

Klinik n trisy n ve ilaç etkileşimleri

Clinical nutrition and drug interactions

Aygin Bayraktar Ekinci  lu, Kutay Demirkan

Enteral veya parenteral n trisy n desteği alan hastaların kullanmakta olduğu ilaçların birbirleri veya n trisy n ürünleri ile etkile mesine bağlı olarak ilacın kan düzeyi, etkisi veya yan etkisi, vücuttan atılımı, fizikokimyasal özelliği ve stabilitesi gibi özellikleri değişebilmektedir. Bunun sonucu, tedaviden yeterli sonuç alınamayabilmekte veya hastada istenmeyen sorunlar (ilaç toksisitesi, emboli gibi) ortaya çıkabilmektedir. Parenteral n trisy n karışımları ile ilaçlar arasındaki geçimsizlik veya stabilite sorunları; ilaçtan ve/veya parenteral beslenmeden beklenen terapötik cevabın değişmesine, venöz kateterin tıkanmasına veya oluşan partiküllerin infüzyonu sonucu semptomlara veya ölüme yol açabilmektedir. Parenteral n trisy n karışımları ile ilaçlar arasındaki geçimlilik klinik uygulamalarda asla garanti edilememektedir. Geçimli olan ve geçimsizlik gösteren ilaçlara ait hazırlanmış listeler klinisyenlerin i ini kolayla tır sa da, parenteral n trisy n karışımının içeriği, ilacın konsantrasyonu, kateterdeki temas süresi, ortamın sıcaklığı ve ışığa maruziyet gibi faktörler ilaç-n trisy n karışımları arasındaki geçimlilik durumunu değiştirebilmektedir. Enteral n trisy n ile ilaç etkileşimi sonucu, hastaların n trisy nel durumunda ve ilaçtan beklenen farmakolojik etkiye, klinik olarak önemli değişiklikler meydana gelebilmektedir.  ng r lebilen bu etkileşimler sonucunda uygulanan tedaviden ve n trisy n desteğinden yeterli sonuç alınamayabilmekte veya ilaç toksisitesi ortaya çıkabilmektedir. Beslenme tüpünden ilaç uygulaması, karmaşık ve problemlili bir uygulama yolu olduğundan, ancak uygun teknik ile ilaç uygulanması sonucunda, t p tıkanma riski, ilaç etkisinde azalma veya ilaç toksisitesinin en aza indirilebilmesi mümkün olmaktadır. Bu nedenle beslenme tüpünden ilaç uygulanmasında, ilaçların farmasötik dozaj şekillerinin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Diğer sağlık hizmet sunucularına kıyasla ilaç konusunda en uzun ve detaylı eğitimi alan eczacıların, enteral/parenteral n trisy n ve ilaçlarla ilgili sorunların saptanması (etkileşim, geçimsizlik, stabilite gibi) ve c z lmesi amacı ile, klinik uygulamalarda mesleki bilgilerinden faydalanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Parenteral n trisy n, enteral n trisy n, ilaç etkileşimi, geçimsizlik

A drug's plasma level, pharmacological effects or side effects, elimination, physicochemical properties or stability could be changed by interactions of drug-drug or drug-nutrition products in patients who receive enteral or parenteral nutritional support. As a result, patients might experience ineffective outcomes or unexpected effects of therapy (such as drug toxicity, embolism). Stability or incompatibility problems between parenteral nutrition admixtures and drugs might lead to alterations in expected therapeutic responses from drug and/or parenteral nutrition, occlusion in venous catheter or symptoms or mortality due to infusion of composed particles. Compatibilities between parenteral nutrition and drugs are not always guaranteed in clinical practice. Although the list of compatibility or incompatibilities of drugs are published for the use of clinicians in their practices, factors such as composition of parenteral nutrition admixture, drug concentration, contact time in catheter, temperature of the environment and exposure to light could change the status of compatibilities between drugs and nutrition admixtures. There could be substantial clinical changes occur in the patient's nutritional status and pharmacological effects of drugs due to interactions between enteral nutrition and drugs. Drug toxicity and ineffective nutritional support might occur as a result of those predictable interactions. Although administration of drugs via feeding tube is a complex and problematic route for drug usage, it is possible to minimise the risk of tube occlusion, decreased effects of drug and drug toxicity by using an appropriate technique. Therefore, it is important to consider pharmacological dosage forms of drugs while administering drugs via a feeding tube. In conclusion, since the pharmacists are well-experienced and more knowledgeable professionals in drugs and drug usage compared to other healthcare providers, it is suggested that provision of information and drug counselling by pharmacists in terms of detection and prevention of problems (such as interactions, stability, incompatibility) related with enteral/parenteral nutrition and drugs are invaluable in clinical practice.

Key Words: Parenteral nutrition, enteral nutrition, drug interactions, incompatibility

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi Address for Correspondence

Dr. Kutay Demirkan

Hacettepe Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
06100 Sıhhiye, Ankara Türkiye
Tel.: +90 312 305 20 43
e-posta:
kutay@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 10.07.2013
Kabul Tarihi / Accepted: 26.07.2013
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Online Available Date: 14.11.2013

 Telif Hakkı 2013
Türk Cerrahi Derneęi

Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

 Copyright 2013
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

GİRİŞ

İlaç etkileşimi, bir ilacın, beraberinde veya öncesinde kullanılan bir diğer ajan (ilaç, alkol, sigara, besin, tanı testleri) tarafından, etkisinin değişimi olarak tanımlanmaktadır. Etkileşim sonucu tedaviden yeterli sonuç alınamayabilmekte veya ilaç toksisitesi ortaya çıkabilmektedir. Özellikle ilerleyen ya  ile birlikte gözlenen polifarmasi ( oklu ilaç kullanımı) nedeniyle bu hasta gruplarında ilaç etkileşimi gözlenme riski artmaktadır. Etkileşim riski sadece ilaçlar arasında değil; enteral n trisy n veya parenteral n trisy n ve ilaçlar arasında da gözlenebilmektedir (1).

İlaçlar parenteral yol ile uygulandığında, özellikle klinik pratiklerde “ilaç etkileşimi” ile “geçimsizlik” kavramları sıkça karıştırılabilmektedir. Geçimsizlik, “özellikle, bazı parenteral ilaçların veya karışımların bir arada verilmesine bağlı olarak ortaya çıkan fiziksel veya kimyasal özelliklerdeki değişimler sonucu, çökelti oluşumu veya asit-baz reaksiyonlarının ortaya çıkması” şeklinde ifade edilmektedir (2). Dolayısıyla, parenteral ürünler ve ilaç kullanımı söz konusu olduğunda, etkileşim ve geçimsizlik ifadelerinin doğru şekilde kullanılması önemlidir.

Parenteral Nütrisyon-İlaç Etkileşimi ve Geçimsizlik

Parenteral nütrisyon karışımı, çok sayıda makro ve mikro besin ögesi içermesi nedeniyle, nütrisyon ile birlikte ilaç uygulandığında geçimsizlik reaksiyonları ve/veya stabilite değişikliği görülebilmektedir (3). İlaç molekülleri ile besin öğeleri, genellikle vücuda girmeden önce (örneğin; infüzyon torbasında veya karıştırma esnasında) kimyasal veya fiziksel olarak reaksiyona girerek birbirlerinin aktivitelerini ve etkinliklerini bozabilmektedir (4).

Parenteral nütrisyon karışımları ile çoğu ilacın geçimsizliği ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Parenteral karışımlar, içerik ve karıştırma yöntemi açısından farklılık gösterebildiği için, yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilirken, çalışmada kullanılan karışımın içeriğinin farklılığı da göz önünde bulundurulmalıdır (3).

Parenteral Nütrisyon Karışımlarına İlaç Eklenmesi

Parenteral nütrisyonun intravenöz infüzyon şeklinde uygulanıyor olması, ilaçların da eş zamanlı uygulanması için uygun bir taşıyıcı olabileceğini düşündürmektedir. Sıvı kısıtlaması uygulanan hastalarda ek sıvı gerektirmemesi, daha az venöz katetere ihtiyaç duyulması ve uygulama zamanının azalması gibi avantajları nedeniyle ilacın, parenteral nütrisyon torbasının içine eklenmesi pratikte sıkça karşılaşılan bir uygulamadır (5, 6). Ancak, parenteral nütrisyon karışımlarında çok sayıda besin ögesi (lipid emülsiyonu, aminoasitler, glukoz, eser elementler, vitaminler, elektrolitler) bulunması nedeniyle, stabilite ve geçimsizlik sorunlarının ortaya çıkma riski çok yüksek olduğundan, parenteral nütrisyon karışımlarının içerisine ilaç eklenmesi önerilmemektedir (7).

Ayrıca lipofilik ilaçların parenteral nütrisyon karışımları gibi emülsiyon sistemi içerisine eklenmesi sonucu, değişik özelliklere sahip yeni bir ilaç formülasyonu olduğundan, ilacın farmakokinetik özelliklerinde, biyoyararlanımında ve stabilitesinde, ilacın orjinal haline göre klinik olarak belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Karışımda ortaya çıkan pH değişikliği, redoks reaksiyonları, kompleks oluşumu gibi nedenler sonucu, ilaçlar inaktive olabilmektedir. Bazı geçimsizlik reaksiyonlarının (renk değişikliği, çökelti oluşumu veya gaz oluşumu) farkedilmesi mümkün olmakla birlikte, bazılarının makro boyutta saptanamaması, pratikte sorunlara yol açmaktadır (7).

Benzer şekilde parenteral beslenme torbasına ilaç eklenmesi sonucu, parenteral nütrisyon karışımının emülsiyon özelliği değişebilmekte, ilaç ile torba materyali arasında etkileşim görülebilmektedir. İlaç ile besin öğeleri arasındaki etkileşme nedeniyle de besin ögesinin etkinliği yok olabilmekte veya ilaç ile parenteral beslenme bileşenleri arasındaki etkileşme nedeniyle çökme veya radikal oluşumu sonucu zararlı ürünler ortaya çıkabilmektedir (6).

Parenteral nütrisyon karışımlarında kullanılan intavenöz ürünlerin çoğu, eser elementlerle kontamine durumda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda elektrolit solüsyonlarının çoğunun, krom ve alüminyum ile kontamine olduğu gösterilmiştir. Serum krom konsantrasyonlarındaki artışın, pediatrik hastalarda glomerüler filtrasyon hızını azalttığı; alüminyumun dokularda birikmesi sonucu, çocuklarda nörolojik yan etkiler ve kemik toksisitesinin ortaya çıkmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, uzun dönem parenteral beslenme desteği alan çocuklarda, parenteral nütrisyon karışımına krom eklenmesinden kaçınılması gerekmektedir (4).

Parenteral beslenme içeriğinin karmaşık yapısı ve fizikokimyasal geçimsizlik riski nedeniyle, ilaçların torba içine eklenerek uygulanması önerilmemektedir. Başka bir alternatif olmaması ve ilaç eklenmesinin zorunlu olduğu durumlarda ise; ilaca ait dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır (2, 5, 6, 8):

- İlacın 24 saat stabil olması,
- İlacın, parenteral nütrisyon karışımı içerisinde stabil ve geçimli olması,
- Sürekli infüzyon için uygun farmakokinetik özellikte olması,
- Parenteral beslenmenin infüzyon hızında stabil olması.

Mevcut bilgiler doğrultusunda, gerekli durumlarda bazı ilaçlar (insülin, ranitidin, famotidin gibi), eczanede parenteral nütrisyon karışımlarının içerisine ilave edilebilmektedir. Ancak eczanede bu şekilde hazırlanmış olan parenteral nütrisyon karışımlarına sonrasında kesinlikle herhangi bir ilaç ilave edilmemelidir (2, 3).

Klinik uygulamalarda karşılaşılan sorunlardan biri de parenteral nütrisyon uygulaması nedeniyle hastada hiperglisemi durumunun/tablosunun ortaya çıkmasıdır ki bu riski azaltmak amacıyla parenteral nütrisyon karışımının içine insülin eklenmesi düşünülmektedir. İnsülin gruplarından sadece ‘regüler insülin’ parenteral nütrisyon karışımı ile geçimlidir (2). Ancak, regüler insülinin parenteral nütrisyon karışımına eklenmesi sonucu, 24 saatte insülinin %35’i torbaya adsorbe olmakta; parenteral nütrisyonun sabit hızda infüzyonu sorun olabilmekte, hastanın kan şekeri takibine göre insülinin infüzyon hızında değişiklik yapılması gerekebilmektedir (9).

Yoğun bakım hastalarında, H₂ antagonistlerinin sürekli infüzyonla uygulanmasının, mide pH’sını düzenlemede daha etkili olduğunun gösterilmesi sebebiyle, bu ilaçların parenteral nütrisyon karışımlarının içerisine eklenmesi klinik uygulamalarda yaygın hale gelmiştir. Genel olarak, parenteral nütrisyon karışımlarının içine H₂ antagonisti ilaç eklenmesi durumunda, beslenme solüsyonu uygulanmadan önce, 24 saatten fazla buzdolabında saklanmamış olmalıdır (10). Ancak, geçici olarak parenteral nütrisyonu ara verilmesi, intravenöz erişimin kullanılamaması gibi nedenlerden dolayı H₂ antagonist tedavisinin optimum şekilde uygulanamaması gibi durumlarla da karşılaşılabilir. Bunun yanı sıra, parenteral nütrisyon karışımı içerisinde verilen H₂ antagonisti ilaçlar ile birlikte, farkında olunmadan hastaya verilen ikinci bir mide koruyucu ilaç nedeniyle, pratikte ilaç dublikasyonu ile de karşılaşılabilir (11).

Parenteral nütrisyon karışımı içerisine ilaç eklenmesinde yapılan dikkatsizlik ve yanlışlıklar, ölümcül sonuçlara neden

olabilmektedir. Bildirilen bazı vakalarda, parenteral nütrisyon karışımı içerisinde yanlılıkla heparin yerine insülin eklendiği ve hastalarda ciddi hipoglisemi geliştiği rapor edilmiştir (12).

Parenteral Nütrisyonun İlaç Farmakodinamiği ve Farmakokinetiğine Etkisi

Parenteral nütrisyon uygulanan bir hastada, karışımdaki multi-vitamin ve lipid kaynaklı K vitamini de dolaylı olarak verilmektedir. Piyasada bulunan lipid emülsiyonları, genellikle K₁ vitamininin doğal kaynağı olan bitkisel yağlardan elde edilmektedir. Soya fasulyesi, üzüm çekirdekleri ve zeytin yağları K₁ vitamini bakımından zengin besinlerdir. Kullanılan bitkisel yağ göre, lipid emülsiyonundaki K₁ vitamini miktarı değişiklik göstermektedir. Soya yağında K₁ vitamini en yüksek düzeyde bulunurken (150-300 µg/100 g), yalancı safran yağında ise düşük miktarda (6-12 µg/100 g) bulunmaktadır. Bu nedenle, varfarin kullanan bir hastaya, parenteral nütrisyon desteği başladıktan sonra, terapötik INR hedefini sağlayabilmek için, daha yüksek dozda varfarin uygulanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, varfarin kullanan ve parenteral nütrisyon desteği alan stabil bir hastanın farklı bir hastaneye nakledilmesi sonucu, kullanılacak olan farklı yağ emülsiyonları ve multi-vitaminler sebebiyle varfarin tedavisinde sorun yaşanabileceği unutulmamalıdır (13).

Parenteral nütrisyona bağlı gelişen karaciğer hasarı, ilaçların karaciğerdeki metabolizasyonunu da etkileyebilmektedir. Ayrıca, parenteral nütrisyon uygulaması, pro-inflamatuvar sitokinleri artırdığından, sitokrom (CYP) P450 enzim aktivitesini baskılamaktadır (8). Bu etkiyi açıklamak için, gastrointestinal hormon cevabındaki değişiklikler, mukozal bariyerdeki farklılaşma ve sepsis gibi muhtemel mekanizmalar düşünülse de, parenteral nütrisyonun karaciğerdeki enzim sistemine etkisinin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (14). Bu duruma, karışıma eklenen ürünlerin de etkisinin olduğu gösterilmiştir; parenteral nütrisyon karışımına glutamin ilavesi sonucu CYP3A ve CYP2C aktivitesi baskılanırken, kolin eklenmesi sonucu CYP2E1 aktivitesi artmaktadır (8).

İlaç farmakokinetiğindeki önemli parametrelerden biri de, dokulara ve vücut sıvılarına dağılımdır. Parenteral nütrisyon karışımları hiperozmolar sıvılar olduğundan, vücuttaki total hacmi ve ekstraselüler sıvı hacmini etkileyebilmektedir. Ekstraselüler sıvı hacminin artması sonucu, özellikle ekstraselüler sıvılara dağılım gösteren ilaçlar (aminoglikozitler, beta-laktam antibiyotikler gibi) etkilenebilmekte ve farmakolojik etkilerinde değişiklikler gözlenebilmektedir (8).

Kateterin Etkisi

Intravenöz ilaçların uygulanması için mümkünse ayrı bir kateterin kullanılması, geçimsizlik ile ilgili karşılaşılabilecek sorunların önlenmesi için ideal bir yöntemdir. Ayrı bir kateter mevcut değilse, çok lümenli bir santral venöz kateterin kullanılması ve bir lümenin tamamen parenteral nütrisyon için kullanılması önerilmektedir. Eğer hastada tek lümenli bir santral venöz kateter mevcutsa ve intravenöz ilaçların uygulanması için ayrı bir periferik kateter takılması uygun değilse, parenteral nütrisyon ile beraber uygulanması düşünülen intravenöz ilaçların geçimlilik/ geçimsizlik bilgileri için mutlaka eczacıya danışılmalıdır (3).

Erişkin hastalarda intravenöz ilaçlar genellikle hızlı infüzyon ile uygulandıkları için, aynı kateterden uygulanan parenteral

nütrisyon ile temas süresi kısadır, ancak pediatrik hastalarda, ilaçların yavaş infüzyon ile uygulanması, temas süresini artırmaktadır. Temas süresinin uzaması, ilaçlar ile karşılaşılabilecek geçimsizlik riskinin artmasına yol açabilmektedir (8).

Parenteral Nütrisyon Formülasyonunun Etkisi

'Hepsi bir arada' parenteral nütrisyon karışımlarının intravenöz lipid emülsiyonları içermesi nedeniyle, bazı ilaçlar 'ikisi bir arada' karışımlarla geçimli iken, 'hepsi bir arada' karışımlarla geçimsizlik gösterebilmektedir (4).

'İkisi bir arada' karışımlar ile gözlenen geçimsizlik sonucu, genellikle bulanıklığa veya renk değişikliğine neden olan topaksı veya sarı çökeltiler oluşmaktadır. 'Hepsi bir arada' karışımlarda gözlenen geçimsizlik ise, emülsiyonun yapısal hasarı ve serbest yağ oluşumu sonucu ortaya çıkmaktadır ve oluşan çökeltilerin gözle görülmesi, lipid içeriği nedeniyle maskelenmektedir (15).

Kullanılan ilaçların üreticilerinin farklı olabilmesi nedeniyle, aynı aktif etken maddeye sahip olan ilaçların formülasyonlarındaki farklılıklar sonucu, pH'sının veya diğer özelliklerinin farklılık gösterebilmesi, geçimlilik/geçimsizlik konusunda önemli etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle, parenteral nütrisyon karışımları ile ilaçlar arasında geçimlilik asla garanti edilememekle birlikte sadece literatür analizi de uygulamaları yanlış yönlendirebilmektedir. Tablo 1'de, bazı ilaçların farklı parenteral nütrisyon formülasyonları ile geçimlilikleri verilmiştir (4). Ancak, bu tabloda gentamisin, 'ikisi bir arada' karışımlarla geçimli olarak gösterilse de, bazı çalışmalarda, parenteral nütrisyon karışımının içeriğindeki farklılıklar nedeniyle geçimsiz olduğu da belirtilmiştir (16).

Trissel ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada, 9 farklı 'hepsi bir arada' parenteral nütrisyon karışımı ile sık kullanılan 106 ilacın geçimsizliği gözle kontrol edilmiş ve 23 ilacın geçimsiz olduğu saptanmıştır. Parenteral nütrisyon karışımlarının içerik farklılığı da göz önünde bulundurularak, 9 farklı karışımdan üçü periferik uygulama için, üçü santral uygulama için, diğer üçü de kemik iliği transplantasyonu için hazırlanmış formülasyonları kullanılmıştır. Bu ilaçlardan 6'sı ile çökeltiler (asiklovir, amfoterisin B, dopamin, fluorourasil, gansiklovir, siklosporin) oluşurken, 17'si ile emülsiyonda çözülme ve yağlanma (doksorubisin, doksisisiklin, droperidol, fenobarbital, haloperidol, heparin, hidromorfon, levorfanol, lorazepam, midazolam, minosiklin, morfin sülfat, nalbufin, ondansetron, pentobarbital, potasyum fosfat, sodyum fosfat) görülmüştür. İlaç veya besin öğelerinin stabiliziteleri ise çalışmamıştır.

Seftriakson, kalsiyuma yüksek oranda bağlanma eğiliminde olan bir ilaçtır. Bu nedenle kalsiyum içeren parenteral nütrisyon karışımları ile beraber seftriakson uygulanan bebeklerde, seftriakson-kalsiyum çökeltileri sonucu ölümcül reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum, ilaç ve nütrisyon karışımının farklı lümenlerden uygulanmasında bile görülmektedir. Ancak bu reaksiyon, büyük çocuklarda ve erişkinlerde bildirilmemiştir. Yapılan çalışmalar sonucu, seftriaksonun, kalsiyum içeren intravenöz karışımlarla birlikte kullanımının, 28 günlükten daha küçük bebeklerde, kesinlikle kontrendike olduğu bildirilmiştir. Diğer tüm yaş gruplarında, farklı lümenlerden de olsa, aynı kateterden kullanımı veya kateterin yıkanmadan hemen ardından uygulanması önerilmemektedir (8).

Tablo 1. Bazı ilaçların farklı parenteral beslenme formülasyonları ile geçimliliği

İlaç	İkisi bir arada karışımlar	Hepsi bir arada karışımlar
Asiklovir 7 mg/mL D5W	-	-
Amikasin 5 mg/mL D5W	+	+
Amfoterisin B 0,6 mg/mL D5W	-	-
Ampisilin 20 mg/mL %0,9 NaCL	+	+
Dopamin 3200 mcg/mL D5W	+	-
Dobutamin 4 mg/mL D5W	+	+
Famotidin 2 mg/mL D5W	+	+
Fentanil 12,5 mcg/mL D5W	+	+
Fentanil 50 mcg/mL (dilüe edilmemiş)	+	+
Gansiklovir 20 mg/mL D5W	-	-
Gentamisin 5 mg/mL D5W	+	+
Haloperidol 0,2 mg/mL D5W	+	-
Heparin 100 units/mL (dilüe edilmemiş)	+	-
İnsulin 1 ünite/mL D5W	+	+
Midazolam 2 mg/mL D5W	-	-
Morfin 1 mg/mL D5W	+	+
Morfin 15 mg/mL (dilüe edilmemiş)	Yok	-
Ofloksasin 4 mg/mL D5W	+	+
Ondansetron 1 mg/mL D5W	+	-
Potasyum fosfat 3 mmol/mL (dilüe edilmemiş)	-	-
Ranitidin 2 mg/mL D5W	+	+
Sefazolin 20 mg/mL D5W	-	+
Seftazidim 40 mg/mL D5W	+	+
Siprofloksasin 1 mg/mL D5W	-	+
Siklosporin 5 mg/mL D5W	-	-
Sodyum bikarbonat 1 mEq/mL (dilüe edilmemiş)	-	+
Takrolimus 1 mg/mL D5W	+	+
Tikarsilin/klavulanat 30/0,1 mg/mL D5W	+	+
Tobramisin 5 mg/mL D5W	+	+
Trimetoprim/Sulfametoksazol 0,8/4 mg/mL D5W	+	+
Vankomisin 10 mg/mL D5W	+	+

+ Geçimli, - Geçimsiz, Yok: Veri bulunmamakta

Lipid Emülsiyonlarının Etkisi

‘Hepsi bir arada’ karışımlardaki lipid emülsiyonları nedeniyle, parenteral nütrisyon karışımları içindeki retinol gibi ışığa duyarlı besin öğeleri, genel olarak fotolize karşı korunmaktadır. Ancak, ortamdaki lipid emülsiyonları, stabilitenin bozulması sonucu oluşan çökeltilerin görülebilmesini maskeleymektedir (4).

İntravenöz lipid emülsiyonlarındaki emülsifiye edici ajanlardan dolayı yağ damlacıkları üzerinde oluşan negatif yük nedeniyle, yağ damlacıklarının birbirlerine yaklaşması önleniğinden, emülsiyonun stabilitesi korunmaktadır. Ortamın pH'sındaki azalma veya eklenen elektrolitler sonucu yağ damlacıklarının yüzeyinde azalan negatif yük nedeniyle, yağ

damlacıkları bir araya gelerek daha büyük yağ damlacıklarını oluşturmaktadır. Böylece stabilite bozulmaktadır. Büyük yağ damlacıkları pulmoner emboli riskini arttırdığından, klinikte bu şekilde stabilitesi bozulmuş lipid emülsiyonlarının kullanılması güvenli olmamaktadır. Parenteral nütrisyon karışımlarının içine ilaç eklenmesi durumunda da bu şekilde stabilite bozulabilmektedir (4).

Sedasyon amacıyla kullanılan propofolun formülasyonunda %10 lipid emülsiyonu bulunduğundan, 1 mL propofol infüzyonu ile hastalara 1,1 kcal enerji verilmektedir. Parenteral nütrisyon desteği alan hastalara propofol uygulandığında, propofolun günlük kalori gereksinimine olan katkısı göz önünde tutularak, hastaya fazla kalori verilmesinin önüne geçilmesi

gerekmektedir. Ayrıca, hasta hipertrigliseridemi açısından da izlenmelidir. Uygulanan propofol miktarına göre gerekli hesaplamalar yapılarak, parenteral nütrisyon karışımı içerisindeki lipid miktarının azaltılması önerilmektedir (4).

Lipozomal amfoterisin B'de distearoilfosfatidilgliserol; amfoterisin B lipid kompleksinde ise dimiristoilfosfatidilglikol ve dimiristoilfosfatidilgliserol bulunmaktadır. Bu ürünler linoleik asit veya alfa-linoleik asit içermediğinden, esansiyel yağ asitleri içermemekte ve çok az kalori (<150 kcal/gün) sağlamaktadır (4).

İnfüzyon Şeklinin Etkisi

Parenteral nütrisyon karışımı ile geçimsiz olan ilaçlar veya geçimli-geçimsiz olduğuna ilişkin herhangi bir bilgi bulunmayan ilaçlar için de bazı uygulama seçenekleri bulunmaktadır. Bu uygulamalardan biri, çok lümenli kateter kullanarak bir lümenin parenteral beslenmeye ayrılması, diğer uygulamalar ise parenteral nütrisyonun aralıklı (döngülü) olarak infüzyonla verilmesi ve parenteral nütrisyon verilmediği zamanlarda ilaçların uygulanmasıdır (8).

Sürekli parenteral nütrisyon infüzyonu uygulanan hastalarda ise, başka bir seçenek olmaması nedeniyle, ilaç uygulaması için parenteral nütrisyon infüzyonuna ara verilmesi durumunda, infüzyon hızı yeniden düzenlenerek günlük nütrisyon ihtiyacının karşılanması sağlanmalıdır (8).

Torba Materyalinin Etkisi

Lipid içeren parenteral nütrisyon karışımları için, etilvinilasetat (EVA) veya poliolefinler gibi yumuşatıcı torba materyalleri gerekmektedir. Polivinilklorür (PVC) gibi yumuşatıcı torbaların kullanılması ile, lipidler tarafından torba materyalinden ayrışmalar gerçekleşebilmektedir. Lipofilik ilaçların (diazepam, nitroglicerol, dihidropiridinler gibi) önemli bir kısmının torbalara adsorpsiyonu sonucu, ilacın etkinliği büyük ölçüde azalmaktadır. Protein ilaçlar (albumin, insülin gibi) da torba yüzeyine adsorbe olabileceğinden, ilaçtan beklenen etkinin görülebilmesi için, bu tür ilaçların parenteral beslenme torbasına eklenmesi büyük önem taşımaktadır (6).

Parenteral Nütrisyon ve Güvenli İlaç Uygulanması

Parenteral nütrisyon karışımı alan hastalarda ilaçların güvenli şekilde uygulanabilmesi için dikkat edilmesi gereken hususlar şöyle sıralanabilir (2, 5, 6, 8):

- Parenteral beslenme desteği alan hastalara ilaç tedavisi için çok lümenli kateter takılmalıdır.
- Geçimliliğine ilişkin bir bilgi olmaması durumunda, ilaçlar parenteral nütrisyon karışımından ayrı bir kateterden uygulanmalıdır. "Şüpheden varsa yapma" kuralı geçerlidir.
- Geçimliliğine ilişkin mevcut bilgiler, ilacın kullanılan konsantrasyonuna göre ve beslenme formülasyonunun içeriğine göre (ikisi bir arada veya hepsi bir arada) değerlendirilmelidir.
- İlaçların parenteral nütrisyon karışımı ile aynı kateterden uygulanması durumunda, geçimsizlik reaksiyonları riski nedeniyle, infüzyon setinin monitorizasyonu gereklidir.
- Stabilite ve geçimsizliğe ilişkin edinilen bilgiler, güvenilir kaynaklara veya üretici firmanın önerilerine dayanmalıdır.
- 'Hepsi bir arada' karışımlar, kompleks ve etkileşim için yüksek riskli olduğundan, bu karışımlara ilaç eklenmesinden kaçınılmalıdır.

- Aynı aktif etken maddeye sahip olan ilaçların pH'sı veya diğer özellikleri farklı üreticilerinden dolayı farklılık gösterebileceği için; bunun geçimsizlik üzerine etkileri göz önünde tutulmalıdır.
- İlacın parenteral beslenme torbasına eklenmesi veya birlikte infüzyonu ile ilgili uygulamanın güvenli olduğu ve stabilite/geçimsizlik açısından sorun olmadığı, eczacı tarafından değerlendirilmeli ve onaylanmalıdır.

Enteral Nütrisyon ve İlaç Etkileşimi

Parenteral nütrisyon karışımlarına ilaç eklerken veya aynı kateterden birlikte ilaç kullanımı söz konusu olduğunda, ilacın geçimsizliğini ve stabilitesini kontrol etmek genel kural haline gelmiştir. Ancak, enteral nütrisyon ile birlikte ilaç uygulanmasında, aynı derecede özen gösterilmemektedir (17).

Yapılan çalışmalarda, uygulayıcıların %5-43'ünün ilaçlardan önce ve ilaç uygulama zaman aralarında su ile yıkama yaptığı, %32-51'nin ilaçları birbirinden ayrı olarak uyguladığı, %44-64'ünün sıvı formdaki ilaçları seyrelttiği ve %75-85'inin değiştirilmiş salım yapan ilaçların ezilmemesine dikkat ettiği belirtilmiştir (18). Tüm bunlara karşılık uygulayıcıların %74'ünün, beslenme tüpünden ilaç uygularken en az 2 hata yaptığı gösterilmiştir (19).

Beslenme tüpünden ilaç uygulanması esnasında ilaçlar, hem enteral nütrisyon ürünleriyle hem de diğer ilaçlarla farmakokinetik (absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon, eliminasyon) ve/veya farmakodinamik (sinerjistik etki veya antagonist etki) olarak etkileşebilmektedir. Etkileşimleri önleyebilmek veya hastaya olan istenmeyen etkisini en aza indirebilmek için, etkileşimlerin nedenlerini ve bunu tetikleyen faktörleri çok iyi değerlendirmek gerekmektedir.

Enteral nütrisyon ile ilaç etkileşimlerini önleyebilmek veya azaltabilmek için; dozlama şemasının değiştirilerek ilaçların aynı anda uygulanmasının önlenmesi, hastanın kullanmakta olduğu ilaçların azaltılması ve acilen gerekli olmayan ilaçlara geçici olarak ara verilmesi alınabilecek önlemler arasında yer almaktadır. Dozaj formlarının veya uygulama yollarının değiştirilmesi veya aynı terapötik etkinliğe sahip farklı gruptaki ilaçların kullanılması da alternatif olarak düşünülmelidir.

Enteral nütrisyon için kullanılan tüplerin, aynı zamanda ilaçların uygulanması için de kullanılıyor olması, biyoyararlanım, geçimsizlik, komplikasyonlar ve etkileşim gibi sorunları da beraberinde getirebilmektedir. Ancak, eş zamanlı uygulanan ilaçların farmasötik dozaj şekli ve formülasyonları nedeniyle ortaya çıkan bu komplikasyonlar, genellikle enteral nütrisyonun tolere edilemediği şeklinde yorumlanmaktadır (20). Bu komplikasyonlar arasında en sık gözlenenin ise diyare (%45) olduğu belirtilmiştir (21).

Beslenme Tüpünün Çapının Etkisi

İnce çaplı (5-12 French) nazogastrik tüpler, alt özefageal sfinkter (LES) işlevinin sürdürülmesine yardımcı olsalar da, dar olmaları nedeniyle ilaç veya konsantre, koyu kıvamlı ve lifli enteral nütrisyon ürünlerinin uygulanması ile kolaylıkla tıkanabilmektedir. İlaçların veya koyu kıvamlı enteral nütrisyon ürünlerinin kalın çaplı (≥ 14 French) gastrik tüpler ile uygulanmasında tıkanma riski çok daha düşüktür (20, 22). İnce çaplı nütrisyon tüplerinde tıkanma, genellikle hastaların %15'inde

görülmekte ve kullanılan ilaç sayısına göre tıkanma eğiliminde artış gözlenmektedir (22).

Beslenme Tüpü Konumunun Etkisi

Beslenme tüpünden ilaç uygulanması söz konusu olduğunda, yerleştirilen tüpün distal ucunun bulunduğu bölge göz önünde tutulmalıdır. Hızlı salım yapan dozaj formlarının dağılması ve çözünmesi genelde midede başlamakta, çözünmesi ve absorpsiyonu ise barsaklarda devam etmektedir. Beslenme tüpü ile midenin geçilmesi, bazı ilaçların çözünmesini ve absorpsiyonunu etkilemektedir (18).

Yüksek konsantrasyondaki ve hipertonic ilaçlar, ince barsaklara kıyasla midede daha iyi tolere edilebilmektedir. Ayrıca bazı ilaçların, özellikle midede etki göstermeleri veya mideye uygulanmaları gerekmektedir (17, 18, 20, 23, 24):

- Gastrik asit salgılarını nötralize etmek için kullanılan antasitler, pankreas tarafından bikarbonat salgılanan ince barsaklarda herhangi bir fayda göstermemektedir.
- Midede koruyucu tabaka oluşturarak etkisini gösteren sükralfatin ve bizmutun ince barsaklardaki faydası minimum düzeyde olduğundan, sadece gastrik uygulama tercih edilmektedir.
- Aktivasyonu için asidik ortama ihtiyacı olan ketokonazol ve itraconazol gibi ilaçların mide ortamına verilmemesi durumunda, biyoyararlanımları azaldığından, ilaçtan beklenen etki görülemeyebilmektedir.
- Opioidler, trisiklik antidepresanlar, beta-blokerler, nitratlar gibi karaciğerde yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların, barsaklara uygulanması ile absorpsiyonlarındaki artış sonucu sistemik etkileri artabilmektedir.
- Demir preparatları, midede çözündükten sonra çoğunlukla duodenumda absorbe olduğundan, demir preparatlarının doğrudan jejunuma uygulanması, biyoyararlanımın düşük olmasına yol açabilmektedir.
- Varfarin ince barsağın proksimalinde yüksek oranda absorbe olduğundan, jejunostomi ile uygulandığında, biyoyararlanım azalabilmektedir.
- Tüpün distal ucu midede ise, ketokonazol, penisilinler, tetrasiklinler gibi aç karnına alınması gereken ilaçların uygulanmasından 30 dakika önce ve uygulanmasından 30 dakika sonrasına kadar nütrisyonu ara verilmelidir. Ancak, tüpün distal ucu jejunumda ise, bu şekilde ara vermeye gerek yoktur, ilaç uygulanmasından önce ve sonra su ile tüpün yıkanması yeterlidir.

Enteral Nütrisyonun Uygulama Şeklinin Etkisi

Enteral nütrisyon aralıklı olarak (yaklaşık 8-20 saat süre boyunca) genellikle gece uygulandığında, enteral nütrisyonu ara verilen saatler, beslenme tüpünden ilaç uygulanması için ideal zamanı oluşturmaktadır (25).

Enteral nütrisyonun sürekli olarak uygulandığı hastalarda, beslenme tüpünden ilaç uygulamak için, ilaçtan önce ve sonra ara vermek gerekebilmektedir (24). Hastanın nütrisyonel durumunun zarar görmesini engellemek için, nütrisyonun duraklatılma zamanının en aza indirilmesi gerekmektedir. Günde tek doz veya iki doz uygulanan ilaçlar tercih edilmelidir. Günde tek doz ilaç kullanımı tercih edildiğinde nütrisyon alımı %12,5-17 azalırken, günde iki doz ilaç kullanımı tercih edildiğinde ise, nütrisyon alımı %25-33 oranında azalmaktadır (22).

Enteral Nütrisyon Solüsyonu İçerisine İlaç Eklenmesi

İlaçların enteral nütrisyon ürünü ile geçimli olduğunu gösteren çok az sayıda çalışma yapılmıştır. Enteral nütrisyonu ait özellikler (proteinin tipi ve konsantrasyonu, formülasyonun mineral ve lif içeriği gibi) ve ilaca ait özellikler (ilaç çözeltisinin pH'sı, viskozitesi, ozmolaritesi ve mineral içeriği gibi) geçimsizliğe neden olan faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmaların çok azında enteral nütrisyonun stabilitesi değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler genellikle gözle muayene ve kimyasal (pH gibi) ya da fiziksel (ozmolarite gibi) özelliklerdeki değişiklikleri kapsamaktadır. Geçimsizlik görülen karışımların %95'inde beslenme tüpünün tıkanığı bildirilmiştir (26-28).

İlaçların, enteral nütrisyon torbasına ilavesi, ilaç-ental ürün etkileşmesine yol açarak, tüpün tıkanması, ilacın veya nütrisyonun biyoyararlanımının değişmesi ya da gastrointestinal fonksiyonların değişmesi ile sonuçlanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada, 24 farklı ilaç-ental ürün karışımının geçimsiz olması sonucu, bunlardan 23'ünün tüp tıkanmasına neden olduğu gösterilmiştir (17).

Şuruplar gibi asidik preparatlar, enteral nütrisyon formülasyonunun içine katıldığında, topaklanma veya enteral tüpün tıkanması gibi sorunlara sıklıkla yol açabilmektedir. Hidrolize haldeki protein veya serbest aminoasit içeren enteral nütrisyon ürünleri ile ilaçlar arasındaki geçimliliğin, tam protein içeren ürünlere göre çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Lifli ürünler ise, genel olarak ilaçlarla geçimli değildir (4).

Enteral nütrisyon torbasının içerisine ilaç eklenebilmesi hakkında pek fazla veri bulunmadığından, genel kural olarak enteral nütrisyon torbası içine ilaç eklenmesi önerilmemektedir. Bir enteral nütrisyon ürünü ile ilaç arasındaki geçimlilik veya stabilite hakkındaki mevcut bilgiler, diğer enteral nütrisyon ürünleri için ya da aynı gruptan diğer ilaçlar için geçerli sayılmamalıdır. Hatta aynı ilacın farklı formülasyonları ile de geçimlilik ve stabilite durumlarının farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (18).

Enteral Nütrisyon Ürünlerinin İlaçlara Etkisi

Malnütrisyon nedeniyle vücutta plazma proteinlerinin azalması, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların dağılımını değiştirebilmektedir. Ayrıca vücut sıvılarındaki önemli değişiklikler de ilaç dağılımını etkileyebilmektedir.

Düşük protein içerikli ürünlerle beslenmenin, ilaçların metabolizasyonundan sorumlu enzim sisteminin etkisini azalttığı bildirilmiştir. Malnütrisyon sonucu, ilaçlar etkin şekilde metabolize olamayacağı için yan etkilerinde artış gözlenebilecektir. Aksi durumda ise, yani yüksek protein/düşük karbohidrat içerikli ürünlerle beslenme, enzim sisteminin indüklediğinden, teofilin gibi ilaçların klerensini önemli ölçüde artırarak ilacın etkinliğinin azalmasına neden olabilecektir (29).

Hidrolize olmamış protein içeren ve lifli enteral ürünlerle, ilaçlar arasında genellikle geçimsizlik gözlemlendiğinden, bu tür ürünler kullanıldığında, ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasında enteral nütrisyonu ara verilmelidir (4).

Enteral nütrisyon ürününün içindeki K vitamini, varfarin kullanan hastalarda antikoagülan cevabın değişmesine neden olabilmektedir. INR izlemi yapılması ve gerekirse dozun hastaya göre ayarlanması gerektiği göz önünde tutulmalıdır. Hastada,

enteral nütrisyon, ağızdan nütrisyona geçilecek olursa, varfarin dozunun azaltılması gerekebilir (4).

Zayıf asidik ilaçlar düşük pH'larda çoğunlukla non-iyonize formda olduğundan, gastrointestinal sistemden absorpsiyonları için düşük pH değerleri gerekmektedir. Bu durumun tam tersi zayıf bazik özellikteki ilaçlar için geçerlidir. Besinlerin veya diğer ilaçların gastrointestinal sistem pH'sını değiştirmesi sonucu ilaçların absorpsiyonları değişebilmektedir (29). Enteral nütrisyon nedeniyle absorpsiyonu etkilenen ilaçlar (siprofloksasin, doksisisiklin, izoniazid, levofloksasin, ofloksasin, penisilin V, rifampisin, fenitoin, karbamazepin, teofilin, stronsiyum, alüminyum, magnezyum veya kalsiyum içeren preparatlar gibi) için American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) tarafından, ilaçtan 30 dakika önce ve 30 dakika sonra enteral nütrisyona ara verilmesi önerilirken, birçok çalışma tarafından 1-2 saat önce ve 1-2 saat sonra ara verilmesi önerilmektedir (20).

Enteral nütrisyonun ilaç absorpsiyonu üzerine olan etkisi, farklı mekanizmalarla açıklanabilmektedir:

- Enteral nütrisyon ürünü veya sorbitol gibi çeşitli nedenlerle ortaya çıkan diyare, ilaç absorpsiyonunu değiştirebilmektedir (29).
- Metildopa ve levodopa gibi bazı ilaçların absorpsiyonları, yüksek protein içeren nütrisyon nedeniyle azalabilmektedir (29).
- İlaçların beslenme tüpüne tutunması sonucu ilacın etkinliği azalmakta ve tedavide başarısızlık görülmektedir. İlaç uygulaması sonrası tüpün su ile yıkanması ve süspansiyon şeklindeki ilaçların dilüe edilmesi, hastanın aldığı ilaç miktarını artırmaktadır (4).
- Ampisilin, tetrasiklin, loratadin gibi bazı ilaçların absorpsiyonu besinler tarafından önemli ölçüde azaldığı için, bu ilaçların aç karna alınması gerekmektedir. Bu ilaçlar beslenme tüpünden uygulanırken de enteral nütrisyona ara verilmelidir (30).
- Florokinolon grubu antibiyotiklere, iki değerlikli katyonların bağlanması sonucu şelasyon olduğundan, enteral ürünler beslenme tüpünden uygulanan siprofloksasinin biyoyararlanımını %27-67 oranında azaltmaktadır.
- Dar terapötik aralıklı ilaçların da biyoyararlanımının değişmesi sonucu kolaylıkla toksisite veya yetersiz tedavi görülebileceğinden, bu ilaçlar beslenme tüpünden uygulanırken, enteral nütrisyona ara verilmeli ve ilaçların kan düzeyi izlemi yapılarak dozun uygunluğu kontrol edilmelidir (31).
- Fenitoinin beslenme tüpünden uygulanması sonucu kan düzeyinin %72 oranında azaldığı gösterilmiştir. Fenitoin yüksek oranda serum proteinlerine bağlanmaktadır. Fenitoinin enteral ürünlerdeki proteinlere bağlanması sonucu kan düzeyinin azaldığı düşünülmektedir (31).
- Değiştirilmiş salım yapan nifedipin tabletlerinin ezilerek beslenme tüpünden uygulanması sonucu, ilacın biyoyararlanımındaki artışa bağlı olarak ölümcül toksisite ortaya çıkmıştır (21).
- Nazogastrik tüp uygulamasına ihtiyaç duyulan kritik veya postoperatif hastalarda, gastrik boşalmanın yavaşlayabilmesi sonucu, beslenme tüpünden uygulanan ilaçların biyoyararlanımı azalabilmektedir. Parasetamol ve atenolol, postoperatif hastalarda beslenme tüpünden uygulandı-

ğında, biyoyararlanımının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (31).

İlaçların Nütrisyona Etkisi

Beslenme tüpünden ilaç uygulanması nedeniyle nütrisyonun sık sık kesintiye uğraması durumunda, gerekli kalori ihtiyacının sağlanabilmesi için infüzyon hızının uygun şekilde artırılması, hastada yetersiz beslenme ile sonuçlanabilmektedir (24).

Ayrıca, kullanılan bazı ilaçların, hastaların elektrolit düzeylerini bozabileceği göz önünde tutulmalıdır. Diüretikler genel olarak, hastaların sodyum ve potasyum düzeylerini ve hidrasyon durumunu azaltabilmektedir. Steroidlerin kullanımı, hastaların sodyum, potasyum ve glukoz düzeylerini değiştirebilmektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile potasyum düzeyi artarken, amfoterisin B ile potasyum ve magnezyum düzeyleri azalabilmektedir. Kalsiyum preparatları ise fosfor düzeylerini düşürebilmektedir (20).

Nütrisyonun uygun bir şekilde absorbe edilebilmesi ve kullanılabilmesi için yeterli gastrointestinal kan akımına ihtiyaç duyulmaktadır. Sepsis, hemoraji, hipovolemi, politravma ve kardiyojenik şok gibi durumlarda hastalar hemodinamik olarak stabil olmadığından, kan akımını kalp ve beyin gibi vital organlara rezerve edebilmek için norepinefrin, epinefrin, fenilefrin, dopamin ve dobutamin gibi vazodilatör ajanlara gerek duyulmaktadır. Bu gibi durumda da gastrointestinal kan akımı azalmaktadır. Enteral nütrisyon nedeni ile barsaklardaki artan oksijen ihtiyacı karşılanamazsa, barsaklarda iskemi ve nadiren, mortalite riski yüksek olan, ince barsak nekrozu ortaya çıkabilmektedir. Barsaklardaki iskemi ve ince barsaklardaki nekroz korkulan bir komplikasyon olduğundan, vazodilatör maddelere ihtiyaç duyulan hastalarda enteral nütrisyon uygulamasından kaçınılmaktadır (32).

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition önerisi- ne göre, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda, yüksek doz katekolamin alanlar stabil hale gelene kadar enteral nütrisyona ara verilmeli; düşük doz katekolamin alanlarda ise enteral nütrisyon uygulanmasında dikkatli olunmalıdır (32).

Sıvı preparatlar da beslenme tüpünden uygulandığında, içerdikleri sorbitol gibi yardımcı maddeleri nedeniyle yan etkilere yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların %50'sinde sıvı preparatların içeriklerine bağlı olarak diyare geliştiği, ancak klinisyenlerin çoğunun gelişen bu diyarenin enteral nütrisyon ürününden kaynaklandığını düşünmesi sebebiyle enteral ürün değişikliğini tercih ettiğini göstermiştir (22).

Beslenme Tüpünden İlaç Uygulaması

İlaç uygulamaları esnasında ilacın toz haline getirilmesi, üzerine bir sıvı/su eklenmesi veya başka ilaç/ürün/çözücü ile karıştırılması nedeniyle ilaç formülasyonunun değişmesi sonucu, ilacın stabilitesi etkilenebilmektedir (18, 22). Bir ilaç formülasyonu; aktif ilacın yanında, dolgu maddesi, bağlayıcı, tampon ve koruyucu maddeleri de içermektedir. Dolayısıyla terapötik etkinliği olmayan yardımcı maddelerin ve bunların özelliklerinin de beslenme tüpünden ilaç uygulamasında göz önünde bulundurulması gerekmektedir (17).

Beslenme tüpünden uygulanmak üzere tabletler ezilerek toz haline getirildiğinde, dikkat edilmesi gereken husus, partikül

boyutunun ne kadar küçük olursa, tüpün tıkanma riskini o kadar azaltacaktır. Ayrıca, ilaç uygulaması sonrası tüpün su ile yıkanması da, tüpün tıkanma riskini azaltmaktadır (18, 22).

Tablet veya kapsüllerin çoğu hızlı salım yapan konvansiyonel ürünlerdir. Bu ürünler oral uygulamayı takiben, mideye ulaştıktan sonra dakikalar içinde ilaç içeriğini salacak şekilde tasarlanmıştır. Ancak, değiştirilmiş salım yapan ve farklı formülasyona sahip çok sayıda ilaç da bulunmaktadır. Değiştirilmiş salım yapan ilaçlar beslenme tüpünden uygulanmak için asla ezilmemelidir. Bu tür ilaçların ezilmesi sonucu, ilacın salım özelliği tamamen değişebileceği için etkinliği büyük ölçüde azalabilmekte veya 24 saatlik dozun bir anda salınımı sonucu ilaca bağlı toksisite/yan etki görülebilmektedir. Film kaplı, enterik kaplı ve değiştirilmiş salım yapan tabletler yerine, ilacın farklı bir dozaj şekli veya uygun dozaj formuna sahip aynı etkinlikteki başka bir ilaç tercih edilmelidir (33).

Tabletin çentikli olması ya da ilaç prospektüsünde bölünebilir özellikte olduğunun belirtilmiş olması, ilacın ezilip toz haline getirilerek beslenme tüpünden uygulamaya elverişli olduğu anlamına gelmemektedir. Film kaplı veya enterik kaplı tabletler tam olarak ezilerek toz haline getirilememektedir. Enterik kaplı tabletlerin ve kapsül içeriklerinin ezilmesi durumunda; formülasyonun özelliği bozulabilmekte, biyoyararlanımı değişebilmekte ve tüp tıkanabilmektedir (22).

Kapsül şeklindeki ilaçlar, genellikle kapsül açılarak ve kapsül içeriği su ile karıştırılarak beslenme tüpünden uygulanabilmesine rağmen, enterik kaplı veya granül içeren kapsüllerin içerikleri ezilmemelidir (22). Yumuşak jelatin kapsüller, iğne ile delinerek, sıvı şeklindeki içeriği, şırınga ile çekildikten sonra beslenme tüpünden uygulanabilmektedir. Ancak bu uygulama sonucu, kapsül içeriğinin tamamının şırıngaya çekilememesi riski söz konusu olduğundan, kapsülün ılık suyun içine atılarak çözünmesi sağlandıktan sonra, tüm karışımın tüpten uygulanabilmesi, alternatif bir seçenek oluşturmaktadır. Bu uygulamada, çözünmemiş kapsül parçası beslenme tüpüne uygulanmamalıdır; aksi halde tüpün tıkanmasına yol açabilmektedir.

Piyasada bulunan sıvı şeklindeki dozaj formları, her zaman için beslenme tüpünden doğrudan uygulamaya elverişli değildir. Her ikisi de sıvı şekilde olmasına rağmen, süspansiyonların vis-

kozitesi, solüsyonlarınkinden çok daha fazladır. Viskozitesi ve ozmolaritesi göz önünde tutularak, beslenme tüpünden uygulamadan önce, sıvı dozaj formundaki ilaçların steril su ile dilüe edilmesi gerekebilmektedir. Sıvı dozaj formundaki ilaçların dilüe edilmesi sonucu tüpten akışkanlığı iyileşmekte ve tüpün tıkanma riski azalmaktadır (34).

Sıvı dozaj formları da, aktif ilacın yanında bazı yardımcı maddeler içermektedir. İçerdikleri tatlandırıcılar ve stabilizanlar, ozmolariteyi artırmakta ve ishale neden olabilmektedir. Elektrolit içeren sıvı dozaj formlarının da ozmolaritesi yüksektir. Hiperozmolar ürünlerin beslenme tüpünden uygulanması sonucu ishal, mide krampları, şişkinlik ve kusma görülebilmektedir (22).

Beslenme tüpünden uygulamak için, iki veya daha fazla ilaç birlikte toz haline getirildiğinde, fiziksel ve kimyasal reaksiyon görülme riski söz konusudur (18). Tetrasiklin ve demir preparatlarının birlikte ezilerek toz haline getirilmesi sonucu oluşan tetrasiklin-demir şelatlarının çözünürlüğü çok düşük bulunmuştur (31). Ayrıca, bu şekilde karıştırılan ilaçların uygulandıktan sonraki salınım ve etkinliklerine ilişkin bilgiler bulunmadığı için, ilaçların birlikte toz haline getirilmesi ve karıştırılması önerilmektedir (18).

Sıvı şeklindeki ilaçların birlikte karıştırılması durumunda, ilaçların çözünürlüğünün ve stabilitesinin bozulmaması için, her ilacın çözücüsünün fizikokimyasal özelliği çok iyi değerlendirilmelidir. Ayrıca karışımın son halindeki stabilite ve geçimsizliğin öngörülmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, sıvı şeklindeki ilaçların birbiriyle karıştırılarak beslenme tüpünden uygulanması çok daha karmaşık bir duruma neden olmaktadır (18).

Antineoplastikler, hormonlar ve prostaglandin analogları gibi iritan, teratojenik, karsinojenik veya sitotoksik özellikteki ilaçların, ezilerek toz haline getirilmesi önerilmemektedir. Hazırlama esnasında doğrudan temas veya solunum yolu ile bu tür ilaçlara (dutasterid, mikofenolat gibi) maruz kalınması, ilacı hazırlayan personel için zararlı etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca antibiyotik alerjisi olanlar, enteral tüpten uygulamak için antibiyotikleri hazırlarken, ilaca temas veya inhalasyon yoluyla maruz kalmaları nedeniyle zarar görebilmektedir. İritan özellikteki ilaçların (izotretinoin, temozolamid, valproik asit gibi) ezilmesi sonucu oluşan partiküller, beslenme tüpünden uygu-

Tablo 2. Beslenme tüpünden ilaç uygulamasına yönelik ASPEN önerileri ve kanıt düzeyleri

• İlaç, enteral torba içine doğrudan eklenmemelidir. (B)
• Fiziksel ve kimyasal geçimsizlik, tüpün tıkanması ve ilaçların terapötik cevabının değişebilmesi riski nedeniyle, beslenme tüpünden uygulamak için ilaçlar birbiriyle karıştırılmamalıdır. (B)
• Her ilaç uygun şekilde, ayrı ayrı uygulanmalıdır. Mevcutsa ve uygunsa, sıvı dozaj formları kullanılmalıdır. Sadece hızlı salım yapan katı dozaj formları değiştirilebilir. Sadece, normal salım özelliğinde olan basitçe hazırlanmış tabletler ince toz haline gelinceye kadar ezilerek ve su ile karıştırılarak uygulanabilir. Jelatin kapsüller açılarak ve içerikleri steril su ile karıştırılarak uygulanabilir. (B)
• İlacı uygulamadan önce, beslenme durdurulmalı ve tüp en az 15 ml su ile yıkanmalıdır. Katı ve sıvı ilaçlar uygun şekilde dilüe edilmeli ve temiz bir oral şırınga (≥30 mL boyutunda) ile uygulanmalıdır. Hastanın sıvı durumu da göz önünde tutularak, tüp en az 15 mL su ile tekrar yıkanmalıdır. Uygulanacak diğer ilaçlar için de aynı işlemler tekrarlanmalıdır. Son olarak, tüp en az 15 ml su ile yıkanmalıdır. Pediatrik dozlarda veya sıvı kısıtlaması durumunda dilüe etmek ve yıkamak için kullanılan sıvı miktarı azaltılmalıdır. (A)
• Beslenme durumunu bozmamak için, en kısa zamanda nutrisyon desteğine tekrar başlanmalıdır. Sadece, ilaç biyoyararlanımının değişebileceği durumlarda beslenmeye 30 dakika veya gerektiği kadar ara verilmelidir. (A)
• Beslenme tüpünden ilaç uygulaması için, sadece üzerinde "sadece oral kullanım içindir" yazan oral/enteral şırıngalar kullanılmalıdır. (B)
• Enteral nutrisyon ile birlikte ilaç kullanımı durumunda, erişkin ve çocuk bölümünden sorumlu eczacıya danışılmalıdır. (C)

landığında peptik ülserle neden olabileceği için, bu tür ilaçların ezilmesi önerilmemektedir (22).

ASPEN tarafından beslenme tüpünden ilaç uygulamasına yönelik öneriler ve kanıt düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

SONUÇ

Tedavi sürecinde nutrisyonel destek ve eş zamanlı ilaç uygulamaları yaygın gözlenen klinik pratiklerdendir. Enteral nutrisyon uygulanan bir hastaya, aynı tüpten ilaç da uygulandığında, hem enteral nutrisyon ürünü hem de ilaç açısından geçimsizlik ve stabilite sorunları görülebilmektedir. Bunun sonucunda, tüpün tıkanabileceği, ilacın ya da enteral ürünün biyoyararlanımının değişebileceği ve gastrointestinal sistem fonksiyonunun da değişebileceği göz önünde tutulmalıdır. Enteral beslenme tüpünden ilaç uygulaması esnasında da ilaçların farmasötik dozaj şekillerinin göz önünde tutulmaması, ilaçların etkinliğinin değişmesine ve tedaviden istenen sonuçların alınamamasına neden olabilmektedir.

Parenteral nutrisyon karışımı, 40 farklı içeriğe (makro ve mikro besin öğeleri) sahip olduğundan, ilaçlar ile birlikte uygulanması nedeniyle görülen etkileşim veya fiziksel/kimyasal geçimsizlik sonucu karışımın stabilitesi bozulabilmektedir. Parenteral nutrisyon karışımları ile çoğu ilacın geçimsizliği ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Parenteral solüsyonlar, içerik ve karıştırma yöntemi açısından farklılık gösterebildiği için, yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilirken, çalışmada kullanılan karışımın içeriğinin farklılığı da göz önünde tutulmalıdır.

Etkileşim riski, polifarmasi (çoklu ilaç kullanımı) nedeniyle arttığından, öncelikle acilen gerekliliği olmayan ilaçlara (hormon replasman tedavisi gibi) ara verilmelidir. Daha sonra, hastanın klinik durumu ve ihtiyaçları doğrultusunda, ilaçların alternatif uygulama yolları değerlendirilmelidir. Farklı dozaj formları olmayan ilaçlar için, aynı etkinliğe sahip alternatif bir ilacın kullanımı göz önünde tutulmalıdır. İlaçların parenteral veya enteral nutrisyon torbalarının içine eklenmesinden kaçınılmalıdır.

Nutrisyon destek ünitelerindeki sağlık ekibinde bulunması gereken eczacılar, ilaçların stabilitesi, geçimsizliği, formülasyonların uygunluğu, dozların ayarlanması, dozaj formlarının uygunluğu, etkileşimlerin değerlendirilmesi, tüpten uygulamaya elverişliliği gibi konularda ekibe destek olmalıdır. İlacın fizikokimyasal özelliği ile ilgili ve literatürde yer alan stabilite ve geçimsizlik bilgisini değerlendirerek, gerekli bilgileri sunmaları için eczacılara danışılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlandığından bilimsel değerlendirmesi Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - K.D.; Tasarım - K.D., A.B.E.; Denetleme - K.D.; Kaynaklar - K.D.; Malzemeler - K.D.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - K.D., A.B.E.; Analiz ve/veya yorum - K.D., A.B.E.; Literatür taraması - K.D.; Yazıyı yazan - K.D., A.B.E.; Eleştirel inceleme - A.B.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Author Contributions: Concept - K.D.; Design - K.D., A.B.E.; Supervision - K.D.; Funding - K.D.; Materials - K.D.; Data Collection and/or Processing - K.D., A.B.E.; Analysis and/or Interpretation - K.D., A.B.E.; Literature Review - K.D.; Writer - K.D., A.B.E.; Critical Review - A.B.E.

KAYNAKLAR

1. Chan LN. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 327-332. [\[CrossRef\]](#)
2. Teitelbaum D, Guenter P, Howell WH, Kochevar ME, Roth J, Seidner DL. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. guidelines and standards. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 281-285. [\[CrossRef\]](#)
3. Hadaway LC. Administering parenteral nutrition with other I.V. drugs. *Nursing* 2005; 35: 26. [\[CrossRef\]](#)
4. Sacks GS. Drug-nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *Practical Gastroenterology* 2004; 19: 39-48.
5. Mattox TW, Reiter PD. Parenteral nutrition. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* 6th ed. New York: Appleton & Lange; 2005.p.2591-2613.
6. Mühlebach S. İlaçlar ve beslenme ürünlerinin karışımları. In: Sobotka L, editor. *Klinik Nutrisyon Temel Kavramlar Kitabı*. İkinci baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2004.p.263-269.
7. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z. Practical handling of AIO admixtures - guidelines on parenteral nutrition. *German Medical Science* 2009; 7: 1-8.
8. Mirtallo JM. Drug-nutrient interactions in patients receiving parenteral nutrition. In: Boullata JL, Armenti VT, editors. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions*. 2nd ed. New York: Humana Press; 2010.p.411-424.
9. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2379-2382. [\[CrossRef\]](#)
10. Puzovic M, Hardy G. Stability and compatibility of histamine H2-receptor antagonists in parenteral nutrition mixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 311-317. [\[CrossRef\]](#)
11. Bone BM, Maksym CJ, Kirking DM, Georgal BA, Jarvis CL, Dunn-Kucharski VA, et al. Intravenous histamine H2-receptor antagonists and parenteral nutrition: patterns of use. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 1082-1086.
12. Cohen MR. Safe practices for compounding of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36: 14-19. [\[CrossRef\]](#)
13. Shearer MJ. Vitamin K in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 137: 105-118. [\[CrossRef\]](#)
14. Earl-Salotti GL, Charland SL. The effect of parenteral nutrition on hepatic cytochrome P-450. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 458-465. [\[CrossRef\]](#)
15. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Baker MB, Walter WV, Mirtallo JM. Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 67-74. [\[CrossRef\]](#)
16. Schuetz DH, King JC. Compatibility and stability of electrolytes, vitamins and antibiotics in combination with 8% amino acids solution. *Am J Hosp Pharm* 1978; 35: 33-44.
17. Boullata JL. Drug administration through an enteral feeding tube. *Am J Nurs* 2009; 109: 34-42. [\[CrossRef\]](#)
18. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 122-167. [\[CrossRef\]](#)
19. Belknap DC, Seifert CF, Petermann M. Administration of medications through enteral feeding catheters. *Am J Crit Care* 1997; 6: 382-392.
20. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins LA, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions, and complications. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 618-624. [\[CrossRef\]](#)

21. Schier JG, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1420-1423. [\[CrossRef\]](#)
22. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hospital Pharmacy* 2004; 39: 225-237.
23. Thomson FC, Naysmith MR, Lindsay A. Managing drug therapy in patients receiving enteral and parenteral nutrition. *Hospital Pharmacy* 2000; 7: 155-164.
24. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2347-2357. [\[CrossRef\]](#)
25. Kumpf VJ, Chessman KH. Enteral nutrition. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.p.2615-2634.
26. Holtz L, Milton J, Sturek JK. Compatibility of medications with enteral feedings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11: 183-186. [\[CrossRef\]](#)
27. Cutie AJ, Altman E, Lenkel L. Compatibility of enteral products with commonly employed drug additives. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983; 7: 186-191. [\[CrossRef\]](#)
28. Strom JG Jr, Miller SW. Stability of drugs with enteral nutrient formulas. *DICP* 1990; 24: 130-134.
29. White R. Defining interactions. In: White R, Bradnam V, editors. *Handbook of drug administration via enteral feeding tubes*. London: British Pharmaceutical Nutrition Group and Pharmaceutical Press; 2007.p.52-7.
30. Wohlt PD, Zheng L, Gunderson S, Balzar SA, Johnson BD, Fish JT. Recommendations for the use of medications with continuous enteral nutrition. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1458-1467. [\[CrossRef\]](#)
31. Decloedt E, Maartens G. Pitfalls of administering drugs via nasogastric tubes. *S Afr Med J* 2009; 99: 148-149.
32. Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 335-339. [\[CrossRef\]](#)
33. Seifert CF, Johnston BA. A nationwide survey of long-term care facilities to determine the characteristics of medication administration through enteral feeding catheters. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 354-362. [\[CrossRef\]](#)
34. Madigan SM, Courtney DE, Macauley D. The solution was the problem. *Clin Nutr* 2002; 21: 531-532. [\[CrossRef\]](#)