner hekimlikte genel anestezi olarak da kullanılmıştır. 20. yüzyılın ortalarından itibaren önce barbitüratlar daha sonra da benzodiazepinler kloralhidrat yerine kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde yalnızca kısa süreli (2-3 günlük) hipnotik olarak kullanılır.

Kloralhidratın vücutta metabolizma sonucu oluşan majör metaboliti trikloroetanol olup fizyolojik ve psikolojik tüm etkilerden sorumludur. Bu metabolit farmakoloji etkisini benzodiazepin, nonbenzodiazepin ve barbitüratlara benzer şekilde GABA reseptör kompleksinin oluşumunu hızlandırarak gösterir. Warfarin gibi çeşitli antikoagülanların etkilerini potansiyalize eder. Yapılan çalışmalar sonucu kloralhidrat, hem *in vivo* hem de *in vitro* olarak zayıf mutajenik etkili olarak bulunmuştur.

Kloralhidratın kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler gözlenmektedir. Sabah uykudan kalkmakta zorlanma, sarhoşluk hissi, bulantı, kusma, diyare, karın ve baş

ağrısı gözlenebilir Gün içinde sedasyon halinin devamı ve motor koordinasyon bozukluğu gibi ciddi yan etkilerin ortaya çıkma insidansı artar. Kloral hidratin major endikasyonu uykusuzluktur. Uzun süreli kullanımı sonucu gastrointestinal, böbrek, kalp ve karaciğer hasarı oluşturabilir. Gastrik irritasyonu azaltmak için bol miktarda su, süt veya diğer sıvılarla ya da antiasitlerle alınmalıdır.

Bu yan etkilere ilaveten daha seyrek olarak yavaş soluk alma, mental ve duygu durumu değişiklikleri (konfüzyon vb.), uyur gezerlik, denge kaybı, sarhoşluk hissi ve bayılma ile ciddi alerjik reaksiyonlar gözlenebilir. Ürtiker, kaşıntı ve özellikle yüz, dil ve boğazda kabarıklıklar ve soluk almada zorluk önemli alerjik belirtilerdir.

Nakavt damlaları (Knockout drops) veya Mickey Finns olarak isimlendirilen sıvı kloralhidrat ve alkol karışımı, geçici zehirlenmelere sebep olur.

Akut yüksek doz kullanımı sonucu, bulantı, kusma, konfüzyon, konvülziyon, yavaş ve düzensiz solunum, kardiyak aritmi ve koma gözlenir. Zehirlenmenin teşhisi için plazma, serum ve kan kloralhidrat ve majör metaboliti olan trikloretanol seviyeleri ölçülür. Tıbbi ve diş cerrahileri sırasında kullanımına bağlı olarak yüksek doz zehirlenmeleri de gözlenebilir. Tedavi amacıyla zehirin kandan atılımını hızlandırmak için hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktadır.

İlacın uzun süreli reçete dışı kullanımı sonucu toleransın gelişmesine ek olarak kloral hidrata bağımlılık gelişebilir ve alkol bağımlılığına benzer belirtilerle beraber ortaya çıkabilir. Kloral hidratin letal dozu 5-10 g arasındadır. Buharlarına 4 saat maruziyet sonucu zehirlenmeler gözlenir (LC_{50} : 440mg/m³).

Kloralhidrat, çeşitli ilaçlarla ve kimyasallarla etkileşime girebilir. Bu ilaç ve kimyasallar arasında warfarin, alkol, antihistaminikler (setrizin ve difenhidramin), anksiyolitikler (alprazolam, diazepam, zolpidem) kas gevşeticiler ve narkotik ağrı kesiciler (kodein), öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları sayılabilir. Ayrıca kloralhidrat, bazı laboratuvar idrar testlerini (şeker testleri, katekolaminler, 17-hidroksi kortikosteroidler) bozarak hatalı sonuçların alınmasına neden olur.

Günümüzde kloralhidratın kullanımı son derece sınırlandırılmıştır. Kullanımı ise çoğunlukla illegal ve reçetesiz şekildedir. Amerika'da FDA ve Avrupa'da ise EMA tarafından onaylanmayan bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen Amerika Birleşik Devletleri'nde hala klinisyenler tarafından kontrollü olarak IV formda kullanılmaktadır. Kanada da sadece reçete ile kullanılırken, İngiltere'de kontrollü bir kullanımı yoktur. Hollanda da ise sadece reçeteli olarak kullanılabilir, onun dışında üretimi, satışı ve dağıtımı yasak olup cezaya tabidir.

Ülkemizde ise Rx Mediapharma'ya kayıtlı herhangi bir kloralhidrat preparatı bulunmamaktadır. Ancak Botafarma firmasına ait 01-062 (kloralhidrat 20 gr), 01-063 (kloralhidrat 100 gr), 01-064 (kloralhidrat 1000 gr), 01-065 (kloralhidrat 1gr*100 (cam şişe)), ve 01-066 (kloralhidrat 1 gr* 100lü), kodlu kloralhidrat hazır müstahzar olmayan preparatları vardır. Toz halinde gelen bu preparatlara çözüsü eklenerek kullanılmakta ve özellikle hastanelerde kontrol edilemeyen hastaların MRG, MR filmlerini çekmek için hareketsiz durumalarını sağlamak amacıyla tercih edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Chloral_hydrate

2. <http://www.webmd.com/drugs/drug-8629-chloral+hydrate+oral.aspx?drugid=8629&drugname=chloral+hydrate+oral>

3. <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/113492/chloral-hydrate?sections=113492TOC,113492main,113492Citations&cit=m1a&view=print>

4. <http://www.botafarma.com.tr/arsiv.php>

5. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı 2014

6. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/EnforcementActivitiesbyFDA/SelectedEnforcementActionsonUnapprovedDrugs/UCM199776.pdf>