



Kutay Demirkan,
Aygin Bayraktar Ekincioglu

Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanmasında İlaç Dozaj Şekillerinin Önemi

The Importance of Pharmaceutical Dosage Forms in Administration via Enteral Feeding Tubes

Geliş Tarihi/Received : 07.01.2016

Kabul Tarihi/Accepted : 01.02.2016

Türk Yagun Bakım Derneđi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 2146-6416

Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Kutay Demirkan (✉),
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: kutay@hacettepe.edu.tr

Tel.: +90 312 305 10 88

ÖZ Ağızdan beslenmeyen hastaların kalori gereksinimleri, enteral veya parenteral beslenme ile desteklenmektedir. Gastrointestinal fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda öncelikle enteral beslenme tercih edilmektedir. Enteral beslenme, hastanın yutma eylemini gerçekleştiremediđi durumlarda ilaç uygulanması amacıyla da kullanılmaktadır. Fakat beslenme tüpünden ilaç uygulanması karmaşık bir yoldur. Beslenme tüpünde tıkanmayı ve ilaç etkisinde azalmayı önlemek, ilaç toksisite riskini en aza indirebilmek için, ilaç uygulanması sırasında uygun tekniklerin kullanılması gerekmektedir. Ağızdan ilaç alamayan hastalarda, alternatif uygulama yolları olarak ilacın intravenöz, intramusküler, subkütan, inhale, transdermal, rektal yollar ve dil altı tabletler gibi farklı dozaj şekilleri mevcut olduğunda uygulamada öncelikle tercih edilmektedir. Alternatif uygulama yollarının elverişli olmadığı durumlarda, enteral beslenme tüpü ile ilaç uygularken Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneđi önerileri, beslenme tüpünün boyutunun etkisi, beslenme tüpünün konumunun etkisi, farmasötik dozaj şeklinin özellikleri ve uygulama yöntemleri göz önüne alınmalıdır. Nütrisyon desteđi alan hastalarda ilaç etkileşimi olasılığı ortaya çıkmaktadır. Etkileşimleri önleyebilmek için ilacın mekanizması ve özellikleri konusunda daha detaylı eğitim alan bir eczacının ekipte olması ve mesleki bilgilerinden faydalanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Enteral beslenme, dozaj şekilleri, enteral ilaç uygulama

SUMMARY A caloric requirement of the patients who do not have an access for feeding through an oral route is supported by enteral or parenteral nutrition. In the patients who have suitable gastrointestinal function, enteral feeding is preferred initially. Enteral feeding is also used for administration of medications in patients who cannot swallow. However, an administration of drugs via a feeding tube is complicated; appropriate techniques should be used in order to prevent obstruction of feeding tube and thereby avoid reduction of the drug effect and to minimize the risk of toxicity of given pharmaceuticals. In the patients who are not able to take medication orally, alternative routes such as intravenous, intramuscular, subcutaneous, inhaled, transdermal, rectal, and sublingual administrations are available and should be preferred at the first place. According to the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, an effect of a size and the position of the feeding tube, characteristics of pharmaceutical dosage form and methods of administration should be considered when applying medication via enteral tube. The risk of the drug interactions arises in patients who have nutritional support. In order to prevent drug interactions, a pharmacist, who has an extensive education and knowledge on drugs, its characteristics and mechanism of action is required for multidisciplinary team in clinical practice.

Keywords: Enteral nutrition, dosage forms, enteral drug administration

Giriş

Malnütrisyon, yetersiz beslenme ve inflamatuvar aktivitenin kombinasyonu olup, vücut bileşiminde değişiklik ve fonksiyonlarında kayıp oluşturan beslenme bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır (1). Hastanede yatan hastalarda malnütrisyonu önlemek ve günlük kalori gereksinimlerini karşılamak amacıyla çeşitli yollarla beslenme desteği sağlanmaktadır. Beslenme desteğinin ağızdan veya gastrointestinal sistem yoluyla uygulanması enteral beslenme olarak adlandırılmaktadır (2).

Enteral beslenme ürünleri mide, duodenum veya jejunum içine uygulanabilmektedir. Enteral beslenme tüpleri yatak başında manuel yerleştirme, geleneksel cerrahi teknikler, laparoskopi, endoskopi veya floroskopi ile ağızdan, burundan veya perkütan olarak yerleştirilmektedir (3). Beslenme yolunun seçimi altta yatan patolojik durum, tüple beslenme süresi, hastanın enteral uygulamayı en iyi tolere ettiği fizyolojik bölge ve hastanın tercihi gibi hasta gereksinimleri göz önünde tutularak yapılmaktadır. Ağızdan beslenmenin kontrendike olduğu hastalarda öncelikle gastrik uygulama tercih edilmektedir. Tümör, geçirilen cerrahi operasyon, tekrarlayan aspirasyon pnömonileri gibi durumlarda gastrointestinal sistemin üst kısımları beslenme için uygun değilse daha aşağı kısımları enteral beslenme için kullanılabilir (4). Beslenme amacıyla en sık kullanılan nazogastrik ve nazoenterik tüplerdir. Enteral beslenme tüpleri 4-6 hafta gibi kısa zaman için uygundur. Beslenme süresinin bu süreçten uzun olacağı düşünülüyorsa, perkütan endoskopik gastrostomi veya perkütan endoskopik jejunostomi açılması tercih edilebilmektedir (5).

Yapılan bir araştırmada enteral beslenme tüpü ile ilaç uygularken hemşirelerin sadece %47'sinin mevcut olan sıvı dozaj formlarını kullandığı ve sıvı dozaj formları uygulanırken sadece %60'ının ilacı dilüe ettiği gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ise hemşirelerin %25'inin enterik kaplı ve %15'inin sürekli salım yapan tabletleri kırdığı belirtilmiştir (6). İlaçların bu şekilde hatalı olarak enteral beslenme tüpünden kullanımı sonucu; tüpte tıkanma, azalmış ilaç etkinliği veya artan toksisite gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (7). Bu hata dozaj formunun uygun seçimi ve uygulanması ile önlenmektedir (3,8).

Enteral Beslenme Tüpünden İlaç Uygulanması

Enteral tüp ile beslenen hastalara ilaç uygularken, öncelikle terapötik hedeflere odaklanılmalı ve hastanın güncel ilaç kullanımı incelenmelidir (9). Acil olarak kullanılması gerekmeyen ilaçlar (hormon replasman tedavisi, lipid düşürücü ajanlar) geçici olarak askıya alınabilmektedir (3,8,10).

Enteral beslenme tüpü ile uygulanan ilaçlar, sıvı veya ezilmiş katı dozaj şeklinde olabilir. Bu ilaçlar enteral beslenme tüpü için uygun olmadığında alternatif uygulama yolları düşünülmelidir. Her uygulama yolu, hastanın ihtiyaçlarına ve klinik durumuna göre değerlendirilmektedir. Uygun dozaj formülasyonları olmayan ürünler, alternatif yollar (intravenöz, intramusküler, subkütan, inhale, transdermal ve rektal gibi) ile uygulanabilmekte; alternatif uygulama yolları mevcut olmadığında ise, benzer farmakolojik etkileri olan başka bir ilaç uygulanabilmektedir. Örneğin, ağrı için morfin tablet yerine transdermal fentanil kullanılabilir. Farklı bir dozaj şekli seçildiğinde eşdeğer etki için doz değişikliği ve dozlama sıklığının doğru şekilde ayarlanması gerekmektedir (3,8,10).

İlaç kullanımının gerekli olduğu ve alternatif yolların uygun bir seçenek olmadığı durumlarda, ilaçlar enteral beslenme tüpleri ile verilebilmektedir (8). Çözünür, dağılılabilir tabletler ve sıvı dozaj şekilleri enteral beslenme tüpü ile ilaç uygulamada en uygun dozaj şekilleridir (11). Sıvı dozaj şekillerinin kullanımı, mümkün olan her durumda tercih edilmektedir (3). Formülasyonlar arası geçiş yapılırken, ilacın biyoeşdeğer dozu ve dozlama sıklığı açısından ayarlama yapılması gerekli olabilmektedir (3,8,9). Uzatılmış salım yapan ilaçtan, hızlı salım yapan ve daha sık dozlama gerektiren sıvı preparata geçiş olduğunda bu durum özellikle önemli olmaktadır (8).

Sıvı dozaj şekillerinin çoğu çocukların kullanımına göre tasarlanmaktadır; bir yetişkin için uygulanırken doğru dozlama elde etmek için daha büyük bir hacim gerekli olabilmektedir (6,8).

Beslenme tüpü ile ilaç uygulamadan önce American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) önerilerine göre, hastanın fonksiyonel barsak bölgesinin uzunluğu, iç çap ve tüpün uzunluğu, tüpün kompozisyonu, rutin yıkama rejimi, ilaç emilim bölgesine göre beslenme tüpünün distal uç konumu, distal açıklık ve büyüklüğü, doğru ilaç dozu ve güvenli lümen içi basınçları için oral şırınga boyutu gibi faktörlerin yanı sıra beslenme formülünün ilaç emilimi üzerindeki etkisi, komplikasyonların ortaya çıkma olasılığını en aza indirmek için düşünülmelidir (6).

Beslenme tüpü ile ilaç uygulamada ASPEN önerileri (12);

- Bir enteral beslenme ürünü içerisine doğrudan ilaç eklenmemelidir.
- Her ilaç uygun şekilde ayrı ayrı uygulanmalıdır.
- Uygun olduğu takdirde sıvı dozaj formları kullanılmalıdır.
- Sadece hemen salım yapan katı dozaj formları uygulanmalıdır.
- Tabletler basitçe sıkıştırılarak öğütülür ve elde edilen toz steril su ile karıştırılır.
- Sert jelatin kapsüller açılır ve toz steril su ile karıştırılır.
- Fiziksel ve kimyasal geçimsizlikler, tüp tıkanıklığı ve değişmiş ilaç yanıtları gibi riskler göz önüne alındığında,

enteral beslenme tüpünden uygulanacak ilaçları birlikte karıştırmaktan kaçınılmalıdır.

- İlaç uygulamadan önce, beslenme durdurulmalı ve en az 15 ml steril su ile tüp yıkanmalıdır.
 - Uygun bir şekilde katı veya sıvı ilacı seyreltmek için, 30 ml veya daha büyük olan temiz oral şırınga kullanılarak uygulanmalıdır.
 - Hastanın sıvı alım durumu dikkate alınarak, en az 15 ml steril su ile tüp tekrar yıkanmalıdır.
 - Bir sonraki ilaç uygulamasından önce bir önceki üç adım tekrarlanmalıdır.
 - Tüm ilaçlar uygulandıktan sonra, en az 15 ml steril su ile tüp son bir kez daha yıkanmalıdır.
 - Hastanın beslenme durumu uygun zamanda yeniden başlatılmalıdır.
 - İlacın biyoyararlanımının değişmesini önlemek için, uygun olduğunda beslenme 30 dakika veya 30 dakikadan daha fazla olacak şekilde geciktirilebilir.
 - Gerektiğinde eczacıya danışılmalıdır.
- Bununla birlikte, enteral beslenme tüpü ile ilaç uygulanmadan önce; beslenme tüpünün boyutu, konumu ve uygun dozaj formunun seçimi ve uygulama yöntemleri gibi faktörler de düşünülmelidir (3,8).

Beslenme Tüpünden Uygulanabilen Dozaj Şekilleri

Sıvı Dozaj Şekilleri

Enteral beslenme tüpü ile beslenen hastalarda mevcut olduğunda sıvı dozaj şekilleri tercih edilen formülasyonlardır (6). Çünkü ilacın emilimi için katı formdan sıvı forma dönüşüm süresi kısaltmakta, daha kolay emilmekte ve tüp tıkanıklığına daha az neden olmaktadır (2,8). Oral olarak uygulanan sıvı dozaj şekilleri, çözeltiler ve süspansiyonlar olarak sınıflandırılabilir (13).

Çözeltiler iki ya da daha fazla bileşen içeren berrak ve tek fazlı homojen sistemlerdir. Tek faz olarak görünmelerine rağmen aslında iki fazdan oluşmaktadırlar. Sistem içerisine az miktarda bulunan molekül veya iyon düzeyinde madde, bu maddeyi çözen daha fazla miktarda bulunan sıvı faz içerisinde dağıtılmaktadır (11,13,14).

Enteral beslenme tüpü ile çözeltileri uygulama avantajları: Çözeltilerin en önemli avantajı, homojen bir sistem olduğu için, ilaç sistem boyunca eşit bir şekilde dağılmaktadır bu yüzden doz dağılımları homojen olduğu için her kullanımda eşit doz alınabilmektedir. Kullanıma hazır halde bulunduğu için, kullanım ve uygulama kolaylığı sağlamaktadır (13,14).

Enteral beslenme tüpü ile çözeltileri uygulama dezavantajları: Uygulanacak çözeltinin yardımcı maddelerinin

enteral beslenme tüpü yoluyla uygulama için uygun olup olmadığının önceden belirlenmesi gerekmektedir (örneğin; sorbitol ishale neden olabilmektedir). Çoğu dozaj formlarına göre daha pahalı olabilmektedir. Ayrıca stabilite sorunu nedeniyle çözeltilerin raf ömrünün daha kısa olduğu da unutulmamalıdır (11,14).

Süspansiyonlar, katı ilaç etkin maddesinin, çözünmediği bir sıvı ortam içerisinde homojen olarak dağıtılması ile hazırlanan dozaj şekilleridir (15,16). Partikül büyüklüğü aralığı genellikle 0,5 ile 100 nm arasında değişmektedir. Süspansiyonlar yağlı veya sulu bir ortamda katı maddelerin dağıldığı sıvı preparatlar şeklinde veya kullanacağı zaman sıvı ortamla karıştırılmak üzere hazırlanan toz karışımları şeklinde bulunmaktadır. İlaç çözünmediğinde veya kötü tadı nedeniyle mikrogranüle kaplama içinde formüle edilmek üzere geliştirilmektedir (11,14). Granüle olmayan süspansiyonlar, enteral beslenme tüpü üzerinden uygulanabilmekte ancak viskozite ve ozmotik basınç nedeniyle daha fazla seyreltme gerektirebilmektedir. Granüle süspansiyonlar için formülasyonun enteral beslenme tüpü ile uygulanmasında uygunluğunu değerlendirirken, granül boyutu ve formülasyonun viskozitesi dikkate alınmalıdır. Bazı süspansiyonlar, enterik kaplı granülleri veya modifiye salınımlı granülleri içermektedir. Absorpsiyon özelliklerini değiştirmekten kaçınmak için bu tür formülasyonlarda dikkatli olunması gerekmektedir (14).

Enteral beslenme tüpü ile süspansiyonları uygulama avantajları: Kullanım öncesinde preparat uygun şekilde çalkalandığı takdirde doğru dozlama sağlamaktadır. Kullanıma hazır halde bulunduğundan kullanma ve uygulama kolaylığı açısından avantajı ön plana çıkmakta ve etkin madde çözünmemiş durumda olduğundan daha dayanıklı halde bulunmaktadır. Pentobarbital gibi bazı etken maddelerin süspansiyon şeklinin biyoyararlanımı kapsül, tablet gibi diğer katı dozaj şekillerinin biyoyararlanımından daha fazladır (14,16).

Enteral beslenme tüpü ile süspansiyonları uygulama dezavantajları: Süspansiyon içinde granüller çok büyük olabilmekte ya da viskozitesinin yüksek olması nedeniyle yavaş akışkanlık gösterebilmektedir. Neredeyse tüm süspansiyon sistemleri, beklerken zaman içerisinde fazlarına ayrılmaktadır. İdeal olarak süspansiyonun saklama ve kullanım süresince hiç çökmemesi istenmektedir; ancak dispers sistemlerde çökmenin tamamen engellenebilmesi olanaksızdır. Bu nedenle, bir süspansiyon için, gerekli olan süre boyunca yeteri kadar homojen kalabilmesi, preparatın çalkalanmasından sonra gerekli olan dozun sağlanabilmesi ve homojen bir şekilde alınıp uygulanabilmesi önem taşıdığından, meydana gelen çökme veya yetersiz çalkalama,

doz doğruluğunu etkileyebilmektedir. Çoğu dozaj formlarına göre pahalı olabilmektedir. Sulandırılmış süspansiyonların kimyasal stabilitesi katı dozaj şekillerine kıyasla daha düşük olduğundan, daha kısa raf ömrüne sahiptir (11,15).

Sıvı Dozaj Şekillerinin Enteral Beslenme Tüpü ile Uygulanmasında Olası Komplikasyonlar

Diyare: Enteral beslenmenin komplikasyonları arasında diyare yer almaktadır, ancak enteral yol ile beslenen hastalarda gelişen diyarenin nedeni her zaman enteral beslenme ürünü olmamaktadır. Sıvı dozaj şekilleri enteral beslenme tüpünden uygulama için ilk tercih olmasına rağmen, diyare gibi potansiyel olumsuz etkilere neden olabilmektedir (3). Bu nedenle hastada gastrointestinal rahatsızlık oluşturduğu durumlarda sıvı dozaj şekilleri iyi bir seçenek olmamaktadır (8). Sıvı dozaj şekilleri içinde yer alan ve aktif olmayan maddeler ya da katkı maddeleri, enteral yoldan verildiğinde yan etkilere neden olabilmektedir. Uygulamada dozaj formu içeriği ile ilgili diyare, hastaların yaklaşık %50'sinde ortaya çıkabilmektedir. Piyasadaki birçok preparatın osmolaritesi 1000 mOsm/kg üzerindedir. Gastrointestinal salgıların osmolaritesi ise 100 ile 400 mOsm/kg arasında değişmektedir (3). Osmolarite ve sorbitol içeriği açısından sıvı formülasyonların içeriğinin izlenmesi gerekmektedir (3,8). Sorbitol inert bir madde olduğu için üretici firmalar bazı ilaçlar için ürün etiketinde sorbitolün tam miktarını ve osmolarite verilerini listelememektedir. Bununla birlikte belirli bir ürün için sorbitol içeriği, üretici firmalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Solüsyonu tatlandırmak, ilacı taşımak ve ilaç stabilitesini arttırmak için, pek çok sıvı ürüne ilave edilen ve kötü emilen bir polialkol şeker olan sorbitol kullanılmaktadır. Sorbitol sık olarak gaz şikayetlerine, günlük toplam 10 g dozlarda şişkinliğe, 20 g dozda ise kramp ve ishale neden olmaktadır. Birçok preparat sorbitolü sadece küçük miktarlarda içerse de; günlük doz birikerek etkileri kümülatif olarak gözlenmektedir. Sorbitol içeren birden fazla ilaç alan hastaların, yan etkilere maruz kalma olasılığı daha yüksektir. Sorbitol veya hiperosmolar ilaç kaynaklı ani başlangıçlı ishal durumunda ilaç veya ilacın uygulama yollarında değişik önerilebilmektedir (3,8). Gerekli seyreltici hacmi, sıvı dozaj formunun viskozitesi ve osmolaritesi, beslenme tüpünün uzunluğu, iç çapı ve distal ucunun yeri ile belirlenmektedir (6). Son derece hipertonic veya ince barsağın içine doğrudan uygulanan ilaçların seyreltilmesi için daha fazla su gerekli olabilmektedir (8). Çünkü ince barsak, mideye oranla sıvı formda ilaçları daha az tolere etmektedir (2). Kalp yetmezliği veya böbrek hastalıkları gibi sıvı alımı kısıtlı olan hastalar için mümkün olan en küçük seyreltici miktarı kullanılmaktadır (6). Bu ilaçlar, mümkünse, seyreltilmediklerinde doğrudan jejunostomi tüpü ile uygulanmamalıdır. Seyreltme ile elde

edilen karışımın osmolaritesi, aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanabilir;

$$\text{Seyreltilmiş Karışımın Osmolaritesi} = \frac{\text{İlacın Osmolaritesi} \times \text{İlacın Hacmi}}{\text{Karışımın Toplam Hacmi}}$$

Enteral Beslenme Tüpünün Tıkanması: Elikşirler (ilaç etkin maddesinin su, alkol, şeker ve tatlandırıcılarla hazırlanmış solüsyonu) ve süspansiyonlar genellikle şuruplardan daha fazla tercih edilmektedir; çünkü şuruplar enteral beslenme tüpü ile uygulandıklarında topaklanma olasılığı artmaktadır. Asidik pH (≤ 4) sahip olan şuruplar en sorunlu olanlarıdır, çünkü topaklanma veya kıvamın koyulaşması ile beslenme tüpünde tıkanıklığa neden olmakta ve enteral beslenme formülasyonları ile fiziksel uyumsuzluklar oluşturmaktadır. Demir sülfat eliksiri, bir şurup değildir, fakat çok asidik olduğu için şuruplar gibi tıkanıklığa neden olabilmektedir. Şurupların su ile seyreltilmesi, bazen enteral beslenme ve şuruplar arasındaki fiziksel uyumsuzlukları engelleyememektedir. Böyle durumlarda alternatif bir sıvı ürün tercih edilmektedir. Mümkün olmayan durumlarda ise enteral beslenme durdurulmalı ve tüp önce en az 30 ml su ile temizlenmeli, ardından ilaç ve enteral beslenmeyi birbirinden ayırmak için şurup uygulanmalıdır; tüple beslenmeye daha sonra devam edebilmektedir. Fakat tüm şurupların enteral ürünlerle fiziksel olarak uyumsuz olduğu düşünülmemektedir (8).

Antibiyotik olarak sık kullanılan süspansiyonlar, çözeltiden çok daha yüksek bir viskoziteye sahip olma eğilimindedir. Bazı süspansiyonlar sürekli salım granülleri içerebilmektedir (6). Lansoprazol, granüler haldedir ve su ile karıştırılarak süspansiyon haline gelmektedir. Bu süspansiyonda granüller ve mineral yağ bulunduğundan çok viskozdur (8). Yüksek derecede viskoz ya da granül içeren süspansiyonlar, tüpten akmaya karşı direnç gösterme eğilimindedir; bunu önlemek için seyreltme yardımcı olsa da tüp dar ise bu bile yeterli olamamaktadır (6). Ayrıca granüler tip ilaçlar, suyu hızlı absorbe edip jelatinize hal alarak tüpü tıkayabildikleri için, bu ilaçların 80 ml su ile seyreltilip beş dakika içinde tüpten uygulanması gerekmektedir (2). Sükralfat içeren süspansiyonlar, çözünmez bir kitle veya benzoar oluşumuna neden olabildiklerinden beslenme tüpünden uygulanmaya elverişli değildir. Tüp tıkanıklığına neden olabileceğinden siprofloksasin süspansiyonu da enteral beslenme tüpü ile verilmemektedir. Bunun yerine, hemen salımlı siprofloksasin tabletler, enteral beslenme tüpü uygulama için ezilmiş ve su ile karıştırılmış halde uygulanabilmektedir (8).

Katı Dozaj Şekilleri

Sıvı dozaj şekilleri uygun veya mevcut olmadığında, belirli katı dozaj formları beslenme tüplerinden uygulama için kullanılabilir (8). Katı dozaj şekilleri kapsüller ve tabletler olarak ikiye ayrılmaktadır (11).

Kapsüller, etkin maddenin çeşitli şekil ve kapasitede çözünabilen bir kap veya kabuk içine doldurulmasıyla hazırlanan, tek dozluk katı ilaç şekilleridir. Kapsül hazırlamanın temel amacı, etkin maddenin tadını ve kokusunu maskelemektir. Bir veya birden fazla etkin madde kapsül içinde formüle edilebilmektedir. Kapsüller sert ve yumuşak kapsüller olarak sınıflandırılmaktadır (11,17).

Enteral beslenme tüpü ile uygulanmadan önce, toz ilaç içeren sert jelatin kapsüller açılabilir ve bulamaç oluşturmak için 10-15 ml su ile seyreltilmektedir (8). Bazı kapsüller toz yerine granül içermektedir (11). Mikrokapsüllenmiş ilaçlar, içindeki pellet ve granülle doldurulan sürekli salım kapsülleri, uzatılmış salım profili sağlamak üzere veya gastrik irritasyonu azaltmak için tasarlandığından ezilmemesi gerekmektedir (9,10). Enterik kaplı mikroküreler halinde pankreas enzimleri içeren uzatılmış salımlı kapsülün beslenme tüpünden uygulanmasında, içeriğinin elma suyu ile karıştırılması önerilmektedir. Kapsül içeriğinin beslenme tüpünden uygulanması ile tüpün tıkanma riski olduğundan, büyük çaplı beslenme tüpleri (≥ 14 F) tercih edilmektedir (8). Pelletlerin boyutu büyük olduğundan, küçük çaplı tüplerden uygulamaya elverişli değildir (9).

Enteral beslenme tüpü ile sert jelatin kapsüllerin uygulanma avantajları: Diğer dozaj şekillerine göre daha uygun ve ucuz olarak bulunabilmektedir. Ayrıca formülasyon hazırlanması açısından da, üretimi düşük maliyetli dozaj formlarıdır. Çok düşük miktarlardaki etkin maddelerin uygun seyreltici maddeler kullanılarak, dozaj formu haline getirilmesine imkan sağlamaktadır.

Enteral beslenme tüpü ile sert jelatin kapsüllerin uygulanma dezavantajları: Mesleki maruz kalma riski vardır. Hazırlayan kişi tarafından tozun solunması halinde oluşabilecek riskler nedeniyle gerekli önlemler alınmalıdır. Çoğu kapsül, manipülasyon için çok küçük olduğundan, küçük kapsülleri açmak zor olabilmektedir. Tüm kapsüller, tozun hidrofobik veya hidrostatik yapısı nedeniyle su içinde dağılmaya uygun olmayabilmektedir (14).

Yumuşak jelatin kapsüller sert kapsüllere göre daha esneklerdir. Tek kısımdan oluşmaktadır ve genellikle çözelti veya süspansiyon şeklindeki sıvı içeriğin, jelatin kapsül duvarı ile çevrelenmesi ile hazırlanırlar (9). Ancak katı veya yarı katı tozlarda doldurulabilmektedir. Yumuşak kapsüller yuvarlak, oblong (dikdörtgen çubuk) veya tüp şeklinde olabilmektedir. Yumuşak kapsül üretimi; çözünmeyen maddeler, dozu düşük etkin maddeler, yüksek aktivite gösteren bileşikler, oksijene

duyarlı maddeler, tadı kötü maddeler için uygun bulunmaktadır (17). Sıvı dolgulu yumuşak jelatin kapsüllerin enteral beslenme tüpü ile uygulanması daha zordur. Yumuşak jelatin kapsüller, iğne ile delinerek, sıvı şeklindeki içeriği şırınga ile çekildikten sonra beslenme tüpüne uygulanabilmektedir. Daha sonra tüp su ile yıkanmalıdır (9,14). Bu yöntemdeki risk, kullanılan kapsülün markasına ve kişinin yeteneğine bağlı olarak kapsülden tüm içeriğin çıkarılamaması sonucu normal dozun altında dozlama yapılmış olmasıdır (3). Bu riski azaltmak için, kapsülün ılık suyun içine atılarak çözünmesi sağlandıktan sonra, tüm karışımın tüpten uygulanması alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir. Ancak, çözünmemiş kapsül parçası beslenme tüpüne uygulanmamalıdır; aksi takdirde tüpün tıkanmasına yol açabilir (3,8). Suda zor çözünen, yağlı bir çözelti halinde yumuşak jelatin kapsül içinde bulunan ilaçlar ise, enteral beslenme tüpünden uygulanmak için elverişli değildir (14).

Tabletler, en çok kullanılan oral katı dozaj şekilleridir. Salım mekanizmaları ve kullanım yeri gibi çeşitli özelliklerine göre farklı isimler almaktadır (14).

Konvansiyonel tabletler; ilaç etkin maddesi ve yardımcı maddelerden oluşmaktadır. Hasta tarafından kullanılması ile birlikte midede hızla dağılarak, ilacı serbestleştirmek amacıyla tasarlanmıştır (18). Hemen salım yapan tabletler, genellikle direkt basım ve yağ/kuru granülasyon olmak üzere iki yöntemden biri ile yapılır ve hazırlanan formülasyonun özelliklerine göre hazırlama yöntemi seçilir. Eğer tablet hazırlamada kullanılacak toz karışımının akış özellikleri uygun nitelikte ise, üretim kolaylığı açısından direkt basım yöntemi kullanılmaktadır. Toz karışımının akışını iyileştirmek amacıyla granülasyon işlemi uygulanmakta ve tablet basımı gerçekleştirilmektedir. Konvansiyonel tablet formülasyonlarında, kullanım sonrası sıvı ortam ile temas eden tablet hemen dağılmakta ve ilaç salımı başlamaktadır. Tablet formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddelerin değişimi tabletin dağılma süresini etkilemektedir (11,14).

Çözünür tabletler; ilaç su içine yerleştirildiğinde tamamen çözünür. Sıvı formülasyonlardan daha ucuz olması, ezmeye gerek duyulmaması, doğru dozlama imkanı sağlaması ve orijinal ambalajlı ilacın raf ömrünün uzun olması avantajları arasında sayılabilmektedir. Ancak uygulamadan önce, tam çözünmesinin sağlanması gerekmektedir (14).

Dağılabilir tabletler; genellikle bu tabletler az miktar (örneğin; 10-15 ml) su içerisinde dağılmaktadır. Ucuz olması ve efervesan tabletlere göre daha düşük elektrolit içeriğine sahip olması ve ezmeye gerek duyulmaması avantajları arasında yer almaktadır. Ancak, uygulaması sırasında elde edilen parçacıklar veya granüller çok büyük olduğundan, gerçekleşen sedimantasyon nedeni ile ince çaplı tüpler tıkanabilmektedir (14).

Dağılmayan tabletler; tabletlerin tümü kolayca parçalanmamaktadır; bu amaçla çeşitli araçlar kullanılabilmektedir. Doğru dozlamayı sağlamak ve uygulayıcının ilaç ya da toza maruz kalma riskini ortadan kaldırmak için tableti ezmek her zaman son çare olarak düşünülmektedir. İlaçla temasa maruz kalmamak için, uygun koruyucu giysiler giyilmelidir. Gerekli durumlarda ise; havan içine tabletler yerleştirilir ve ince bir toz haline gelene kadar tabletler ezilir. Beş ml su eklenerek havan-eli ile ezmeye biraz daha devam edilir. Beş-10 ml su eklenir, ezmeye ve karıştırmaya devam edilir, iyi bir süspansiyon oluşturulması sağlanır. Süspansiyonu uygun tipte ve boyutta şırıngaya çekilir ve tüpten uygulanır. Havanda ilaç kalmaması için 10-20 ml su havana eklenir ve şırıngaya çekilerek tüpten uygulanır. Gerekirse bu işlem havanda ilaç kalmayana kadar tekrarlanır. Daha sonra şırınga içine su çekilir ve enteral beslenme tüpü yıkanır. İlacın verilmesinden sonra, beslenmeye ara verilmesi gerekli olmadığı sürece, beslenme yeniden başlatılabilir. Sıvı kısıtlaması gerekli olan hastalarda bu yöntem kullanırken dikkat edilmesi, her kullanım öncesinde, çapraz kontaminasyonu önlemek için havanın sıcak sabunlu su ile iyice temizlenmesi gerekmektedir. Başka bir seçenek olarak ise ezici şırıngalar kullanılabilmektedir. Tablet, ezici şırınga içine konulup kapağı kapatılarak tablet şırınga içinde ezilir. Bu kapalı sistem, özellikle hormon veya sitotoksik ilaçlarda tercih edilmekte, böylece hazırlayan kişinin ilaca maruziyeti önlenmektedir (14).

Efervesan tabletler; sulu ortamda formülündeki asit ve bazı reaksiyonu sonucunda karbondioksit çıkışı ile hızla dağılan ve etkin maddesini çözeltiye veren tabletlerdir (14). Önerilen su hacimi genellikle su bardağının 1/2-1/3'ü kadardır, fakat enteral beslenme tüpü ile uygulanacağı daha az hacimde su ile çözündürülebilmektedir. Tüpü tıkayabilme ihtimali nedeniyle, hiçbir görünür parçacık ve gaz olmadığından emin olmak için şırınga içeriği incelenir (14). Düşük osmolaritesi ile sıvı dozaj şekillerinde olduğu gibi ishale neden olmaması; ambalajlı ilacın uzun raf ömrüne sahip olması; sıvı dozaj şekillerine kıyasla daha ucuz olması ve doğru dozlama imkanı sağlaması gibi özellikleri nedeniyle enteral beslenme tüpü ile uygulanmasında avantajları bulunmaktadır. Beslenme tüpünden uygulanmasındaki dezavantajlar olarak, tam olarak dağılması için büyük hacim gerektirmesi, şırınga içinde tam disperse edilmez ise enteral beslenme tüpünde gaz oluşumunu neden olabilmesi (bu yüzden uygulamadan önce tam dağılmış olması gerekmektedir, sodyum içeriğinin yüksek olması nedeniyle hipertansif hastaları olumsuz etkileyebilmesi sayılabilir (11).

Ağızda dağılan tabletler; dil üzerine uygulandıklarında kısa sürede, genellikle saniyeler içinde, tükürükte dağılan ya da çözünen katı dozaj şekilleridir. Dağılmış veya çözünmüş

ilacı içeren tükürük daha sonra yutulmaktadır. Ağızda dağılan tablet formülasyonları, konvansiyonel tablet dozaj şekillerinin avantajlarına sahip olmanın yanı sıra, sıvı dozaj şekilleri gibi yutulmaları kolaydır ve sıvı dozaj şekillerine göre dozlamının daha doğru yapılabilmesi üstünlüğüne sahiptir (19). Formülasyon ve hedef absorpsiyon bölgesine göre beslenme tüpünden uygulanmaları değişiklik göstermektedir. Az miktarda su ile kolayca dağılabilmelerine rağmen, çok ince enteral beslenme tüplerini tıkayabilmektedir. Formülasyon enteral beslenme tüpü ile uygulama için uygun ise, dağılabilir tabletler ile aynı yöntem kullanılmaktadır.

Kaplı tabletler; etkin maddeyi ışık, hava ve neme karşı korumak, üretim ambalajlama ve taşınma sırasında dayanıklılığını arttırmak, hastaya yutma kolaylığı sağlamak, mide iritasyonunu önlemek, etkin maddenin gastrik salgılardan korunmasını sağlamak veya etkin maddenin salınım özelliklerini değiştirmek amacıyla tabletler, polimer bir film veya şeker ile kaplanmaktadır (20). Enteral beslenme tüpünden kaplı dozaj şekillerinin uygulanması sırasında dikkatli olunması gerekmektedir. Sadece tabletin görünüşünü iyileştirmek ve hoş olmayan tadı maskelemek üzere kaplanmış olan tabletler, enteral beslenme tüpü ile verilirken ezilebilmektedir. Nemden, ışıktan ve havadan korumak üzere kaplanan tabletler ezildiğinde ilaç etkin maddesinin stabilitesi bozulabilmektedir. Kontrollü salım yapmak ve ilacı gastrik iritasyondan korumak üzere polimer ile kaplanan tabletlerin ezilmesi durumunda ise ilacın salım özellikleri değişebilmekte ve tüpte tıkanıklığa neden olabilmektedir (9,10).

Beslenme Tüpünden Uygulanamayan Dozaj Şekilleri

Değiştirilmiş salım yapan dozaj şekilleri, ilacın uygulanmasının veya absorpsiyon bölgesine ulaşmasının ardından belirli bir süre sonra ilaç salımını değiştirmek veya vücut içinde hedeflendirmek amacıyla tasarlanmaktadır. Doz aralığı, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi, yükleme dozu gibi faktörler ilacın farmakokinetik özelliklerini belirlemektedir. Uzatılmış ve sürekli salım yapan formülasyonlarda ilacın farmasötik şekli değiştirildiğinden, ilacın daha az sıklıkla uygulanması, tepe konsantrasyon arttırılmadan hızlı yükleme yapılması, kararlı durum konsantrasyonuna daha hızlı ulaşılması mümkün olmaktadır (21). Değiştirilmiş salım yapan ilaçların içeriği işlevleri açısından önem taşımaktadır. Değiştirilmiş salım yapan ilaçlar, ilaç uygulamasını takiben belli bir süre sonra ilacı salan (geciktirilmiş salım yapan) ve doz sıklığını azaltmak için salımı uzatan (uzatılmış salım yapan) ilaçlar olarak ikiye ayrılmaktadır (22).

Geciktirilmiş Salım Yapan Dozaj Şekilleri

İlacın uygulanmasından başka bir zamanda, etkin maddeyi serbest bırakmak amacıyla formüle edilmiş sistemler olarak tanımlanabilmektedir. Geciktirilmiş salım ile, ilacın ince barsakta (enterik kaplı dozaj şekilleri) veya kolonda (kolona spesifik dozaj şekilleri) serbest bırakılması kontrol edilebilmektedir (22). Enterik kaplı tabletler, midenin asidik koşullarından dolayı ilacın parçalanmasını önlemek ve midede oluşabilecek yan etkileri azaltmak için, ilaç salımı barsakta olacak şekilde tasarlanmaktadır. Böylece etkinin geç başlaması sağlanmaktadır (9-11).

Enteral beslenme tüpünün distal ucu midede ise, bu ilaçların ezilmemesi gerekmektedir aksi takdirde ilacın stabilitesi bozulmakta ve gastrointesitnal iritasyon olasılığı artmaktadır (9,10). Mideye yerleştirilen bir enteral beslenme tüpü ile enterik kaplı tabletleri uygulamadan önce alternatif tedaviler veya yolların düşünülmesi gerekmektedir. Bu yöntemle ilaç uygulandığında absorbe olan ilacın miktarı azalabilmektedir. Bu yüzden hastanın ilaca yanıtının dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Eğer enteral beslenme tüpünün distal ucu ince barsak içerisinde ise (duodenum veya jejunum), ilacın etkinliği açısından sorun yaşanmamaktadır (3,11). Ancak, enterik kaplı tabletler ezilerek enteral beslenme tüpünden uygulandığında, küçük parçacıklar tüp tıkanıklığına neden olabilmektedir (10).

Uzatılmış Salım Yapan Dozaj Şekilleri

İlacın yavaşça çözülmesi ile, içerdikleri etkin maddeyi belli bir zamanda salıvermek amacıyla tasarlanmıştır. Uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri çok katlı tabletleri içermektedir. Çok katlı tabletlerin tabakaları, çözünürken farklı oranda salım gerçekleştirmektedir. Böylece ilacın matriksten kademeli olarak salımı gerçekleşmektedir (9,14). Uzatılmış salım yapan tablet/kapsüllerin, hızlı salım yapan dozaj şekillerine göre doz sıklığının daha az olması ve kanda ilaç düzeyinin daha sabit kalabilmesi avantajları arasında sayılmaktadır. Böylece tedaviye uyum artmakta ve terapötik etkinin sürekliliği sağlanmaktadır. Basit tabletler gibi kanda yüksek tepe konsantrasyonlarına ulaşılmadığından, istenmeyen etkilerin sıklığı ve terapötik olmayan ilaç seviyeleri azalmaktadır (21). Uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri; sürekli veya kontrollü salım yapan dozaj şekilleri olarak sınıflandırılabilir.

Sürekli salım yapan dozaj şekilleri: İlacın tek doz uygulanmasından sonra, uzun bir süre boyunca terapötik etki elde etmek üzere tasarlanmış ilaç dağılım sistemleridir. Kaplı granüllerin ve tabletlerin kullanıldığı rezervuar sistemlerden veya ilacın bir matriks içinde çözülmesi

veya dağıldığı matriks sistemlerden oluşmaktadır (17). İlaç salımı, mide barsak sistemi boyunca sürekli olduğunda maksimum plazma konsantrasyonu azalarak, terapötik aralıktaki ilaç konsantrasyonu süresi uzatmaktadır. Bu nedenle ilacın dozlama sıklığı azalmaktadır. Sürekli salım yapan dozaj şekilleri, uygun polimerlerin kullanımı ile hazırlanmaktadır.

Kontrollü salım yapan dozaj şekilleri: Hızlı salım yapan preparatlara göre, plazma konsantrasyonu-zaman grafiğinde daha küçük dalgalanmalar sağlamak amacıyla, yavaş ve sürekli emilim elde etmek üzere tasarlanmış dozaj şekilleridir. Kontrollü salım yapan ilaçlarda da sürekli bir salım vardır, ancak sürekli salım yapan dozaj şekillerinde olduğu gibi, ilacın dozaj şeklinden salım kontrolü yerine, ilacın vücut içindeki plazma konsantrasyonunun kontrolü sağlanmaktadır. Tepe ve vadi ilaç konsantrasyonları arasında büyük dalgalanmaların engellenmesi, tedavi sonucunu iyileştirmektedir. Elde edilen ideal ve istenilen plazma konsantrasyonu ile, ilaçların yararlı ve toksik olmayan etkileri sağlanmaktadır (21,22). İlacın ezilmesi sonucu; dozaj şeklinin özellikleri, ilacın salımı ve farmakokinetik özellikleri değiştiğinden, uzatılmış salım yapan dozaj şekilleri enteral beslenme tüpünden uygulama için uygun bulunmamaktadır. Uzun bir doz aralığı (8, 12, 24 saat boyunca) için tasarlanan ilacın, bütün bir doz olarak tek seferde verilmesi ile, plazma konsantrasyonunda aşırı artış sonucunda toksisite ve yan etkiler gözlemlenebildiği için, tedavi başarısızlık ile sonuçlanabilmektedir (9,10).

Sonuç

Hastanede yatan hastalara, malnütrisyonu önlemek ve günlük kalori gereksinimlerini karşılamak amacıyla beslenme desteği sağlanırken, eş zamanlı olarak ilaç uygulanması yaygın gözlenen bir uygulamadır.

Enteral beslenme desteği alan hastalara aynı tüpten ilaç uygulanması, beslenme ürünü ve ilaç açısından geçimsizlik ve stabilite sorunlarına neden olabilmektedir. Bununla birlikte beslenme tüpünde tıkanma, ilaç biyoyararlanımda azalma veya toksik etkilerde artma gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle ilaç uygulaması gerektiğinde, öncelikle beslenme ürünleri ile etkileşimi en aza indirmek için, hastanın klinik durumu ve gereksinimleri doğrultusunda alternatif uygulama yolları tercih edilmelidir.

Alternatif uygulama yolları mevcut olmadığında, benzer farmakolojik etkileri olan ilaçlar uygulanabilmektedir. Enteral beslenme tüpünden ilaç uygulanması gerektiğinde; dozaj şekillerinin özellikleri, avantaj ve dezavantajları göz önünde tutulmalıdır. Enteral beslenme tüpünden sıvı dozaj

şekilleri uygulanırken hastada sorbitol kaynaklı diyare oluşumunu önlemek için gerekli seyreltmenin yapılması gerekmektedir.

Beslenme tüpünden katı dozaj şekilleri uygulanırken, ilacın ezme işlemine uygunluğu göz önüne alınmalıdır. Değiştirilmiş salım yapan dozaj şekilleri belirli bir doz aralığı için tasarlandıklarından, enteral beslenme tüpünden uygulamak üzere tabletlerin ezilmesi veya kapsüllerin açılması toksisite ve yan etkilerde artışa neden olmaktadır.

Tedavinin başarısızlıkla sonuçlanmasını önlemek için, beslenme destek ekibinde eczacının mutlaka bulunması ve dozaj şekillerinin uygunluğu, etkileşimlerin önlenmesi ve beslenme tüpünden ilaç uygulanması konusunda eczacıdan faydalanılması gerekmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Kutay Demirkan, Dizayn: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Veri Toplama veya İşleme: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Analiz veya Yorumlama: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Literatür Arama: Kutay Demirkan, Yazan: Kutay Demirkan, Aygin Bayraktar Ekincioglu, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Soeters, PB, Rejiven PLM, Allison SP. Kondrup J. (2013). Malnütrisyon tanısı-tarama ve değerlendirme. Lubos Sobotka (Ed.). Klinik Nütrisyonun Temelleri (4.bs.). (s.309-312). Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar.
- Balcı D, Genç V, Demirel S, Aydınoğlu S. Total nütrisyon tedavisinde farmakolojik etkileşimler. Yoğun Bakım Dergisi 2005;5:42-9.
- 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;39:225-37.
- Akıncı SB. Enteral nütrisyon uygulama yöntemleri. Klinik Gelişim 2011;24:20-5.
- Kabaçam G, Özden A. Enteral tüple beslenme. Güncel Gastroenteroloji 2009;13:201-10.
- Boullata JI. Drug administration through an enteral feeding tube. Am J Nurs 2009;109:34-42.
- Paparella S. Identified safety risks with splitting and crushing oral medications. Journal Of Emergency Nursing 2010;36:156-8.
- Williams, NT. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008;65:2347-57.
- Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. J Pain Symptom Manage 1999;17:197-207.
- Wyman M. Medication administration through enteral feeding tubes. Am J Health Syst Pharm 2008;65:2347-57.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J. Enteral nutrition practice recommendations. J Parenter Enteral Nutr 2009;33:122-67.
- Gürsoy AZ, Çözeltiler. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.201-209). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- White R, Bradnm V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. London: Pharmaceutical Press 2007;1-11.
- In-Process Revision. USP Pharmacopeial Forum, 2009;35:1260-310.
- Gönül N. Süspansiyon ve emülsiyon teknolojisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi. 2000.
- Öner F. Süspansiyonlar. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.257-285). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- Acartürk F. Sert ve yumuşak kapsüller. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.331-347). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 2004.
- Türkoğlu M. Tabletler. AZ Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.349-361). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği. 2004.
- Ölmez SS, Vural İ, Şahin S, Ertuğrul A, Çapan Y. Ağızda dağılan tabletler 1: Hazırlama teknolojileri. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2010;30:205-30.
- Dortunç, B. Kaplı dozaj şekilleri. A.Z. Gürsoy (Ed.). Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri (s.363-379). İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği 2004.
- Üresin Y, Baran E. Tedavide hızlı salınımlı ve uzatılmış salınımlı formülasyonların farkları. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21:26-32.
- Perrie Y, Rades T. Pharmaceutical drug delivery and targeting. London: Pharmaceutical Press. 2012.