



# Total Nütrisyon Tedavisinde Farmakolojik Etkileşmeler

Deniz BALCI\*, Volkan GENÇ\*, Seher DEMİRER\*, Semih AYDINTUĞ\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA

## *Pharmacologic Interactions in Total Nutrition Therapy*

**Key Words:** Parenteral, Enteral, Interaction, Nutrition.

**Anahtar Kelimeler:** Parenteral, Enteral, Etkileşme, Nütrisyon.

Total nütrisyon tedavisi (TNT) günümüzde yaygın olarak uygulanan modern tedavi yöntemleri arasındadır. Son 20 yıl içerisinde tıp teknolojisindeki ve hasta tedavisi ve bakımındaki gelişmeler, malnütrisyonun hemen tüm organ sistemleri üzerine olan etkilerinin ve düzeltilmediği takdirde meydana getirdiği olası komplikasyonların üzerine dikkatleri yoğunlaştırmış ve çok çeşitli branşlardan uzmanların konuya olan ilgisini arttırmıştır.

TNT'nin bilindiği gibi esas olarak enteral ve parenteral olmak üzere iki ana uygulama yolu bulunmaktadır. Bu yöntemlerde kullanılacak en faydalı ve etkin formülasyon üzerine araştırmalar yoğun olarak devam etmekle beraber, mevcut uygulama yöntemleri arasında hangisinin en güvenilir metod olduğu ya da uygulamanın nasıl daha güvenilir hale getirilebileceği

üzerinde daha az durulmaktadır. Özellikle enteral ya da parenteral yoldan beslenen hastalarda eş zamanlı olarak birçok ilacı kullanma zorunluluğu olabilmektedir. Bu kullanımın doğurabileceği olası etkileşmeler konusunda ise bilgiler sınırlıdır. Bu yazıda, parenteral ve enteral nütrisyon uygulamalarıyla etkileşebilen ilaç ve benzeri biyolojik maddelere ve olası etkileşme yolları ile bunların sonuçlarına değinilmiştir.

## **PARENTERAL NÜTRİSYON**

İlaçların parenteral nütrisyon (PN) formülasyonları ile birlikte kullanımı klinikte belli avantajlar sunar. Bunlar; ilacın serum konsantrasyonlarının stabil seyretmesi, çoklu ilaç uygulamalarında infüzyon için gereken total miktarın azalması ve hem hasta hem de sağlık ekibi için uygulama kolaylığı sağlaması olarak sı-

**Yazışma Adresi:** Dr. Deniz BALCI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, ANKARA  
e-mail: denizbalci@tnn.net

Makalenin Geliş Tarihi: 21.02.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 01.10.2004

ralanabilir. Sonuçta, uygulanabildiğinde bu yöntem ayrı ayrı damar yolları ve medikasyon gereçlerinin kullanımına kıyasla tedavi maliyetleri açısından daha uygundur<sup>[1]</sup>.

Yaygın olarak PN uygulamasında “All in One (AIO)” olarak adlandırılan dekstroz, aminoasit ve lipid karışımının tek bir torbada sunulması yöntemi kullanılmaktadır.

PN uygulanan hastaların birçoğu parenteral medikasyonlar da aldıklarından kullanılan bu ilaçların total nütrient karışımı (TNK) ile biyofizik ve biyokimyasal açıdan uyumlu olması gereklidir. Bu durumda ise stabilite kavramı gündeme gelmektedir.

Stabilite karışımın hazırlandığı andaki halini, depolandığı ve hastaya verildiği zaman boyunca koruyabilmesi olarak tanımlanır<sup>[2]</sup>.

Stabil bir formülasyonun özellikleri;

- Karışımın bileşikleri arasında çözünmeyen presipitat komplekslerin olmaması,
- Bileşikler arasında kimyasal reaksiyon olmaması,
- Lipid partiküllerinin büyüklük ya da dağılımında değişiklik olmaması,
- Tüm ürünlerin biyoyararlanımlarının olması şeklinde tanımlanmaktadır.

AIO karışımlar hazırlanırken dekstroz + aminoasit solüsyonuna lipid eklenmesiyle karışımın biyokimyasal özellikleri değişir. Burada ki en önemli nokta; aslında dekstroz ve lipidlerin birarada kullanıldıklarında uyumsuz olduklarıdır. Bunun nedeni, dekstroz solüsyonunun düşük pH'sının lipid formülasyonunda yapısal değişikliklere neden olmasıdır. Ancak karışıma eklenen aminoasit solüsyonunun tamponlama özelliği formülasyonun stabilizasyonuna katkıda bulunur. Burada özellikle bazik aminoasitler olarak bilinen histidin, lizin ve arjininin önemi vurgulanmaktadır. Yine bu özellik karışımdaki aminoasit konsantrasyonu ile doğru orantılıdır<sup>[1]</sup>.

Elektrolitler ve eser elementlerin de TNK formülasyonuna eklenmesiyle oluşabilecek en önemli sorun presipitasyondur.

Presipitasyonun iki durumda olduğu kabul edilmektedir. İlki karıştırma işlemi sırasında, ikincisi ise zaman aracılı presipitasyon denilen oda ısısında 24-48 saatlik karıştırma sonrası geçen sürede oluşan presipitasyondur. İl-

kinde kalsiyum-fosfat kompleksleri birikir ve bu beyaz çökeltiler oluştururken, ikincisinde dibazik kalsiyum-fosfat kristalizasyonu olur ve bunlar torbanın duvarlarına yapışma eğilimi gösterir.

PN uygulanan hastaların solüsyonlarında binlerce partikülün olduğu bilinmektedir. Bu partiküllerin hastaların akciğerlerinde, lenf nodlarında ve karaciğerlerinde granülom ve inflamatuvar cevap oluşturduğu saptanmıştır<sup>[3]</sup>. Bu partiküllerin daha büyük halleri olarak ifade edilebilecek presipitatlar hastalar için büyük risk oluşturur ve insan hayatını tehdit edebilir. Konvansiyonel olarak TNT solüsyonları nütrisyon ekibi tarafından gözle; alşıldık kıvamdan farklılaşma, bulanıklaşma, yağlanma, gaz oluşumu ve renk değişikliği gibi fiziki özellikler açısından değerlendirilir. Bununla beraber AIO formülasyonlar, lipid içerikleri nedeniyle yeterli değerlendirilemeyebilir.

İnsan gözü ancak 50 µ'dan daha büyük presipitasyonları fark edebilir. Oysa presipitatlar 5-7 µ'dan büyük olduklarında pulmoner kapillerlerde tıkanıklığa yol açıp pulmoner emboli oluşturabilir. Literatürde yayınlanmış bu presipitasyonlara bağlı pulmoner emboli nedeniyle ölümle sonuçlanan vakalar mevcuttur<sup>[4]</sup>.

Presipitatları saptamada çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar iki gruptur. Birinci grupta partiküller saptanmaya çalışılır; bunun için ışık ve elektron mikroskobu kullanılabilir. Bunlardan ışık mikroskobuyla, in-line filtrelerin yüzeyinde 5 µ'dan büyük parçacıklar saptanabilir, ancak bu yöntemin sensitivitesi bilinmemektedir. Diğer bir metod ise solüsyonun kalsiyum-fosfat konsantrasyonu değişikliklerinin saptanmasına dayanır. Bu amaçla atomik absorpsiyon spektroskopisi, potensiyomerik titrasyon ya da spektrofotometri kullanılmıştır. Bugün için eldeki hiçbir metod karışımdaki uyumsuzlukları saptamada tam güvenli bulunmamıştır. Bununla birlikte “Electron Microscopic X-ray Energy Dispersive Spectroscopy (EDX)” olarak adlandırılan çok gelişkin bir teknikle izole kalsiyum-fosfat presipitasyonları saptanabilir<sup>[5]</sup>. Sayılan yöntemlerin birçoğu pratikte rutin olamayacak kadar zahmetlidir. “Food and Drug Administration (FDA)” bu sorunun aşılması için PN uygulayan tüm ünitelerde in-line filtreler kullanılmasını önermektedir<sup>[6]</sup>. Yine yakın zaman içerisinde İngiltere-

re'den farmasötik nütrisyon çalışma grubunun hazırladığı bir durum raporu ve rehberde; üçü birarada formülasyonlarda 1.2 mm'lik çapı olan filtreler kullanılması ve her 24 saatte değiştirilmesi, lipid içermeyen solüsyonlarda ise 96 saatte bir değiştirilen endotoksin tutan filtreler kullanılması önerilmiştir<sup>[3]</sup>. In-line filtrelerin mutlaka kullanılmasının tavsiye edildiği hasta popülasyonları;

- Uzun dönem PN tedavisi alacak hastalar,
- İmmünyetmezlikli hastalar,
- Yenidoğan ve çocuk hastalar,
- Evde PN tedavisi alan hastalar olarak belirlenmiştir.

Şimdi PN'de kullanılan komponentleri uyumluluk ve stabilite açısından gözden geçirmeye çalışalım.

### Elektrolitler

Genel olarak monovalan iyonlar instabiliteye yol açmazken, divalan ya da trivalan iyonlarla instabilite görülebilir.

Klinikte en önemli sorun kalsiyum-fosfat presipitasyonudur<sup>[7]</sup>. Presipitasyonu etkileyen iki önemli faktör solüsyonun pH'sı ve serbest kalsiyum konsantrasyonudur. Bu faktörleri daha yakından inceleyecek olursak;

1. Solüsyonun pH'sı: Solüsyon pH'sı azaldıkça dibazik fosfat tuzları monobazik (daha çok çözünen) forma geçerek presipitasyonu azaltır. pH'yı etkileyen faktörler önem sırasına göre Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1. Solüsyon pH'sını etkileyen faktörler.**

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| Aminoasit tipi ve konsantrasyonu | Solüsyon histidin, lizin ve arjininden zengin ve son konsantrasyonu yüksekse tampon kapasitesi artar. |
| Fosfat tipi ve konsantrasyonu    | Potasyum dihidrojen fosfat tuzunun çözünürlüğü yüksektir.   |
| Sistein eklenmesi                | Sistein uygun konsantrasyonda pH'yı düşürür.  |
| Glikoz konsantrasyonu            |   |

**Tablo 2. Serbest kalsiyum konsantrasyonunu etkileyen faktörler.**

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Kalsiyum tuzunun tipi          | Organik tuzlar (kalsiyum glukonat, gluceptat) tercih edilmelidir. |
| Aminoasit solüsyonunun içeriği | En çok lizin aminoasidi ile presipitasyon saptanmıştır.           |
| Magnezyum konsantrasyonu       | Mg/fosfat oranı > 2 olduğunda presipitasyon artar.                |
| Sıcaklık                       | Sıcaklık arttıkça çözünürlük artar.                               |

2. Serbest kalsiyum iyon konsantrasyonu: Bunu etkileyen faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir.

### Eser Elementler

Eser elementlerin de AIO total parenteral nütrisyon (TPN) solüsyonları içerisinde kimyasal olarak stabil ve fiziksel olarak uyumlu olması gerekmektedir. Bu konuda elimizde çok az bilgi vardır. Çalışmaların çoğunda eser elementlerin konsantrasyonlarının saptanması, atomik absorpsiyon spektroskopisi yöntemiyle yapılmıştır<sup>[7]</sup>. Şu yorumları yapmak mümkündür:

• Çinko, bakır, manganez ve krom, PN karışımlarında oda sıcaklığında 24 saat bekledikleri halde stabil bulunmuştur.

• İlginç olarak bazı çalışmalarda AIO karışımlarda bazı eser elementlerin (bakır, çinko, manganez gibi) kontaminant olarak bulunduğu saptanmıştır. Bunların zaman zaman solüsyonun son konsantrasyonuna belirgin katkıları olduğu gözlenmiştir.

• Bakır ve demir iyonlarının çeşitli aminoasit solüsyonları ile presipite olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

• Selenyumun düşük pH'lı ve yüksek askorbik asit bulunan solüsyonlarda çözünür selenit iyonundan, çözünmeyen elemental selenyuma indirgendiği gösterilmiştir.

Özetle; PN'ye elektrolitlerin eklenmesinde kalsiyum-fosfat presipitasyonu majör bir problemdir. Bugün için bu konuda en umut verici yaklaşım, karışıma organik fosfat enjeksiyonu yapmaktır.

## Vitaminler

Vitaminler PN karışımlarının en az stabil olan üyesi olduğundan genel olarak karışıma en son ve hastaya uygulamadan hemen önce eklenmeleri önerilmektedir.

### Yağda çözünen vitaminler:

**Retinol (A vitamini):** Piyasadaki multivitamin preparatlarında retinolün asetat (Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı üreticiler) ya da palmitat (Avrupa kaynaklı üreticiler) esteri bulunmaktadır.

Retinol yapısal özellikleri nedeniyle birkaç şekilde instabilite gösterebilir. Bunlardan birincisi retinolün ışığa en duyarlı vitamin olmasıdır. PN torbalarının gün ışığına iki-dört saat kadar maruziyetiyle retinolün %90'ının inaktif olduğunu bildiren çalışmalar vardır<sup>[8]</sup>. Evde TPN programı ile beslenen bir hastada tekrarlayan gece körlüğü olduğu da bildirilmiştir<sup>[9]</sup>. Bununla birlikte AIO uygulamalarda kullanılan lipidlerin bu fotolize karşı koruyucu olduğu da izlenmiştir, ancak eğer AIO torbaları direkt güneş ışığına maruz kalırsa bu koruyucu etki ortadan kalkmaktadır. Dolayısıyla güneş ışığına maruziyetten kaçınılması, gündüz uygulamalarda torbaların etrafına koruyucu bir bant sarılması ya da gece uygulamalarının tercih edilmesi önerilmektedir.

Retinolün diğer bir özelliği ise TNK torbalarının PVC (polivinilklorid) plastiklerine bağlanmasıdır. Bunun da asetat esteriyile gözlendiği, ancak palmitat esteriyile bağlanma olmadığı gösterilmiştir.

**Tokoferol (E vitamini):** Tüm yağ emülsiyonları bir miktar tokoferol içermektedir. Bunlar biyolojik olarak daha aktif ya da az aktif izomerlerin bir karışımı olarak bulunmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda tokoferolün PN uygulamalarında göreceli olarak stabil olduğu bulunmuştur, ancak evde PN uygulaması amacıyla depolanan AIO solüsyonlar için henüz çalışma yapılmamıştır.

**Ergokalsiferol (D vitamini):** Ergokalsiferolün TPN karışımlarının depolanması sırasındaki stabilitesi konusunda yeterli çalışma bulunmamakla birlikte, infüzyon durumunda üçü birarada uygulamalarda stabil olduğu ve çocuklarda TPN uygulamalarıyla yeterli bir ergokalsiferol biyoyararlanımı olabildiği bildirilmiştir.

**Filokinon (K vitamini):** K vitamininin PN uygulamalarında stabil olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber AIO solüsyonlarda bile güneş ışığına direkt maruziyetle %50'lere varan kayıpların olabildiği kaydedilmiştir.

### Suda çözünen vitaminler:

**Askorbik asit (C vitamini):** Askorbik asit TPN karışımlarına eklenen vitaminlerin en az stabil olanıdır. Bunun nedeni C vitamininin oksidasyonla degradasyona uğramasıdır. Oksidasyon, solüsyondaki C vitamininin oksijenle direkt teması sonucu meydana gelir. Bakır iyonlarının bu işlemi katalizlediği gözlenmiştir. Oksidasyon için gereken oksijenin kaynağı olarak;

- Glikoz ve diğer additiflerden TNK infüzyonu sırasında açığa çıkması,
- AIO solüsyonlar hazırlanırken additiflerin torba ya da şişelerden transferi sırasında,
- Paketleme aşamasında rezidüel hava kalmasıyla,
- Torbanın oksijeni sızdırmasıyla, mümkün olduğu iddia edilmektedir.

Nütrisyonel açıdan anahtar nokta; oksijenin TPN karışımından uzaklaştırılmasıyla C vitamininin stabilizasyonunun sağlanabilmesidir ve bu reaksiyon karışımdaki oksijen konsantrasyonuna bağlıdır, C vitamininin konsantrasyonuna bağlı değildir.

**Riboflavin:** Riboflavin de güneş ışığına karşı hassastır. Fototerapiye 24 saat maruziyetle konsantrasyonunun %50 azaldığı tespit edilmiştir.

**Piridoksin:** Piridoksin de yine ışığa duyarlı vitaminlerdendir ve ışıktan korunma önerilmektedir.

**Tiamin:** Piyasadaki bazı aminoasit preparatlarında antioksidan olarak kullanılan sodyum metabisülfitle reaksiyona girerek hızla inaktif olur.

**Folik asit:** Folik asitin çeşitli TPN solüsyonlarında rölatif olarak stabil olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.

## İLAÇLAR

TNK formülasyonları bir ilaç uygulama yolu olarak görülmemelidir. Ancak bazı komplike klinik durumlarda hastalara parenteral ilaçla-

rı uygulamada nütrientlerin verildiği yol haricinde giriş bulunmayabilir. Bu gibi durumlarda önerilenler aşağıdaki gibidir<sup>[10]</sup>;

- PN karışımları ile uyumlu olduğu gösterilmiş ilaçlar dikkatli klinik kontrolle kullanılabilir.

- PN karışımları ile uyumsuzluğu bildirilmiş ilaçlar kesinlikle kullanılmamalıdır.

- PN karışımları ile uyumluluğu konusu kesinlik kazanmamış ilaçlar değerlendirildiğinde orjinal bilgiler ve kılavuzlar gözden geçirilmesi ve ilacın araştırıldığı şartlarla hastanın şartlarının uyumlu olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Yakın zamanda yapılan ve “Compatibility of Medications with 3 in 1 Parenteral Nutrition Admixtures” başlıklı bir çalışmada 106 ilacın Y şeklinde enjeksiyon modeli (iki ayrı torbada saklanan ilaçların iki ayrı yoldan gittiği ve yolların birleştiği, hemen damara giriş anına kadar karışmadığı bir yöntem) simülasyonu oluşturulmuştur. Santral yol, periferik yol ve kemik iliği transplant hastalarında kullanılan üçer değişik TPN formülasyonu ile ilaçların uyumu araştırılmıştır<sup>[5]</sup>. Bu çalışmanın sonucu olarak TPN uygulamalarıyla uyumsuz olduğu saptanan ilaçlardan bazıları Tablo 3’te görülmektedir<sup>[2,11,12]</sup>.

Bu çalışmanın ilginç bulgularından biri kaynak kitaplarda TPN solüsyonları ile kullanımı tavsiye edilen ve kateter oklüzyonu komplikasyonunu azalttığı bildirilen heparinin, bu çalışmada HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) yöntemiyle TPN solüsyonlarında yağlanmaya neden olduğunun saptanmış olmasıdır<sup>[10,13]</sup>. Her ne kadar yazarlar emülsiyonun çözülmesi ve oluşan yağlanma sonucu integritesinin bozulduğunu belirtmişlerse de bunun klinik sonuçlara yol açabilecek solüsyon yapısında bozulmaya yol açıp açamayacağı bilinmemektedir<sup>[5]</sup>. Bununla birlikte; TPN tedavisinin önemli bir komplikasyonu olan kateter tıkanmasının engellenmesi ya da geciktirilmesi nedeniyle heparin kullanımının güvenli olup olmadığı konusunda yakın zamanda yayınlanan bir derlemede heparinin kalsiyum ve lipidlerle üçlü kompleksler oluşturabileceği bildirilmiştir<sup>[14]</sup>. Bu noktada özellikle yoğun bakımlarda yatan, uzun dönem parenteral tedavi alan, immünsüpresif hastalarda in-line filtrelerin rutin kullanılması rasyonel bir yaklaşım olabilir.

Ünitemizde TPN solüsyonları “karıştırıcı” olarak bilinen bir cihazla, laminer hava akımı düzeneği olan özel bir bölümde tamamen steril olarak hazırlanmakta ve solüsyona, ilgili doktorun özel order vermesiyle sadece 50 mEq’a kadar KCl eklenmektedir. Bugüne kadar ünitemizin KCl ile ilgili uyumsuzluk ya da yetersiz biyoyararlanım gibi bir bulgusu olmamıştır. Hazırlanan tüm AIO solüsyonlar hasta başlarında günlük hemşire ve diyetisyen vizitleriyle, fiziksel özellikleri ve uygun infüzyon açısından izlenmekte, hastaların genel seyri ile ilgili gelişen tüm komplikasyonlar ünitemiz doktorları tarafından nütrisyon tedavisi ile olası ilgisi açısından konsülte edilmektedir. Bu şekilde ünitemizde, TPN solüsyonlarına bağlı, yazıda değinilen emboli gibi önemli bir komplikasyon olgusu bugüne kadar saptanmamıştır.

Sonuç olarak tek cümleyle; TPN formülasyonlarına yapılacak tüm eklemelerde “Şüphelenirse yapma” sözü akılda tutulmalıdır.

**Tablo 3. AIO solüsyonlarla uygulamada uyumsuz olduğu saptanmış ilaçlara bazı örnekler.**

| Etkileşme                            | İlaçlar  |
|--------------------------------------|--|
| Anında presipitat oluşumu            | Asiklovir, amfoterisin B, doksisisiklin, dopamin, fluorourasil, gansiklovir, minosiklin, siklosporin   |
| Emülsiyonda çözülme ve yağlanma      | Doksorubisin, droperidol, fenobarbital, haloperidol, heparin, hidromorfon, levorfanol, lorazepam, midazolam, morfin sülfat*, pentobarbital, potasyum fosfat, sodyum fosfat |
| Propofol ile etkinlikte azalma       | Warfarin   |
| Tiamin ile stabilizasyonun bozulması | Ranitidin  |
| Kalsiyum-fosfat presipitasyonu       | Bikarbonat, demir dekstran   |

\* Morfin sülfatın 1 mg/mLsi tüm karışımlarda uyumlu iken, 15 mg/mLsi uyumsuz bulunmuştur.

## ENTERAL ÜRÜN İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Beslenme desteğinin ağızdan veya gastrointestinal sistem (GİS) yoluyla verilmesine enteral beslenme denir<sup>[15]</sup>. İlaçlarla birlikte verilen, enteral ürünlerin etkileşiminin doğurduğu sonuçlar hastaların tedavi kalitesini ve tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Hastaların tedavisinin planlanması; enteral beslenme ürünleri ile ilaç tedavisinin aynı anda verilmesini içerir. Bu durum ilaç beslenme etkileşiminin potansiyel riskini artırır ve yeterli beslenmenin yapılamaması veya farmakolojik tedavi amaçlarında başarısızlık gibi sorunlara yol açar<sup>[16]</sup>.

### Enteral Yol ile Tedavide Genel Yaklaşımlar

• İlaç, kural olarak enteral torba içine konmaz, çünkü ilaç ile enteral ürün arasındaki kimyasal etkileşimler hakkında çok az bilgi vardır.

• Hastanın tüple beslenmesi sırasında GİS ile ilgili komplikasyonlar (bulantı, kusma, diyare, kramplar vb.) gelişirse hastanın aldığı ilaçlar tekrar gözden geçirilip, gerekirse ilacın verilmiş yolu değiştirilmelidir<sup>[17]</sup>.

• Sıvı ilaç formları tercih edilmelidir, çünkü ilacın emilimi için katı formdan sıvı forma dönüşüm süresi kısalmış olur.

• Sıvı formda kullanılan ilaçlar ve tabletler yeterli sıvı ile beraber verilmelidir, böylece ilacın emilimi kolaylaşır. Tabletler ince toz haline gelinceye kadar ezilmeli, kapsüller açılarak içerisindeki toz ilaç çıkarılmalı, sıvı kapsüller delinerek içeriği çıkarılmalı ve uygun miktarda sıvı ile karıştırılarak beslenme tüpünden uygulanmalıdır. Verilen her ilaç sonrası 10 mL su verilmelidir<sup>[18]</sup>.

• Enteral beslenen hastalar günlük sıvı ihtiyaçlarını, yalnızca ürünlerden karşılayamadıkları için gün boyunca gerekli sıvı ihtiyaçları verilmelidir. Bu verilen sıvı, ilaçların dağılımı için de uygun ortamı sağlar ve enteral tüpün gücünü optimize eder.

• Yerleştirilen enteral tüpün distal ucunun lokalizasyonu bilinmelidir. Tüpün ucunun, verilen ilacın emildiği ana bölgenin yukarısında olması gerekir. Örneğin; aktivasyonu için asidik ortama ihtiyacı olan ilaçların (ketokonazol türevleri vb.) mide ortamına verilmesi gerekmektedir.

• Nazojejunal tüp ile direkt jejunuma verilen ilaçlarda, mideye verilenlere göre emilim için yeterli süre kıaldığından yanıt azalır.

• Bazı ilaçlar mide boş olduğunda daha iyi emilir. Penisilinler, tetrasiklinler, izoniazid, levodopa, klorambusil, metotreksat, merkaptopürin bu tür ilaçlardır. Enteral tüp ile devamlı beslenen hastaların midesi hiçbir zaman boş olamaz. Bu ilaçların emilimini optimize etmek için tüpten beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır (Tablo 4).

• Sıvı ilaçlar genellikle içerdikleri sorbitol nedeniyle hiperozmolardır, sıklıkla diyareye yol açarlar, bu yüzden uygun miktarda sıvı ile dilüe edilip verilirler. Mide, ince bağırsaklara oranla sıvı formda ilaçları daha iyi tolere eder, ilacın verileceği yere göre dilüsyon ayarlanmalıdır. Sorbitol içeriği yüksek ilaçlara parasetamol eliksir, alüminyum ve magnezyum içerikli antiasitler örnek olarak verilebilir<sup>[16,19]</sup>.

• Granüler tip ilaçlar da kullanımları sırasında su ile dilüe edilmeyi gerektirir. Suyu hızlı absorbe edip jelatinize hal aldıkları için tüpü tıkayabilir, bu ilaçlar 80 mL su ile dilüe edilip beş dakika içinde tüpten uygulanmalıdır.

• Şuruplar ile enteral ürünler fiziksel uyumsuzluğa yol açıp tüpü tıkayabilir. Bu yüzden şurup verilirken beslenme durdurulur, 30 mL su ile tüp yıkanır ve şurup verilir ardından tekrar 30-60 mL su ile yıkanır, beslenmeye devam edilir. Enteral ürünler ile fiziksel uyumsuzluğu olan bazı ilaçlar şunlardır; asetaminofen eliksir, amoksisilin süspansiyon, trimetoprim-sülfametoksazol süspansiyon, sefalekssin süspansiyon, monobazik ve dibazik sodyum fosfat türevleri, fenobarbital eliksir, psödoefedrin şurup.

• Yavaş/kontrollü salım yapan, bukkal ve efervesan tabletlerin ezilmemeleri gerektiği için beslenme tüpü ile kullanımları uygun değildir.

• İlaçlardan dolayı enteral ürünlerin kullanımında duraklamalar gerekiyorsa, hastanın kalori ihtiyacı bu duruma göre hesaplanıp enteral nütrisyon infüzyon hızı yeniden ayarlanmalıdır<sup>[20,21]</sup>.

**Tablo 4. İlaçlar ve enteral ürünlerin birlikte kullanımları ve etkileşmeyi azaltmak için yapılması gerekenler.**

| Enteral ürünler ile birlikte kullanım   | İlaçlar                               | İlaç-ilaç etkileşimleri  |
|---|---------------------------------------|--|
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Penisilin ve türevleri                |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Sefalosporinler                       |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Tetrasiklinler                        |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Makrolidler                           |  |
| Mide dolu iken absorpsiyon hızı düşer.  | Florokinolonlar                       | Alüminyum, magnezyum tuzu, sükralfat, kalsiyum, çinko ve demirle şelat yaptıkları için beraber verilmemelidir. Penisilin ve aminofilin ile kimyasal geçimsizlik gösterir, bu ilaçların solüsyonları karıştırılmamalıdır. |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Rifampisin                            |  |
| Mide dolu iken absorpsiyon hızı düşer.  | Tiroid tedavisinde kullanılan ilaçlar | Birlikte metal bileşiklerin alımında (sükralfat, demir) emilimi azalır.  |
| Siklik enteral beslenme uygulanıyorsa beslenmeden 30 dakika önce verilmelidir. Sürekli beslenen hastalarda doz artırılması gerekebilir. | Oral antidiyabetikler                 |  |
| Bu ilaçlara terapötik yanıt, enteral üründeki K vitamini düzeyi ile yakından ilişkilidir. Gerekğinde K vitamini düzeyi düşürülmelidir.  | Antikoagülan tedavi                   |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Antimetabolitler                      |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Barbitürat                            |  |
| Beslenme ilaç alımından iki saat önce kesilmeli ve iki saat sonrasına kadar yapılmamalıdır.   | Fenitoin                              |  |
| Beslenme ilaç alımından 30-60 dakika önce kesilmeli ve 30 dakika sonrasına kadar yapılmamalıdır.  | Levodopa                              |  |

**KAYNAKLAR**

1. Gottschlich MM. ASPEN: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. The Science and Practice of Nutrition Support; Kendall-Hunt Publishing Company, 2000.
2. Sobotka L. ESPEN: European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Basics in Clinical Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. 2000.
3. Bethune K, Allwood MC, Grainger C, Wormleighton C. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: Position paper and guidelines prepared by a british pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001; 17:403-8.
4. Kumpf VJ. Implementation of safe practices for parenteral nutrition formulations. *American Society Parenteral and Enteral Nutrition. American Journal of Health System Pharmacy* 1999;56:815-8.
5. Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, et al. Compatibility of medications with 3 in 1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN* 1999; 23:67-74.
6. Allwood MC, Pharm B, Pharm FR. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition: From now to the future. *Nutrition* 2000;16:615-8.
7. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998;14:697-706.
8. Allwood MC, Plane JH. The wavelength-dependent degradation of vitamin A exposed to ultraviolet light. *Int J Pharmaceutics* 1986;31:1.
9. Howard L, Chu R, Feman S, et al. Vitamin A deficiency from long term parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1980;93:576-7.
10. Matarese LE, Gottschlich MM. Contemporary Nutrition Support Practice: A Clinical Guide. 2<sup>nd</sup> ed. 2002:234.
11. MacLaren R, Wachsmann BA, Swift DK, Kuhl DA. Warfarin resistance associated with intravenous lipid administration: Discussion of propofol and review of literature. *Pharmacotherapy* 1997;17:1331-7.
12. Baumgartner TG, Henderson GN, Fox J, Gondi U. Stability of ranitidine and thiamine in parenteral nutrition solutions. *Nutrition* 1997;13:547-53.
13. Grant JP. Handbook of Total Parenteral Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
14. Culebras JM, Martin-Pena G, Garcio-de-Lorenzo A, et al. Practical aspects of peripheral parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:303-7.
15. Bozkurt N. Enteral ve Parenteral Beslenmenin Önemi. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını: 8. Ankara: Çağın Basın-Yayın, 1-5.
16. Çelik F. Enteral ürün-ilaç etkileşimi. *Kepan 2000 Kongre Özet Kitabı*. 2000:100-5.
17. Varella L, Jones E, Meguid MM. Drug-nutrient interactions in enteral feeding a primary care focus. *Nurse Pract* 1997;22:98-104.
18. Melnik G. Pharmacologic aspects of enteral nutrition in clinical nutrition: Enteral and Tube Feeding. 2<sup>nd</sup> ed, Rombeau JL, Calvel. WB Saunders, Philadelphia, 1990.
19. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı. Hacettepe-Taş Basın-Yayın, 1998:175-200, 420-61, 733-72.
20. Chadhuri TK, Fink S. Pharmaceuticals and gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 1990;3:223-30.
21. Miller SJ, Oliver AD. Sorbitol content of selected sugar-free liquid medications. *Hosp Pharm* 1993; 28:741-55.